

# Gastrointestinalna endoskopija i acetilsalicilna kiselina: što liječnik obiteljske medicine treba znati?

## *Gastrointestinal Endoscopy and Acetylsalicylic Acid: What a Family Physician Needs to Know?*

**HRVOJE IVEKOVIĆ, NADAN RUSTEMOVIĆ**

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

**SAŽETAK** Područje gastrointestinalne endoskopije kod bolesnika na antiagregacijskoj terapiji karakteriziraju dva klinička scenarija. Zbog ulceriformnog potencijala acetilsalicilne kiseline postoji povećan rizik od nastanka gastrointestinalnog krvarenja, osobito u bolesnika starije životne dobi. U ovom kontekstu uloga liječnika obiteljske medicine očituje se u prepoznavanju populacije s čimbenicima rizika od nastupa krvarenja te poduzimanju prikladnih mjera prevencije. Drugi scenarij uključuje pripremu bolesnika na antiagregacijskoj terapiji za intervencijske gastrointestinalne zahvate. Odluka o prekidu antiagregacijske terapije ovisi o ravnoteži rizika od nastanka tromboembolijskog incidenta s jedne strane te rizika od nastanka postproceduralnog krvarenja s druge strane. Liječnik obiteljske medicine treba biti upoznat s navedenim čimbenicima rizika radi adekvatne pripreme bolesnika za endoskopsku proceduru. Ipak, bolesnici s visokim rizikom od nastanka tromboembolijskog incidenta u kojih se planira zahvat s visokim rizikom od nastanka postproceduralnog krvarenja zaslužuju zajedničku odluku gastroenterologa i kardiologa, i to za svakog bolesnika individualno.

**KLJUČNE RIJEČI:** gastrointestinalna endoskopija, acetilsalicilna kiselina, gastrointestinalno krvarenje, postpolipektomijsko krvarenje

**SUMMARY** Gastrointestinal endoscopy in patients on antiplatelet therapy is characterised by two clinical scenarios. Due to the ulcerogenic potential of acetylsalicylic acid, there is an increased risk of gastrointestinal haemorrhage, especially in the elderly. In that regard, the role of the family physician is to recognise the population at risk and to implement preventive measures. The other clinical situation is the preparation of patients on antiplatelet therapy for invasive gastrointestinal endoscopy interventions. A decision whether or not to discontinue antiplatelet therapy is balanced against the risk of thromboembolic events and the risk of post-procedural bleeding. The family physician should be aware of both these risk factors before the planned procedure. However, in patients with a high risk of thromboembolic events in whom a high-risk procedure is contemplated, this decision is made jointly by cardiologist and endoscopist on an individual basis.

**KEY WORDS:** gastrointestinal endoscopy, acetylsalicylic acid, gastrointestinal bleeding, post-polypectomy bleeding

### Uvod



Općenito gledano, za razumijevanje područja gastrointestinalne endoskopije kod bolesnika na antiagregacijskoj terapiji potrebno je znati dvije činjenice. S jedne strane, u Hrvatskoj se izvede nešto manje od 100.000 endoskopskih procedura na godinu (52.000 ezofagogastroduodenoskopija i 45.000 kolonoskopija) (1). Među razlozima ovog broja pretraga važno mjesto zauzimaju širina indikacija i otvoren pristup pri naručivanju za endoskopske pretrage liječnicima obiteljske medicine (engl. *open access endoscopy*). Također, provođenje Nacionalnog programa ranog probira na kolorektalni karcinom dovelo je do povećanja kolonoskopskih pretraga i

sukladno tomu povećanog broja terapijskih zahvata (polipektomija), s ciljem uklanjanja prekanceroznih lezija. S druge strane, poznata je činjenica da stanovništvo Hrvatske stari. Uzimajući u obzir činjenicu da glavno mjesto u pobolu starijih imaju kardiovaskularne bolesti, realno je očekivati porast proporcije bolesnika s ordiniranom antiagregacijskom terapijom, a koji se upućuju na neku od endoskopskih pretraga.

U ovom članku opisana su dva najčešća klinička scenarija s kojima se liječnik obiteljske medicine susreće u rutinskoj praksi. S obzirom na ulcerogeni potencijal acetilsalicilne kiseline (ASK), jedan je scenarij pojava krvarenja iz probavne ci-

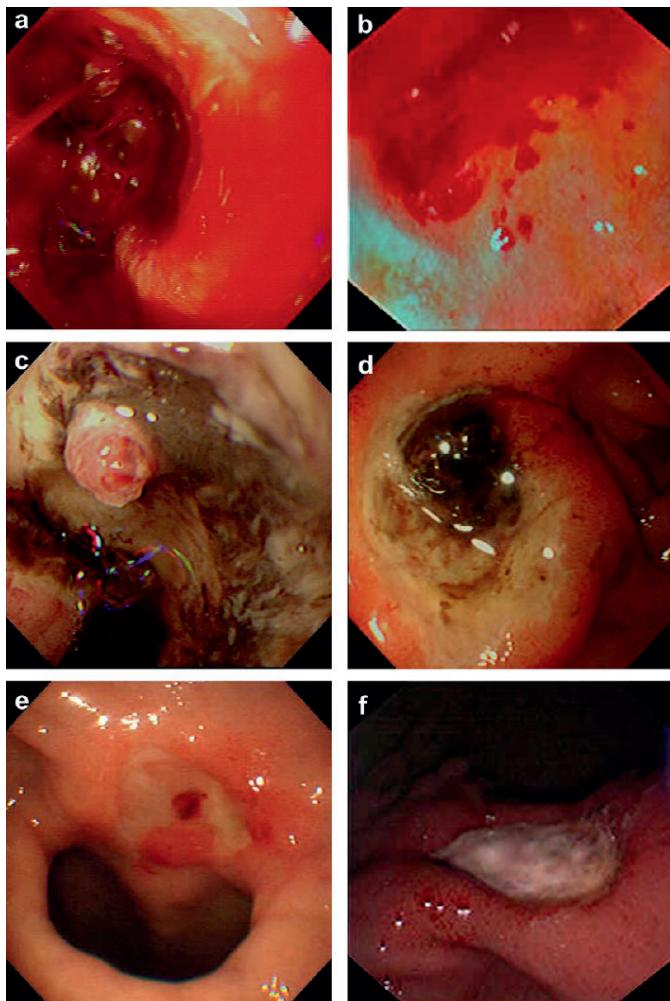
jevi kod bolesnika na antiagregacijskoj terapiji. Drugi scenarij uključuje pripremu ovih bolesnika za elektivne dijagnostičke i terapijske endoskopske zahvate, poput biopsije želučane sluznice ili polipektomije.

## Krvarenje iz probavne cijevi kod bolesnika na antiagregacijskoj terapiji

### Kliničke osobitosti i javnozdravstveno značenje gastrointestinalnog krvarenja

Načelno, gastrointestinalno krvarenje (GIK) dijeli se na gornje i donje. Krvarenje iz gornjeg dijela probavne cijevi označava pojavu krvi u lumenu do razine Treitzova ligamenta. S obzirom na izvor i terapijske implikacije, ova krvarenja dijele se na ona podrijetlom iz varikoziteta jednjaka (varicealna) te ona koja svoj izvor vuku iz drugih lezija u gornjem dijelu probavne cijevi (nevaricealno gornje gastrointestinalno krvarenje, NV-GGIK), među kojima je vodeća peptička bolest želuca i dvanaesnika (slika 1.).

**SLIKA 1.** Morfološki oblici peptičke ulkusne bolesti: a) krvarenje u mlazu; b) slijevajuće krvarenje; c) ogoljela krvna žila; d) ugrušak; e) hematinska točka i f) dno vrijeda prekriveno fibrinom



**Izvor slika:** Odjel intervencijske gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a Zagreb

Pod pojmom krvarenja iz donjeg dijela probavne cijevi obuhvaćeni su izvori smješteni distalnije od Treitzova ligamenta i načelno uključuju krvarenja iz tankog i debelog crijeva. Klinička slika u ovih bolesnika karakterizirana je pojavom melene, hematemeze, hematokezije, uz prateće hemoragijske simptome (posthemoragijska anemija, sinkopa, hipotenzija itd.).

NV-GGIK čest je razlog hospitalizacija (2 – 4). Uglavnom se radi o bolesnicima starije životne dobi koje prati znatan morbiditet (5 – 7). Pojava krvarenja bitno utječe na pogoršanje postojećega zdravstvenog stanja ovih bolesnika, što zajedno s mogućim negativnim ishodima liječenja – poput ponovnog krvarenja – utječe na njihov mortalitet (8). Smještaj i liječenje ovih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja iziskuju znatne troškove u bolničkim sustavima razvijenih zemalja. Primjerice, u Sjedinjenim Američkim Državama 400.000 hospitalizacija na godinu odnosi se na bolesnike s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi, uz prosječni trošak od 20.405 US \$ na godinu po pacijentu (9, 10). Sve navedeno u konačnici čini NV-GGIK znatnim zdravstvenim problemom današnjice.

### Gastrointestinalno krvarenje i antiagregacijska terapija

Kardijalni bolesnici starije životne dobi svakako čine najranjiviju populaciju za nastanak GIK-a. Ova skupina bolesnika ima višestruke čimbenike rizika od nastanka krvarenja, poput starije životne dobi, opterećenosti komorbiditetima, uz prisutnost antitrombotske terapije (ASK i antikoagulancija). K tomu, ovi bolesnici već imaju prisutne defekte sluznice poput divertikuloze, arteriovenskih malformacija i angioplastičnih lezija.

Problem krvarenja iz probavne cijevi kod bolesnika na antitrombotskoj terapiji ilustrira ispitivanje provedeno na 78.000 bolesnika (11). Ocijenjeno je da će se tijekom godine dana dodatni NV-GGIK pojaviti kod 93 bolesnika (95%-tni interval pouzdanosti (CI): 34 – 544) na dvojnjoj antitrombotskoj terapiji, a krvarenje iz donjeg dijela probavne cijevi kod 18 bolesnika (95%-tni CI: 10 – 37). Nadalje, 51 bolesnik trebat će nadoknadu krvi (95%-tni CI: 24 – 182), a njih 67 (95%-tni CI: 30 – 214) trebat će hospitalizaciju zbog težine krvarenja ili pratećih komplikacija. Rizik je dramatičniji kod bolesnika na trojnoj antikoagulacijskoj terapiji: dovoljna su 23 bolesnika za novu pojavu krvarenja iz donjeg dijela probavne cijevi, 52 za pojavu gornjeg krvarenja, 25 bolesnika koji će imati potrebu za transfuzijom krvi te njih 45 koji će trebati hospitalizaciju (11).

### Acetilsalicilna kiselina i gastrointestinalno krvarenje

Ulceriformni potencijal ASK očituje se inhibicijom ciklooksigenaze 1 i posljedično tomu redukcijom sinteze gastroprotektivnih prostaglandina. Usprkos navedenom postojeći podaci o učinku antiagregacijske terapije na morbiditet i mortalitet kod bolesnika s NV-GGIK-om i dalje su kontroverzni. Prema

nekim izvješćima, uporaba ASK ne samo da ne utječe na mortalitet već ima protektivna svojstva (12 – 17). Tako su Wehbech i sur. proveli ispitivanje na uzorku od 717 bolesnika s NV-GGIK-om, od kojih je njih 56% primalo antitrombotsku terapiju (18). Pokazalo se da je uporaba ASK povezana sa smanjenjem smrtnosti [omjer rizika (OR) 0,26 (0,13 – 0,53)], ponovne pojave krvarenja [OR 0,31 (0,17 – 0,59)] i kraćim trajanjem hospitalizacije (koeficijent = -4,2 dana; 95%-tni CI -8,7, 0,3). Slični rezultati dobiveni su ispitivanjem Abu Daye i suradnika na uzorku od 398 ispitanika, od kojih je njih 44% bilo na antitrombotskoj terapiji (19). Multivarijantnom analizom na ovom uzorku ispitanika primijećen je manji broj neželjenih ishoda (smrtnost, potreba za kirurškim liječenjem, pojava ponovnog krvarenja) (OR 0,4, 95%-tni CI 0,2 – 0,8) i kraće trajanje hospitalizacije (koeficijent regresije = -3,4, 95%-tni CI [-6,6, -0,6]). Uporaba niskih doza ASK pokazala se prediktorom (navješćivačem) povoljnog ishoda kod bolesnika s NV-GGIK-om u ispitivanju Rotondana i suradnika na uzorku od 2398 bolesnika (20). Navedeno upućuje na potrebu promjene paradigme u pristupu bolesnicima s NV-GGIK-om, u smislu da postojeća praksa prekidanja ASK tijekom hospitalizacije zbog krvarenja iz probavne cijevi možda više nije potrebna. Također – a ovdje liječnik obiteljske medicine ima važnu ulogu – preporuka je da se uzimanje ASK može nastaviti nakon endoskopskog liječenja krvarenja iz probavne cijevi, osobito kod bolesnika u kojih kardiovaskularni rizik nadmašuje onaj od ponovne pojave krvarenja – obično 72 sata nakon inicijalne pojave. Važno je naglasiti da je kod ovih bolesnika indicirana primjena inhibitora protonske pumpe u niskoj dozi, s ciljem citoprotekcije želučane sluznice, naravno, nakon provjere statusa infekcije *Helicobacterom pylori*, odnosno eradikacije ako ona postoji.

### **Prevenција gastrointestinalnog krvarenja kod bolesnika koji uzimaju ASK: uloga liječnika obiteljske medicine**

S obzirom na prethodno istaknuti rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja kod bolesnika starije životne dobi koji su na antiagregacijskoj terapiji, uloga liječnika obiteljske medicine sastoji se u tome da zauzme agilniji stav, odnosno da u svojoj populaciji osiguranika prepozna one u kojih je ovaj rizik najveći i poduzme mjere kojima se on može smanjiti.

Iako ne postoje općeprihvaćeni kriteriji za ocjenu rizika od pojave gastrointestinalnog krvarenja kod bolesnika koji su na antiagregacijskoj terapiji, nekoliko čimbenika rizika konstantno se pojavljuje u literaturi i istaknuti su u tablici 1. Ovisno o stupnju, postoje ove strategije minimizacije rizika od pojave GIK-a kod bolesnika na antitrombotskoj terapiji:

1. U svrhu liječenja kardijalnih bolesti treba rabiti najnižu dozu ASK. Prema rezultatima ispitivanja CU-RRRNT-OASIS-7, povisivanje doze ASK iznad 81 mg

nema dodatne kardioprotektivne vrijednosti, već upravo suprotno: znatno povećava rizik od pojave GIK-a (21). Kako rizik od GIK-a raste s eskalacijom doze, treba izbjegavati kronično uzimanje ASK u dozama višim od 81 mg/dan. Također treba znati da su oba pripravka ASK (enterični ili puferirani) povezana s povećanim rizikom od GIK-a (22).

2. U ovoj populaciji bolesnika treba provesti testiranje na infekciju *Helicobacterom pylori* i provesti eradikacijsku terapiju u pozitivnih bolesnika. Iskorjenjivanje infekcije *Helicobacterom pylori* smanjuje rizik od ponovne pojave GIK-a, osobito kod bolesnika s anamnezom prethodne epizode GIK-a (22).
3. Rizik od kombinirane primjene ASK i tienopiridina ili antikoagulacijske terapije povezan je s povećanim rizikom od pojave GIK-a, odnosno krvarenja koja nalažu nadoknadu krvi ili hospitalizaciju. Stoga dvostrukom antitrombotsku terapiju treba primjenjivati s oprezom, odnosno samo ako korist od nje (u kardijalnom smislu) nadmašuje rizik od pojave GIK-a (11, 23).
4. Posebnu pozornost treba posvetiti politerapiji, koja je učestala pojava kod osoba starijih od 65 godina. Kod tih bolesnika novi se lijek propisuje u gotovo 75% posjeta liječniku, što rezultira pojavom primjene više od pet lijekova i pojavom neželjenih pojava u 82% bolesnika (24).
5. Primjenu inhibitora protonske pumpe (IPP) treba preporučiti osobama s rizikom od pojave GIK-a u svrhu citoprotekcije želučane sluznice. Prema nalazima ispitivanja CONGENT, primjena IPP-a smanjila je pojavu NV-GGIK-a za čak 66% kod bolesnika na dvostrukoj antiagregacijskoj terapiji i pokazala se financijski učinkovitom (25, 26). U odnosu na blokatore H<sub>2</sub>-receptora IPP su bolji lijek za terapiju i profilaksu ozljede sluznice probavne cijevi prouzročene primjenom ASK pa multidisciplinarnе smjernice potiču primjenu IPP-a kod bolesnika u kojih je rizik najveći (27). To uključuje one s prethodnom anamnezom GIK-a, peptičkom ulkusnom bolesti, starije životne dobi s brojnim komorbiditetima i konkomitantnom primjenom ASK, tienopiridina, nesteroidnih antireumatika, koagulanacija te oralnih steroida (tablica 1.).

Treba istaknuti da ne postoji farmakološki pripravak koji bi pružao zaštitu od oštećenja sluznice probavnog trakta prouzročenog s ASK ili drugim antitrombotskim lijekovima. Ne postoji ni adekvatna farmakološka zaštita od pojave GIK-a na području postojećih sluzničnih lezija tankog i debelog crijeva. Stoga je najsigurniji pristup kod bolesnika s rizikom od nastanka GIK-a primjena ASK u najnižoj mogućoj dozi i ograničenje primjene dvostruke antiagregacijske terapije na period koji je klinički potreban.



Osim navedenoga uloga liječnika obiteljske medicine očituje se u proaktivnom pristupu, ponajprije u prepoznavanju bolesnika visokog rizika i primjeni navedenih mjera za smanjenje pojave GIK-a u svojoj populaciji osiguranika.

**TABLICA 1.** Stratifikacija rizika od pojave gastrointestinalnog krvarenja kod bolesnika na antiagregacijskoj terapiji

<b>Nizak rizik:</b>
- dob < 65 godina - nepostojanje drugih čimbenika rizika.
<b>Srednji rizik (prisutnost jednog ili dvaju čimbenika rizika):</b>
- dob > 65 godina - dvojna antiagregacijska terapija - kombinacija s nesteroidnim antireumeticima - kombinacija s oralnim bisfosfonatima - kombinacija s inhibitorima ponovne pohrane serotonina - kombinacija sa sistemskom kortikosteroidnom terapijom.
<b>Visok rizik (prisutnost triju ili više čimbenika srednjeg rizika ili jedno od navedenoga):</b>
- anamneza prethodnoga gastrointestinalnog krvarenja - anamneza peptičke bolesti - prisutnost maligne bolesti - konkomitantno uzimanje antikoagulancija, nesteroidnih antireumatika.

## Gastrointestinalna endoskopija kod bolesnika na antiagregacijskoj terapiji

Gastrointestinalnu endoskopiju karakterizira širok spektar intervencijskih zahvata, u rasponu od dijagnostičkih (npr. biopsije sluznice) do terapijskih poput endoskopskih resekcija novotvorina probavne cijevi (polipektomija).

Kao i u drugim intervencijskim granama medicine tako ni ovi zahvati nisu bez stanovitog rizika od komplikacija, među kojima je najčešća pojava postintervencijskog krvarenja. Stoga planiranje invazivnih endoskopskih zahvata kod bolesnika na antiagregacijskoj terapiji uključuje balansiranje rizika od postproceduralnog krvarenja kod bolesnika u kojih terapija nije prekinuta, odnosno rizika od tromboembolijskog incidenta kod bolesnika u kojih je terapija ukinuta. Općenito, bolesnik kod kojeg se planira zahvat niskog rizika može slobodno nastaviti antiagregacijsku terapiju, osobito ako pripada skupini visokog rizika. Obrnuta situacija uključuje ukidanje antiagregacijske terapije – najčešće 5 – 7 dana – prije izvođenja zahvata visokog rizika kod bolesnika niskog rizika.

Odlučivanje o prekidu ili nastavku antiagregacijske terapije složenije je kod bolesnika visokog rizika i u kojih se planira procedura visokog rizika. Situacija može biti još složenija

kod urgentnih endoskopskih zahvata. Kliničko prosuđivanje u ovim situacijama zahtijeva poznavanje rizika od tromboze, rizika od mogućega postproceduralnog krvarenja i odluku o trenutku kada antiagregacijsku terapiju treba prekinuti, odnosno ponovo započeti.

### Podjela endoskopskih procedura u odnosu prema riziku od postproceduralnog krvarenja

Sukladno smjernicama Britanskoga gastroenterološkog društva te Europskog i Američkog društva za gastrointestinalnu endoskopiju endoskopske procedure možemo podijeliti u one niskog rizika od nastanka postintervencijskog krvarenja (dalje u tekstu zahvat niskog rizika) i one u kojih je ovaj rizik visok (dalje u tekstu zahvat visokog rizika) (28 – 30). Među endoskopske zahvate niskog rizika ubrajamo dijagnostičku ezofagogastroduodenoskopiju i kolonoskopiju s uzimanjem biopsijskih uzoraka ili bez njega, kolonoskopsku polipektomiju polipa manjih od 1 cm, endoskopski ultrazvuk bez tankoiglene biopsije ili ako se ona radi kod solidnih masa, dilataciju stenoza i umetanje proširnica (stentova) u probavnu cijev te izvođenje endoskopske retrogradne kolangiopankreatografije (ERCP) bez sfinkterotomije. Pri planiranju ovih zahvata nije potrebno prekidati antiagregacijsku terapiju acetilsalicilnom kiselinom.

S druge strane, među endoskopske procedure visokog rizika ubrajamo: endoskopsku mukoznu resekciju, submukoznu disekciju, ampulektomiju, ERCP sa sfinkterotomijom, izvođenje endoskopskog ultrazvuka s tankoiglenom biopsijom cističnih lezija, kolonoskopsku polipektomiju polipa većih od 1 cm, postavljanje perkutane endoskopske gastrostome te ligaciju varikoziteta jednjaka. Treba napomenuti da se samo prilikom izvođenja endoskopskih resekcija te endoskopskog ultrazvuka s tankoiglenom biopsijom cista, preporučuje izostaviti acetilsalicilnu kiselinu 5 dana prije procedure, dok se kod drugih endoskopskih procedura visokog rizika ona ne treba prekidati.

Stratifikacija endoskopskih zahvata s obzirom na pojavu postproceduralnog krvarenja i odlučivanje o nastavku terapije acetilsalicilnom kiselinom prikazani su u tablici 2.

### Rizik od tromboembolijskog incidenta kod bolesnika na antiagregacijskoj terapiji

Populacija bolesnika na antiagregacijskoj terapiji također se može podijeliti u dvije skupine: u one s niskim rizikom (dalje u tekstu bolesnik niskog rizika) te u one u kojih je rizik od nastanka tromboembolijskog incidenta visok (dalje u tekstu bolesnik visokog rizika). Populaciju niskog rizika čine pacijenti s dubokom venskom trombozom, kroničnom ili paroksizmalnom fibrilacijom atriya koja nije povezana sa srčanom greškom, s postavljenim biosintetskim srčanim zalisticima i mehaničkim aortalnim zalistikom, pacijenti u kojih je postavljena proširnica koja otpušta lijek (drug-eluting stent, DES)

**TABLICA 2.** Stratifikacija endoskopskih zahvata s obzirom na pojavu postproceduralnog krvarenja i odlučivanje o nastavku terapije acetilsalicilnom kiselinom

Rizik od postproceduralnog krvarenja	Endoskopska procedura	Nastavak terapije acetilsalicilnom kiselinom
Nizak rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EGDS i kolonoskopija +/- biopsije</li> <li>• EUS (bez TIB)</li> <li>• kolonoskopska polipektomija (&lt; 1 cm)</li> <li>• dilatacija stenoza probavne cijevi</li> <li>• EUS +TIB solidnih masa</li> <li>• Postavljanje proširnica</li> <li>• ERCP bez sfinkterotomije</li> <li>• koagulacija argonskom plazmom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da</li> <li>• Da</li> <li>• Da</li> <li>• Da</li> <li>• Da</li> <li>• Da</li> <li>• Da</li> </ul>
Visok rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EMR, ESD, ampulektomija</b></li> <li>• ERCP sa sfinkterotomijom</li> <li>• <b>EUS + TIB cističnih lezija</b></li> <li>• kolonoskopska polipektomija (&gt; 1 cm)</li> <li>• postavljanje PEG-a</li> <li>• ligacija varikoziteta jednjaka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne</b></li> <li>• Da</li> <li>• <b>Ne</b></li> <li>• Da</li> <li>• Da</li> <li>• Da</li> </ul>

**KRATICE:** EGDS – ezofagogastroduodenoskopija, EUS – endoskopski ultrazvuk, TIB – tankoiglena biopsija, ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, EMR – endoskopska mukozna resekcija, ESD – endoskopska submukozna disekcija, PEG – perkutana endoskopska gastrotoma

prije godinu dana, pacijenti u kojih je postavljen koronarni metalni stent prije više od 6 tjedana i bez čimbenika rizika (dijabetes, bubrežno zatajenje, malignom, kronično srčano zatajenje, kompleksna koronarna bolest, anamneza prethodne tromboze stenta) te konačno, bolesnici s preboljelim moždanim udarom, bez srčanog zatajenja, prije 6 tjedana. Populacija visokog rizika uključuje bolesnike s fibrilacijom atrija s pridruženom valvularnom greškom (neovisno o tome je li greška kirurški zbrinuta ili nije), mehaničkim zalistkom na mi-

tralnoj poziciji, bolesnike s mehaničkim valvulama koji su imali prethodni tromboembolijski incident, bolesnike s postavljenim koronarnim DES-om unutar godine dana, akutnim koronarnim sindromom te bolesnike koji su imali perkutanu koronarnu intervenciju bez postavljanja stenta. Kod bolesnika niskog rizika, u kojih se planira procedura niskog rizika nije potrebno prekidati antiagregacijsku terapiju s ASK. Ako se u ovoj populaciji bolesnika planira procedura visokog rizika, treba prekinuti ASK 5 dana prije zahvata, i to samo kod EUS-TIB cističnih lezija, en-

**TABLICA 3.** Odlučivanje o nastavku antiagregacijske terapije s obzirom na rizik od tromboembolijskog incidenta i rizik od postproceduralnog krvarenja

Rizik od tromboembolijskog incidenta*	Procedura niskog rizika	Procedura visokog rizika
Nizak rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nastavak antiagregacijske terapije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prekinuti ASK 5 dana prije, samo kod EUS-TIB cističnih lezija, ESD, EMR, ampulektomije i kod ERCP-a sa sfinkterotomijom</li> <li>• kod bolesnika koji uzimaju samo tienopiridine preporuka je da se uvede acetilsalicilna kiselina**</li> </ul>
Visok rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nastavak dvostruke antiagregacijske terapije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgoditi endoskopski zahvat ili konzultacija s kardiologom vezano za privremeni prekid terapije tienopiridinima**</li> <li>• ASK treba nastaviti u svim slučajevima</li> </ul>

\*Klinička stanja niskog i visokog rizika od nastanka tromboembolijskog incidenta opisana su u tekstu. Bolesnici niskog rizika uzimaju samo jedan, dok oni visokog rizika uzimaju dva antiagregacijska lijeka.

\*\*Tienopiridine treba prekinuti (klopidogrel 5 dana, a prasugrel 7 dana) prije procedure i uvesti acetilsalicilnu kiselinu. Ti se lijekovi mogu potom ponovo uvesti ako je acetilsalicilna kiselina neadekvatna za dugotrajnu prevenciju tromboembolijskog rizika.

**KRATICE:** ASK – acetilsalicilna kiselina, EUS – endoskopski ultrazvuk, TIB – tankoiglena biopsija, ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, EMR – endoskopska mukozna resekcija, ESD – endoskopska submukozna disekcija

doskopskih resekcija te kod izvođenja ERCP-a sa sfinkterotomijom. Kod izvođenja drugih procedura visokog rizika, u populaciji bolesnika niskog rizika nije potrebno prekidati terapiju s ASK, a kod bolesnika koji uzimaju samo tienopiridine preporuka je da se uvede acetilsalicilna kiselina (28).

Kod bolesnika visokog rizika, u kojih se planira procedura niskog rizika nije potrebno prekidati antiagregacijsku terapiju. Zahvate visokog rizika kod ovih bolesnika treba odgoditi ili ako je zahvat nuždan, treba se konzultirati s kardiologom u vezi s pitanjem privremenog prekida terapije tienopiridinima, dok se terapija s ASK može nastaviti. Odlučivanje o nastavku antiagregacijske terapije s obzirom na rizik od tromboembolijskog incidenta i rizik od postproceduralnog krvarenja prikazano je u tablici 3.

### **Kada nastaviti antiagregacijsko liječenje nakon endoskopskog zahvata?**

Ne postoji konsenzus vezan za optimalni trenutak ponovnog počinjanja antiagregacijske terapije nakon endoskopskih procedura koje su zahtijevale prestanak njezina uzimanja (30). Moguću korist od ponovnog uzimanja ASK u prevenciji tromboembolijskog incidenta treba konfrontirati s rizikom od postproceduralnog krvarenja pa će se odluka vjerojatno temeljiti na okolnostima specifičnima za pojedinačnu proceduru (poput rizika nakon sfinkterotomije, polipektomije ili endoskopske mukozne resekcije). U svojoj svakodnevnoj praksi preporučujemo bolesnicima nastavak uzimanja ASK 24 sata nakon procedure, uz obavezan napatuk kako postupiti u slučaju odgođenog krvarenja.

## ZAKLJUČAK

Gastrointestinalna endoskopija i primjena acetilsalicilne kiseline susreću se u dva bitna klinička scenarija: pojavi gastrointestinalnog krvarenja zbog ulceriformnog djelovanja ASK i riziku od pojave postproceduralnog krvarenja zbog antiagregacijskog svojstva acetilsalicilne kiseline. S obzirom na ova svojstva acetilsalicilne kiseline, u kontekstu krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi, *a priori* se nameće zaključak da terapiju s ASK treba prekinuti na neko vrijeme – barem tijekom i neposredno nakon hospitalizacije. Ipak, recentna ispitivanja uvjerljivo su demonstrirala povoljne ishode kod bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi, a koji su uzimali ASK kao antiagregacijsku terapiju. Stoga se nameće promjena paradigme u odlučivanju o eventualnom ukidanju terapije s ASK kod bolesnika s gastrointestinalnim krvarenjem. Naglasak ovdje treba staviti na dozu, odnosno kod bolesnika u kojih postoji rizik od pojave krvarenja, a postoji potreba za antiagregacijskim liječenjem, preporuka je da se rabe niske doze acetilsalicilne kiseline.

Također, izvođenje endoskopskih procedura u ovih je bolesnika izazov, a kliničko prosuđivanje omeđeno je rizicima: i onih proceduralne naravi i onih vezanih uz pojavu tromboembolijskih incidenata. Odluke u ovom kontekstu treba donositi individualno, uz suradnju s kardiolozima kod bolesnika visokog rizika i u kojih se planiraju visokorizični endoskopski zahvati.

## LITERATURA

- Iveković H. Revizija gornje i donje endoskopije u Hrvatskoj. Prezentirano na stručnom sastanku Hrvatskoga gastroenterološkog društva, Vodic, 2013.
- Aabakken L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2005;37:195–200.
- van Leerdam ME, Tytgat GN. Acute gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:207–8.
- Chiu PW, Sung JJ. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:425–8.
- Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:945–53.
- Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB i sur. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:175–81.
- Lim CH, Vani D, Shah SG, Everett SM, Rembacken BJ. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2006;38:581–5.
- Barkun A, Sabbah S, Enns R i sur. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238–46.
- Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Farrar JT, Strom BL. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2540–9.
- Cryer BL, Wilcox CM, Henk HJ, Zlateva G, Chen L, Zarotsky V. The economics of upper gastrointestinal bleeding in a US managed-care setting:

- a retrospective, claims-based analysis. *J Med Econ* 2010;13:70–7.
11. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, Castillo D, Street RL Jr, Naik AD. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation* 2013;128:1869–77.
  12. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011;123:1108–15.
  13. Mose H, Larsen M, Riis A, Johnsen SP, Thomsen RW, Sørensen HT. Thirty-day mortality after peptic ulcer bleeding in hospitalized patients receiving low-dose aspirin at time of admission. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:244–50.
  14. Ortiz V, Ortuño J, Rodríguez-Soler M, Iborra M, Garrigues V, Ponce J. Outcome of non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding in patients with antithrombotic therapy. *Digestion* 2009;80:89–94.
  15. Åhsberg K, Höglund P, Staël von Holstein C. Mortality from peptic ulcer bleeding: the impact of comorbidity and the use of drugs that promote bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:801–10.
  16. Lanås A, Aabakken L, Fonseca J i sur. Clinical predictors of poor outcomes among patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1225–33.
  17. Sung JJ, Lau JY, Ching JY i sur. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1–9.
  18. Wehbeh A, Tamim HM, Abu Daya H i sur. Aspirin Has a Protective Effect Against Adverse Outcomes in Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Dig Dis Sci* 2015; 60:2077–87.
  19. Abu Daya H, Eloubeidi M, Tamim H i sur. Opposing effects of aspirin and anticoagulants on morbidity and mortality in patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Dig Dis* 2014;15:283–92.
  20. Rotondano G, Cipolletta L, Koch M i sur. Predictors of favourable outcome in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: implications for early discharge? *Dig Liver Dis* 2014;46:231–6.
  21. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW i sur. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–43.
  22. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS i sur. 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. *Circulation* 2008;118:1894–909.
  23. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH i sur. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1185–93.
  24. Flaherty JH, Perry HM 3rd, Lynchard GS, Morley JE. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M554–9.
  25. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF i sur. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–17.
  26. Abraham NS, Hartman C, Hasche J. Reduced hospitalization cost for upper gastrointestinal events that occur among elderly veterans who are gastroprotected. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:350–6.
  27. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM i sur. ACCF/ACG/AHA. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–33.
  28. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH i sur. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008;57:1322–9.
  29. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G i sur. Endoscopy and antiplatelet agents. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. *Endoscopy* 2011;43:445–61.
  30. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Ben-Menachem T i sur. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060–70.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Hrvoje Iveković  
KBC Rebro, Kišpatičeva 12,  
10000 Zagreb  
e-mail: hrvoje.ivekovic@gmail.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

11. 8. 2015. / August 11, 2015

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

25. 8. 2015. / August 25, 2015

