

# Primarna i sekundarna prevencija nevaricealnoga krvarenja iz gornjega gastrointestinalnog trakta u bolesnika na antiagregacijskoj terapiji

Milan Ličina, Boris Brozović, Davor Štimac

Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka

**SAŽETAK** Utvrđeno je da dvojna antitrombocitna terapija smanjuje rizik od srčane smrti, infarkta miokarda, moždanog udara i tromboze stenta nakon akutnoga koronarnog sindroma i perkutane koronarne intervencije. Sadašnje smjernice preporučuju dvojnju antitrombocitnu terapiju derivatima tienopiridina (npr. tiklopidin ili klopidogrel) u kombinaciji s aspirinom tijekom 12 mjeseci nakon perkutane koronarne intervencije. Međutim, ta je terapija udružena s komplikacijama krvarenja, kao što je gastrointestinalno krvarenje, koje je jedna od najčešćih životno ugrožavajućih komplikacija, osobito u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika. Primjena gastrointestinalne profilakse, u obliku primarne prevencije (sprječavanje prve epizode krvarenja) ili sekundarne prevencije (sprječavanje recidiva krvarenja), važna je u toj populaciji za smanjenje rizika od gastrointestinalnoga krvarenja. Potencijalno štetni događaji povezani s terapijom inhibitorima protonske crpke moraju se razmotriti, da se ne bi dodatno naštetilo bolesniku.

**KLJUČNE RIJEČI** aspirin; dvojna antitrombocitna terapija; gornje gastrointestinalno krvarenje; inhibitori protonske crpke; klopidogrel; profilaksa

Dvojna antitrombocitna terapija (DAT, engl. *dual antiaggregation therapy*) acetilsalicilnom kiselinom i tienopiridinima (klopidogrel) primjenjuje se u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom te tijekom 12 mjeseci nakon perkutane koronarne intervencije (transluminalne angioplastike i/ili nakon postavljanja stenta).<sup>1</sup> Problem takvoga liječenja jest povećani rizik od gastrointestinalnog (GI) krvarenja; bolesnici na DAT-u imali su dva puta veći rizik od GI krvarenja od onih samo na aspirinu.<sup>2</sup>

## ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI

Antiagregacijski lijekovi sprječavaju adheziju, aktivaciju i agregaciju trombocita. S obzirom na to da se ti procesi odvijaju istodobno, terapija usmjerena na samo jedan od tih procesa nije dovoljna u prevenciji aterotrombotičnih komplikacija, osobito kod koronarnih zahvata. Tri su glavna mehanizma djelovanja antitrombocitnih lijekova: inhibicija ciklooksigenaze-1 (COX-1) s pomoću acetilsalicilne kiseline (ASK), inhibicija ADP-receptora s pomoću tienopiridina i blokada glikoproteinskih IIB/IIIa receptora istoimenim blokatorima (*Glycoprotein IIB/IIIa inhibitors* – GPI IIB/IIIa).

**Acetilsalicilna kiselina (ASK).** ASK ireverzibilno inaktivira trombocitni enzim ciklooksigenazu (COX) ključan za stvaranje tromboksana 2 (TxA2), molekule

koja sudjeluje u procesu trombogeneze. Trombociti su citoplazmatski ostatci megakariocita te kao bezvezgrene krvne particule ne mogu sintetizirati znatne nove količine COX-a. Antiagregacijsko djelovanje ASK-a traje tijekom cijeloga životnog vijeka trombocita, odnosno oko 10 dana. Dvije su izoforme COX enzima, COX-1 i COX-2 izoenzim. Izoenzim COX-1 ima važnu ulogu u gastroduodenalnoj citoprotekciji, bubrežnoj perfuziji i aktivnosti trombocita, dok je izoenzim COX-2 povezan s upalom i tumorogenezom. Trajna inaktivacija izoforme COX-1 izazvana acetilsalicilnom kiselinom dovodi do prevencije tromboze, ali i do povećane mogućnosti krvarenja. ASK nepovratno blokira COX-1 acetiliranjem serinskog ostatka u sredini molekule, čime onemogućuje vezanje supstrata, tj. molekule arahidonske kiseline. Navedeno sprječava pretvorbu arahidonske kiseline u TxA2. TxA2 je snažan posrednik trombocitne aktivacije i agregacije, a na razini krvnih žila djeluje kao snažan stimulator vazokonstrikcije i proliferacije glatkih mišićnih stanica u aterosklerotičnom plaku.

Najčešća komplikacija terapije acetilsalicilnom kiselinom jest gastrointestinalno krvarenje. Uzrok je tomu dvojak: inhibicija sinteze tromboksana u trombocitima i posljedična sklonost krvarenju te inhibicija sinteze prostaglandina E<sub>2</sub> u gastrointestinalnoj mukozi (također posredovano blokadom COX-1 enzima) što vodi do smanjene citoprotekcije želučane sluznice. Danas se

zna da dnevna doza kojom se postiže antiagregacijski učinak (od 75 do 100 mg) dvostruko povećava rizik za krvarenje iz gastrointestinalnog trakta.<sup>3</sup>

**Antagonisti ADP receptora: tienopiridini (tiklopidin, klopido­grel, prasugrel, tikagrelol).** Tienopiridini su prolijekovi, inaktivni prekursori aktivnog oblika lijeka, koji se putem citokroma P-450 u jetri metaboliziraju do aktivnih metabolita. Oni kompetitivno i ireverzibilno inaktiviraju trombocitni receptor P2Y12 koji je receptor za ADP pa posljedično tome izostaje i agregacija trombocita. Stariji lijek iz te skupine, tiklopidin, zbog nuspojava je (neutropenija, poremećaj jetrene funkcije i trombotična trombocitopenična purpura) uglavnom zamijenjen lijekom novije generacije – klopido­grelom. Klopido­grel se u kroničnoj terapiji daje u dozi od 75 mg jednom na dan. Klopido­grel je prolijek te zahtijeva aktivaciju u hepatocitima putem citokrom P-450 enzimskog sustava. Jedan od ključnih izoenzima za konverziju jest CYP2C19, koji sudjeluje i u metabolizmu inhibitora protonske crpke (IPP). Studije su pokazale da IPP-i interferiraju s klopido­grelom kompetitivnom inhibicijom CYP2C19 enzima, što rezultira smanjenom proizvodnjom aktivnoga tiola klopido­grela.<sup>4</sup>

**Antagonisti glikoproteinskih receptora IIb/IIIa (GPI IIb/IIIa).** Danas se u kliničkoj uporabi osim ASK-a i inhibitora P2Y12 receptora primjenjuju i inhibitori glikoproteinskih receptora IIb/IIIa (GPI IIb/IIIa): abciximab, tirofiban i eptifibatid. Zahvaljujući GP IIb/IIIa receptorima, aktivirani trombociti međusobno se povezuju, spajajući se na suprotne krajeve molekule fibrinogena u postupku agregacije trombocita. Svi se GPI IIb/IIIa primjenjuju intravenski uz istodobnu primjenu nefrakcioniranoga heparina ili heparina male molekularne mase.

**PREVENCIJA AKUTNIH KRVARENJA IZ GORNJEGA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA UZ DVOJNU ANTITROMBOCITNU TERAPIJU**

**Krvarenje iz peptičkog ulkusa.** Akutno krvarenje iz gornjega gastrointestinalnog trakta u bolesnika na DAT-u povezano je sa znatnim morbiditetom i mortalitetom. Peptički ulkus i dalje je najčešći uzrok na koji otpada 35% učestalosti, a smrtnost je kod peptičkog ulkusa i dalje znatna – 8,9%.<sup>5</sup> Glavni čimbenici rizika za krvarenje iz peptičkog ulkusa jesu infekcija koju uzrokuje *Helicobacter pylori* i istodobna primjena lijekova, osobito kombinacija inhibitora ciklooksigenaze (COX) i antitrombocitnih lijekova.<sup>6</sup> Rizik za krvarenje može se znatno smanjiti odgovarajućom strategijom primarne i sekundarne prevencije. Klinički pretkazatelji visokog rizika jesu: dob >65 godina, stanje cirkulatornog kolapsa/šoka, loše opće zdravstveno stanje bolesnika, komorbiditet, niska početna razina hemoglobina, melena, potrebno transfuzijsko liječenje, nalaz svijetlocrvene krvi pri hematemezi ili u nazogastričnom aspiratu, ili pri digitorektalnom pregledu, sepsa, povišeni laboratorijski nalazi ureje, kreatinina ili serumskih aminotransferaza, kronični alkoholizam, aktivna zloćudna bolest, neodgovarajući sociofamilijarni uvjeti i „*Acute Physiology and*

*Chronic Health Evaluation*“ APACHE II zbroj viši od 11.<sup>7</sup>

**Uloga infekcije koju uzrokuje *Helicobacter pylori*.**

*Helicobacter pylori* (HP) je neovisni čimbenik rizika nekomplicirane i komplicirane ulkusne bolesti dvanaesnika i želuca, čija uspješna eradikacija sprječava pojavu recidiva. Preporučena je eradikacija HP-a prije početka dugotrajnoga DAT-a.<sup>8</sup> Eradikacija HP-a bitna je mjera primarne i sekundarne prevencije krvarenja iz peptičkog ulkusa.

Nakon krvarenja iz peptičkog ulkusa eradikacija HP-a je prikladna, ali nije zamjena za odgovarajuću farmakološku sekundarnu prevenciju. Većina dijagnostičkih testova za detekciju HP-a ima znatno smanjenu osjetljivost, oko 45–70%, prilikom akutnog krvarenja iz peptičkog ulkusa. Osjetljivost monoklonskog testa antigena u stolici ostaje na oko 87%. Iz tih razloga najnovije smjernice iz Maastrichta preporučuju empirijsku terapiju eradikacije HP-a nakon krvarenja iz peptičkog ulkusa. Ta je strategija posebno korisna u područjima s visokom prevalencijom infekcije HP-om.<sup>8</sup>

Ekspertna hrvatska skupina preporučuje da prva linija terapije bude sekvencijska 10-dnevna terapija bez prethodne kultivacije i ispitivanja rezistencije na klaritromicin: prvih pet dana IPP + amoksicilin, zatim u nastavku idućih 5 dana IPP + klaritromicin + metronidazol; ili trojna terapija u trajanju 10–14 dana: IPP + amoksicilin + metronidazol.<sup>9</sup>

**Uloga COX inhibitora.** Bolesnici koji uzimaju nesteroidne antireumatike (NSAR) imaju 3–4 puta veći rizik krvarenja iz peptičkog ulkusa, dok je taj rizik uvećan za 2–3 puta u bolesnika koji uzimaju selektivne COX-2 inhibitore.<sup>10</sup> U tablici 1 prikazana je klasifikacija bolesnika prema riziku za razvoj GI krvarenja uz primjenu COX inhibitora i antiagregacijskih lijekova.<sup>11</sup>

Bolesnici s niskim rizikom za kardiovaskularne i GI događaje mogu dobivati NSAR-e (dodatni IPP možda nije potreban), oni s rizikom srednjega stupnja GI toksičnosti, ali ne i povećanim kardiovaskularnim rizikom mogu dobivati selektivni COX-2 inhibitor (ili NSAR + IPP ili NSAR + mizoprostol).

U bolesnika s visokim rizikom za GI komplikacije, a koji trebaju terapiju COX inhibitorima preporučeno je liječenje kombinacijom IPP-a i COX-2 inhibitora kako bi se rizik ponovnoga krvarenja smanjio.<sup>12</sup> U toj je populaciji bolesnika primjena neselektivnih NSAR-a uz IPP ili monoterapiju sa selektivnim COX-2 inhibitorima i dalje povezana s visokim rizikom recidivirajućeg ulkusnog krvarenja te se ne preporučuje.

Daljnja su istraživanja pokazala da su svi COX inhibitori, osim aspirina povezani s povećanim rizikom za kardiovaskularne ishode.<sup>13</sup> Bolesnike s povećanim kardiovaskularnim rizikom i s umjerenim GI rizikom treba liječiti, prema sadašnjim istraživanjima, naproksenom + IPP-om (uz dodatak kardioprotektivnog aspirina prema potrebi). U bolesnika sa znatnim kardiovaskularnim i znatnim GI rizicima bilo bi idealno izbjeći sve neaspirinske COX inhibitore.<sup>14</sup> U tablici 2 prikazane su smjernice prevencije krvarenja u bolesnika s povišenim kardiovaskularnim rizikom, a koji su na terapiji COX inhibitorima.

**TABLICA 1.** Klasifikacija bolesnika prema riziku za razvoj gastrointestinalnog krvarenja

Krvarenja uz primjenu COX inhibitora i antiagregacijskih lijekova
<b>Nizak rizik</b> 1. bez čimbenika rizika
<b>Srednji rizik</b> 1. dob >65 godina 2. u kombinaciji s drugim antiagregacijskim lijekom 3. u kombinaciji s drugim NSAR-om 4. u kombinaciji s oralnim bifosfonatima 5. u kombinaciji s inhibitorima serotonina 6. uz terapiju sa sistemnim kortikosteroidima
<b>Visoki rizik</b> 1. prijašnja anamneza krvarenja iz gornjega GI trakta 2. prijašnja anamneza peptičkoga vrieda 3. u kombinaciji s antikoagulantima 4. prisutnost 3 ili više čimbenika srednjega rizika

Postoji složena i nepotpuno razumljiva interakcija između aspirina i COX inhibitora. Vjerojatno svi neaspirinski COX inhibitori povećavaju rizik za kardiovaskularne događaje. Nekoliko NSAR-a i selektivnih COX-2 inhibitora narušavaju COX-1 inhibitorno djelovanje aspirina, ibuprofen narušava antitrombocitno djelovanje *in vivo*. Taj se efekt ne vidi ako je aspirin uzet dva sata prije ibuprofena.<sup>15</sup>

#### KRVARENJE IZ GORNJEGA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I ANTIAGREGACIJSKA TERAPIJA

Tri su generacije antiagregacijskih lijekova u zajedničkoj primjeni: aspirin (acetilsalicilna kiselina – ASK), dipiridamol i klopidogrel. Dipiridamol je najčešće korišten u kombinaciji s aspirinom i nije povezan s povećanim rizikom za akutno krvarenje iz gornjega GI trakta. Aspirin i klopidogrel inhibiraju agregaciju trombocita posebnim i komplementarnim mehanizmima i oba su povezana s povećanim rizikom za akutno krvarenje iz gornjega GI trakta. Obloženi ili puferirani pripravci aspirina ne pružaju znatnu zaštitu, sugerirajući da su važniji sistemni nego lokalni učinci aspirina.<sup>16</sup> Usporedbom nepovoljnih učinaka aspirina i klopidogrela nije bilo znatne razlike u pojavi velikih krvarenja, koja bi utjecala na određivanje preventivne strategije.<sup>17,18</sup> Čimbenici rizika za krvarenje uz antitrombocitne lijekove navedeni su u tablici 1. Nema studija koje uspoređuju ishode u sekundarnoj prevenciji krvarenja iz peptičkog ulkusa u kombinaciji aspirin + IPP u odnosu na klopidogrel + IPP.

U kardiovaskularnih bolesnika bitno je kardioprotektivno djelovanje aspirina i važno je nastaviti terapiju aspirinom nakon krvarenja iz peptičkog ulkusa. Prekid terapije, prema izvještajima studija, povezan je s visokom stopom smrtnosti ili kardiovaskularnih događaja u šest mjeseci nakon prestanka uzimanja aspirina: 31% u usporedbi s 8% u onih u kojih je aspirin ponovno uveden.<sup>19</sup> U bolesnika koji su liječeni niskim dozama

**TABLICA 2.** Prevencija akutnoga GI krvarenja u bolesnika na terapiji COX inhibitorima, s obzirom na kardiovaskularni rizik

	Nizak kardiovaskularni rizik	Visok kardiovaskularni rizik*
<b>Nizak rizik krvarenja iz gornjega GI trakta</b>	NSAR**	
	COX-2 selektivni inhibitor***	naproksen*
<b>Umjereni rizik krvarenja iz gornjega GI trakta</b>	COX-2 selektivni inhibitor***	
	NSAR + IPP	naproksen + IPP
	NSAR + mizoprostol	naproksen + mizoprostol
<b>Visoki rizik krvarenja iz gornjega GI trakta</b>	COX-2 selektivni inhibitor + IPP	općenito izbjegavati sve ne-aspirinske COX inhibitore

\*dodati kardioprotektivnu terapiju aspirinom ako je potrebno, IPP profilaksa indicirana je uz kombiniranu terapiju aspirin + naproksen

\*\*NSAR treba primjenjivati u najnižoj mogućoj dozi, izgleda da je to povezano s nižim rizikom za krvarenje; važeće smjernice u UK-u zagaravaju profilaksu IPP-om uz dugotrajnu primjenu NSAR-a ili COX-2 inhibitora, bez obzira na GI rizik

\*\*\*COX-2 inhibitori obično uključuju celekoksib i etoriksib

aspirina, liječenje ASK-om treba nastaviti što prije, kad se procijeni da rizik kardiovaskularnih komplikacija nadmašuje rizik krvarenja.<sup>20</sup>

U bolesnika s niskim rizikom za krvarenje, koji u terapiji imaju jedan antitrombocitni lijek, gastroprotekcija nije preporučena.<sup>21</sup> U skupini bolesnika sa srednjim i visokim rizikom za krvarenje primarna je prevencija preporučena. Profilaksa IPP-om smanjuje krvarenje povezano s antitrombocitnim lijekovima i učinkovitija je od antagonista H<sub>2</sub>-receptora.<sup>22,23</sup> Iako su prve studije upućivale na to da je dodavanje IPP-a povezano s povećanim kardiovaskularnim rizikom u bolesnika liječenih klopidogrelom, novija ispitivanja nisu utvrdila klinički značajno međudjelovanje IPP-a i klopidogrela.<sup>24-26</sup>

#### PEPTIČKI ULKUSI KOJI NISU POVEZANI S INFEKCIJOM KOJU UZROKUJE H. PYLORI, ASPIRINOM I NSAR-om

Peptički ulkusi koji nisu povezani s tradicionalno glavnim čimbenicima rizika su u porastu, znatan su klinički problem jer su povezani s ukupnom lošom prognozom, s vrlo visokom učestalošću nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda, ali i vrlo visokim rizikom za recidiv krvarenja. Važno je razmotriti mogućnost postojanja gastrinoma kao uzročnika tih idiopatskih ulkusa, ali u praksi, to je rijedak uzrok.

Kontinuirana terapija IPP-om preporučena je kao sekundarna prevencija nakon akutnoga krvarenja iz idiopatskog ulkusa gornjega GI trakta, ali kod tih ulkusa ne mora biti tako učinkovita. U novijem istraživanju zaključeno je da nastavak terapije PP-om nije znatno smanjio rizik za recidiv krvarenja.<sup>27</sup> To može upućivati na

to da možda treba dati prednost zaštiti sluznice mizoprostolom ili sukralfatom, ali se i dalje čini razumnim preporučiti gastroprotekciju IPP-om u toj skupini.<sup>28</sup>

### ENDOSKOPSKA TERAPIJA

Rana endoskopija, u prvih 24 sata nakon prezentacije krvarenja, preporučuje se za većinu bolesnika s akutnim krvarenjem iz gornjega GI trakta.

Rana endoskopija treba biti odgođena u bolesnika s visokim rizikom, kao što su bolesnici s akutnim koronarnim sindromom ili sumnjom na perforaciju.

Također, vrlo niski zbroj na Glasgow-Blatchfordovoj ljestvici može izdvojiti bolesnike niskoga rizika, koji vjerojatno neće imati endoskopske znakove povišenog rizika niti korist od endoskopskog pregleda; bolesnici iz te skupine mogu se sigurno liječiti ambulantno i nemaju potrebu za ranom endoskopijom (tablica 3).<sup>29</sup>

U bolesnika koji su na antikoagulantnoj terapiji, korekcija koagulopatije je potrebna, ali endoskopiju ne bi trebalo odgađati osim u predoziranih bolesnika. Korekcija koagulopatije u tih bolesnika može olakšati endoskopsko liječenje. Takav se stav ne odnosi na bolesnike s cirozom jetre.

Endoskopske značajke krvarenja navedene su u tablici 4. Čimbenici rizika za recidiv krvarenja i mortalitet jesu aktivnost krvarenja, lokalizacija i veličina ulkusa, kao i tip lezije npr. vrijed, varikoziteti, rak. Endoskopski pretkazatelji povišena rizika navedeni su u tablici 5.

Endoskopska je terapija potrebna kod lezija koje nose visoki rizik za recidiv krvarenja (slika 1).

Injekcija epinefrina sama nije dostatna i treba je primijeniti u kombinaciji s drugim metodama.

Hemostatičke klipse, termokoagulacija, ili injekcije sklerozantnoga sredstva treba primijeniti u bolesnika s lezijama visokog rizika, same ili u kombinaciji s injekcijom epinefrina. Monoterapija s pomoću termokoagulacije, sklerozansa, hemoklipi, trombina ili fibrinskog ljepila omogućuje učinkovitiju endoskopsku hemostazu

nego sam adrenalin ili sama farmakoterapija.<sup>30</sup> Rutinska „second-look“ endoskopija nije preporučena.

Za bolesnike s recidivom krvarenja nakon početne uspješne endoskopske hemostaze, terapija izbora je ponovno endoskopsko zaustavljanje krvarenja. Kad se recidivno krvarenje ne može kontrolirati endoskopskom terapijom, perkutana embolizacija može biti alternativna opcija kirurškom liječenju.

**TABLICA 3. Procjena ranog rizika prema Glasgow-Blatchfordovoj ljestvici; bolesnici niskog rizika: zbroj 0, 1 ili 2**

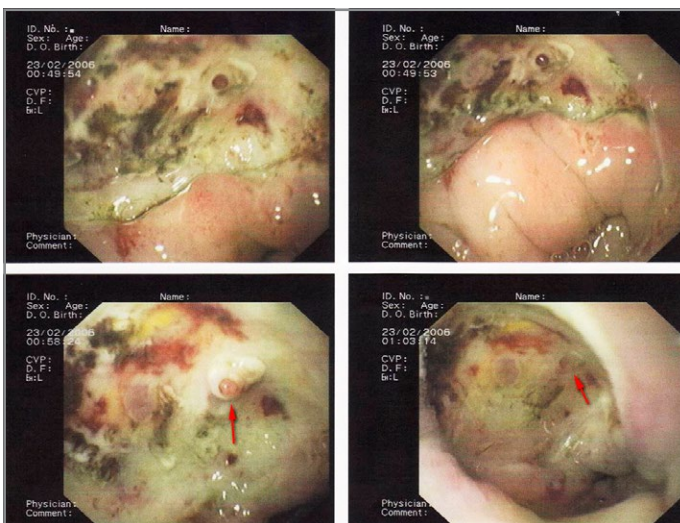
Klinički/laboratorijski znakovi	Zbroj
porast ureje u serumu	2-6
pad vrijednosti hemoglobina	1-6
pad krvnoga tlaka	1-3
pojava sinkope, znakovi jetrene bolesti (u anamnezi ili laboratorijskim nalazima, znakovi srčanoga zatajivanja u anamnezi ili kliničkoj slici)	2
ubrzanje pulsa, pojava melene	1

**TABLICA 4. Klasifikacija ulkusa prema Forrestu**

Endoskopski znakovi krvarenja	
<b>Akutno krvarenje</b>	
Forrest 1A	pulsirajuće arterijsko krvarenje u mlazu
Forrest 1B	slijevajuće krvarenje
<b>Znakovi nedavnoga krvarenja</b>	
Forrest 2A	vidljiva krvna žila na dnu ulkusa
Forrest 2B	prianjajući ugrušak na dnu ulkusa
Forrest 2C	naslaga hematina na dnu ulkusa
<b>Lezija bez aktivnoga krvarenja</b>	
Forrest 3	dno ulkusa pokriveno fibrinom

**TABLICA 5. Endoskopski pretkazatelji rizika za krvarenje/mortalitet kod ulkusne bolesti**

<b>Lezije visokog rizika</b>	
Endoskopski znakovi krvarenja	Forrest 1A, 1B, 2A, 2B
Lokalizacija ulkusa	<ul style="list-style-type: none"> <li>stražnja stijenka/mala krivina želudca</li> <li>stražnja stijenka bulbosa dvanaesnika</li> </ul>
Veličina ulkusa	duboki ulkus >2 cm
<b>Lezije niskog rizika</b>	
Endoskopski znakovi krvarenja	Forrest 2C, 3
Lokalizacija ulkusa	<ul style="list-style-type: none"> <li>prednja stijenka/velika krivina želudca</li> <li>prednja stijenka bulbosa dvanaesnika</li> </ul>
Veličina ulkusa	plitak ulkus <2cm



**SLIKA 1. Vrijed dvanaesnika visokog rizika za recidiv krvarenja, Forrest 2A, vidljiva krvna žila prije i nakon sklerozacije apsolutnim alkoholom**

## ZAKLJUČAK

Akutno krvarenje iz gornjega gastrointestinalnog (GI) trakta u bolesnika koji uzimaju antiagregacijsku terapiju ostaje povezano sa znatnim pobolom i smrtnošću, bilo zbog gastrointestinalnih ili kardiovaskularnih komplikacija. Rizik za krvarenje može se znatno smanjiti odgovarajućom strategijom primarne i sekundarne prevencije.

Na temelju podataka iz medicinske literature i kliničke prakse preporučuje se eradikacija *Helicobacter pylori* u primarnoj prevenciji, prije početka dugotrajne antitrombotične terapije, ili terapije aspirinom ili nesteroidnim antireumaticima (NSAR), kao i u sekundarnoj prevenciji, uz odgovarajuću farmakološku terapiju. Nakon krvarenja iz peptičkog ulkusa preporučena je empirijska eradikacijska terapija *Helicobacter pylori* u područjima s visokom prevalencijom infekcije.

Liječenje inhibitorima protonske crpke preporučeno je u primarnoj prevenciji u bolesnika s visokim rizikom za GI krvarenje (prijašnja anamneza krvarenja iz gornjega gastrointestinalnog trakta, prijašnja anamneza peptičkog vrieda, konkomitantna antikoagulantna terapija), kao i u bolesnika koji imaju povišen rizik za GI krvarenje (dob >65 godina, uz kortikosteroidnu terapiju, u kombinaciji s drugim antiagregacijskim lijekom, simptomi GERB-a).

Bolesnike koji moraju uzimati COX inhibitore,

a imaju povećani kardiovaskularni rizik i umjereni gastrointestinalni rizik, treba liječiti kombinacijom naproksena i inhibitora protonske crpke (uz dodatak kardioprotektivnog aspirina prema potrebi). U bolesnika koji imaju povećani kardiovaskularni rizik i koji su liječeni niskim dozama aspirina, liječenje derivatima acetilsalicilne kiseline (ASK) treba nastaviti što prije, kad se procijeni da rizik kardiovaskularnih komplikacija nadmašuje rizik krvarenja.

Ranu endoskopiju, kao dijagnostičku i terapijsku metodu, treba učiniti u prvih 24 sata nakon prezentacije krvarenja, osim u bolesnika s visokim rizikom procedure (bolesnici s akutnim koronarnim sindromom ili sumnjom na perforaciju). Kod lezija visokog rizika za recidivno krvarenje, endoskopska hemostatička terapija provodi se kombinacijom intramukozne injekcije epinefrina s drugim metodama (hemostatičke klipse, termokoagulacija, ili injekcije sklerozantnog sredstva), sama injekcija epinefrina nije dovoljna.

U bolesnika u kojih nastupi recidiv krvarenja nakon početne uspješne endoskopske intervencije potreban je ponovni endoskopski pregled i ponovna endoskopska terapija hemostaze.

U slučaju neuspjeha endoskopske hemostaze kao opcije liječenja treba razmotriti perkutanu selektivnu arterijsku embolizaciju ili kirurško liječenje.

## Primary and secondary prevention of the non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients on antiaggregation therapy

Milan Ličina, Boris Brozović, Davor Štimac

Department of Gastroenterology, Clinic of Internal Medicine, Clinical Hospital Center Rijeka, University of Rijeka School of Medicine, Rijeka, Croatia

**SUMMARY** Dual antiplatelet therapy has been found to reduce the risk of cardiac death, myocardial infarction, stroke and stent thrombosis following acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. The current guidelines recommend a dual antiplatelet therapy with thienopyridine derivatives (e.g. ticlopidine or clopidogrel) combined with aspirin during the 12 months following percutaneous coronary intervention. However, this therapy is associated with bleeding complications, such as gastrointestinal bleeding, which is one of the most common life-threatening complications, especially in patients with multiple risk factors. Application of gastrointestinal prophylaxis, in the form of primary prevention (prevention of the first episode of bleeding) or secondary prevention (prevention of recurrent bleeding) is important in this population in order to reduce the risk of gastrointestinal bleeding. The potential adverse events associated with proton pump inhibitors therapy must be considered in order to ensure no additional harm to the patient.

**KEY WORDS** aspirin; clopidogrel; dual platelet aggregation inhibition therapy; prevention; proton pump inhibitors; upper gastrointestinal tract hemorrhage

### LITERATURA

1. Cross J. Antiplatelet therapy for improving post-PCI outcomes: interpreting current treatment guidelines for optimal management of the post-ACS patient. *Am J Manag Care*. 2009 Mar;15(2 Suppl):S48-53.
2. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al.; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78.
3. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Jan;25(2):166-81.
4. Abraham NS. Prescribing proton pump inhibitor and clopidogrel together: current state of recommendations. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011 Oct; 27(6):558-64.
5. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*. 2011 Oct;60(10):1327-35.
6. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep;4(5):206-22.
7. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al.; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 19;152(2):101-13.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al.; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.
9. Katicić M, Duvnjak M, Kanizaj TF, et al. Croatian guidelines for diagnostics and treatments of *Helicobacter pylori* infection. *Lijec Vjesn*. 2014 Jan-Feb; 136(1-2):1-17.
10. Krznarić Ž, Kunović A. Gastrointestinalne komplikacije primjene NSAR i antikoagulantne terapije. *Medicus*. 2012;2:223-29.
11. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep;4(5):206-22.
12. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al.; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients

with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):101–13.

13. Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, et al. AJC Editor's consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2010 Sep 15;106(6):873–84.

14. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2533–49.

15. Awa K, Satoh H, Hori S, Sawada Y. Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Aug;37(4):469–74.

16. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct 28;52(18):1502–17.

17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329–39.

18. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al.; Investigators of the Asociación Española de Gastro-

enterología (AEG). Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* 2007 Mar;102(3):507–15.

19. Derogar M, Sandblom G, Lundell L, et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jan;11(1):38–42.

20. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al.; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):101–13.

21. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2533–49.

22. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al.; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010 Nov 11;363(20):1909–17.

23. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al.; Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antipla-

telet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* 2007 Mar;102(3):507–15.

24. Mizia-Stec K, Haberka M, Mizia M, et al. Effects of pantoprazole on dual antiplatelet therapy in stable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention. *Pharmacol Rep.* 2012;64(2):360–8.

25. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome—a systematic review. *Heart.* 2013 Apr;99(8):520–7.

26. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(8):810–23.

27. Wong GL, Au KW, Lo AO, et al. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;10(10):1124–9.

28. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013 Sep;4(5):206–22.

29. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet.* 2009 Jan 3;373(9657):42–7.

30. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan;7(1):33–47; quiz 1–2.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Milan Ličina, dr. med.

Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka Krešimirova 42, 51000 Rijeka

E-mail: mlicina.ri@gmail.com; Telefon: +385 51 658 111