

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Ο ρόλος της αντιθρομβωτικής αγωγής
στη μη κίρσικής αιτιολογίας αιμορραγία
ανωτέρου πεπτικού**



**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΤΑΤΣΗ ΠΡΕΣΒΕΙΑ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΔΡ. ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ**

ΛΑΡΙΣΑ, 2012

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

***«Ο ρόλος της αντιθρομβωτικής αγωγής στη μη κίρσικης
αιτιολογίας αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού»***

Μεταπτυχιακή Διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας σε σύμπραξη με το Τμήμα Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Λάρισας.

Της

Πρεσβείας Αλεξάνδρου Τάτση

Έγκριση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Ποταμιάνος Σπυρίδων
2. Καψωριτάκης Ανδρέας
3. Τζοβάρας Γεώργιος

Έτος ολοκλήρωσης της διατριβής: 2012

στους γονείς μου

στο σύζυγό μου, Χρήστο

στα αγαπημένα μου παιδιά,
την Ευαγγελία και τον Κωνσταντίνο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

(1) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ **6**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΜΗ ΚΙΡΣΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ	8
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	8
ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	10
ΑΝΑΝΗΨΗ	11
ΙΣΤΟΡΙΚΟ, ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	12
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ	15
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ	16
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΤΕΣΤ	17
ΑΙΤΙΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ	19
Πεπτικό έλκος	19
Αιμορραγία που σχετίζεται με πυλαία υπέρταση	19
Mallory-Weiss tear	20
Οισοφαγίτιδα	20
Γαστρικές διαβρώσεις	21
Δωδεκαδακτυλίτιδα	23
Κακοήθεια	23
Οι βλάβες Dieulafoy	24
Αγγειοδυσπλασίες	24
Κληρονομική Αιμορραγική Τηλεαγγειεκτασία (Νόσος Osler-Weber-Rendu)	25
Αρτηριοφλεβικές ανωμαλίες	26
Αιμαγγείωμα	26
Αγγειακή εκτασία στομάχου	26
ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ	27
ΠΡΟΓΝΩΣΗ	30
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ	31
ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	33
(1) Φαρμακευτική αντιμετώπιση	33
(2) Ενδοσκοπική αντιμετώπιση	35
Ενδοσκοπική αιμόσταση	37

Αντιμετώπιση μετά την ενδοσκόπηση	39
Μη ελεγχόμενη αιμορραγία και υποτροπή της αιμορραγίας	40
(3) Αγγειογραφική αντιμετώπιση	41
(4) Χειρουργική αντιμετώπιση	41
Παρακολούθηση	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ	
ΤΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ - ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ	44
(Α) ΤΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	44
Ηπαρίνη: Ιστορική αναδρομή και εξέλιξη	44
Ηπαρίνη: Χημική δομή και μηχανισμός δράσης	46
Βαρφαρίνη	46
(Β) ΤΑ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	47
Διπυριδαμόλη	49
Κλοπιδογρέλη	49
Τικλοδιπίνη	51
Ασπιρίνη	51
Ιστορική αναδρομή και θεραπευτικές εφαρμογές	51
Μηχανισμός δράσης	52
Προσταγλανδίνες	53
(Γ) ΤΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ	
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΑΠΟ ΤΗ ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΥΤΩΝ	55
ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ	55
ΑΣΠΙΡΙΝΗ	56
ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	57
ΔΙΠΛΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ	58
Κυκλοοξυγενάση	59
Έκφραση και επαγωγή της COX-1 και η COX-2	60
Πρωτεϊνική δομή της COX-1 και της COX-2	61
Οξεία φλεγμονή	62
Στομάχι και έντερο	63
Νεφρός	64
Επιδράσεις στα αιμοπετάλια	65
ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ	66

Τοπικός ερεθισμός	66
Επιδράσεις στους μηχανισμούς επούλωσης του γαστρεντερικού	67
Ενδογαστρική αιμορραγία	68
Οξείες φλεγμονώδεις απαντήσεις	68
ΥΠΟΘΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ ΕΛΚΟΥΣ	69
(2)ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	70
ΣΚΟΠΟΣ	71
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	72
Απαιτούμενη έγκριση από φορείς	72
Κριτήρια εισόδου στη μελέτη	72
Κριτήρια αποκλεισμού - εξόδου από τη μελέτη	73
Κλινική και εργαστήρια	73
Συλλογή δεδομένων	74
Ερμηνεία των μεταβλητών	75
Στατιστική ανάλυση	76
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	77
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	77
ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΘΕΝΩΝ	77
ΚΥΡΙΑΡΧΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗ	78
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΡΟ ΤΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ	78
ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ – ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ	80
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	81
ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ - ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ	82
ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ	83
ΈΚΒΑΣΗ – ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ	84
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	86
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	91
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	93
ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	93
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	94
(3)ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	96

(1) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

Μη κίρσικής αιτιολογίας αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού

Εισαγωγή

Η αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα οδηγεί ετησίως σε 300000 νοσηλείες στις ΗΠΑ, είναι συχνότερη στον μεγαλύτερης ηλικίας ανδρικό πληθυσμό και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών σεναρίων. Αιμορραγία δύναται να προκύψει από διάφορες θέσεις εντός του πεπτικού σωλήνα και μπορεί να είναι μαζική ή ασήμαντη, εμφανής ή αφανής. Συνοπτικά, μπορεί να διακριθεί στις ακόλουθες τέσσερις μορφές: **(α) ανωτέρου πεπτικού**, **(β) κατωτέρου πεπτικού**, **(γ) λανθάνουσα** και **(δ) αδιευκρίνιστη**. Στην αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού η εστία της αιμορραγίας βρίσκεται άνωθεν του συνδέσμου του Treitz. Ως λανθάνουσες χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις εκείνες που η απώλεια αίματος είναι μικρή, δεν είναι εμφανής στα κόπρανα, επομένως δεν γίνεται αντιληπτή από τον ασθενή, δύναται ωστόσο να ανιχνευθεί με ειδικές εξετάσεις. Ως αδιευκρίνιστες κατατάσσονται οι περιπτώσεις που η εστία της αιμορραγίας δεν κατέστη δυνατόν να ανευρεθεί μετά τον έλεγχο που διενεργήθηκε^[1].

Η οξεία αιμορραγία εκ του ανωτέρου πεπτικού σωλήνα (ΟΑΑΠ) είναι πέντε φορές συχνότερη από την κατωτέρου πεπτικού^[1]. Αποτελεί μια κατάσταση δυνητικά απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, που απαιτεί τάχιση διαγνωστική και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Παρά τη χορήγηση σήμερα φαρμάκων που καταστέλλουν ισχυρά την έκκριση του οξέος καθώς και την εφαρμογή σύγχρονων θεραπευτικών ενδοσκοπικών παρεμβάσεων, η θνητότητά της συνεχίζει να παραμένει τα τελευταία χρόνια σταθερή.^[2-5] Ο κίνδυνος μάλιστα εκδήλωσης αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό αυξάνεται δραματικά στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με πολλαπλά συνοδά νοσήματα, ιδιαίτερα δε όταν λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά ή/και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)^[6-9].

Επιδημιολογικά στοιχεία για την οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού

Η αιμορραγία από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα είναι υπεύθυνη για τουλάχιστον 20000 θανάτους ετησίως στις ΗΠΑ. Η επίπτωσή της διεθνώς κυμαίνεται από 36 έως 172 περιστατικά ανά 100000 ενηλίκων ατόμων^[3-5], ενώ ο ετήσιος ρυθμός νοσηλειών εξαιτίας της υπολογίζεται σε περίπου 100 ανά 100000 εισαγωγών^[1]. Επιδημιολογικές μελέτες που διενεργήθηκαν στην Ελλάδα καταδεικνύουν επίπτωση 116-160/100000 άτομα ανά έτος^[2,3]. Η επίπτωσή της αυξάνει δραματικά στους ηλικιωμένους ασθενείς, ώστε, ασθενείς άνω των 65 ετών να αποτελούν το 30% του συνόλου των περιστατικών^[1]. Σύμφωνα με Ελληνικά δεδομένα, η μέση ηλικία των αρρώστων είναι τα 62-66 έτη και οι άντρες αιμορραγούν 1.5 φορές συχνότερα συγκριτικά με τις γυναίκες. Τα ΜΣΑΦ ευθύνονται για το 49-60.6% των επεισοδίων, ενώ ένα ποσοστό 3.5% των αρρώστων θα οδηγηθεί τελικά στο χειρουργείο για αντιμετώπιση της αιμορραγίας^[3].

Κλινική εικόνα ^[1,10]

Λαμβάνοντας κανείς υπόψη τα κλινικά σημεία του ασθενούς που προσέρχεται με αιμορραγία από το γαστρεντερικό μπορεί συνήθως να κάνει μια αδρή εκτίμηση της πιθανής θέσης, της αιτιολογίας και του ρυθμού απώλειας αίματος. Αναλυτικότερα, η αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα εκδηλώνεται με έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους τρόπους:

(1) Αιματέμεση καλείται η αποβολή αίματος από το στόμαχο με έμετο και υποδηλώνει συνήθως αιμορραγία από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα, δηλαδή από τον οισοφάγο, το στόμαχο ή το δωδεκαδάκτυλο εγγύτερα του συνδέσμου του Treitz. Εξαιρέση αποτελούν οι περιπτώσεις καταπόσεως αίματος που προέρχεται από το στόμα ή τις αεροφόρους οδούς (ουλορραγία, εξαγωγές οδόντων, ρινορραγία, αιμόπτυση κ.λπ.). Η χροιά, ωστόσο, των αιμορραγικών εμεσμάτων εξαρτάται από το εάν η αιμορραγία είναι ακόμη ενεργής, το χρόνο παραμονής του αίματος στο στόμαχο και το βαθμό αναμείξεώς του με το γαστρικό περιεχόμενο. Επομένως, για παράδειγμα, τα εμέσματα θα έχουν ζωηρή ή σκοτεινή κόκκινη χροιά σε μια

κιρσορραγία ή ενεργό αρτηριακή αιμορραγία ενώ, θα είναι καφεοειδή σε ένα πρόσφατο ή και παλαιότερο αιμορραγικό επεισόδιο.

(2) Μέλαινα κένωση ή απλώς μέλαινα ονομάζεται η αποβολή κοπράνων μαύρου χρώματος, σαν πίσσα, έντονα δύσοσμων. Η χροιά των κοπράνων μεταβάλλεται σε μαύρη και σε περίπτωση μικρής αιμορραγίας από την οποία εξαγγειώνεται ποσότητα αίματος 50-100ml. Η μαύρη χροιά οφείλεται στο γεγονός ότι το αίμα εντός του πεπτικού σωλήνα υφίσταται πέψη σε αιματίνη από τα βακτήρια που βρίσκονται σ' αυτόν. Δεν θα πρέπει να συγχέεται με το πράσινο χρώμα που λαμβάνουν τα κόπρανα επί λήψης σκευασμάτων σιδήρου ή με το μαύρο χρώμα που προσδίδουν σε αυτά τα σκευάσματα που περιέχουν βισμούθιο, καθώς στην τελευταία περίπτωση τα κόπρανα δεν είναι δύσοσμα. Αποτελεί συνηθέστερα εκδήλωση απώλειας αίματος από τα ανώτερα τμήματα του πεπτικού σωλήνα. Αν και η αιματέμεση συνήθως συνδυάζεται και με εμφάνιση μέλαινων κενώσεων, οι τελευταίες δεν συνδυάζονται πάντοτε με αιματέμεση. Έτσι, είθισται οι μέλαινες να εμφανίζονται σε περιπτώσεις αιμορραγιών του δωδεκαδακτύλου, ενώ στις αιμορραγίες του οισοφάγου και του στομάχου είναι συχνότερη η εμφάνιση αιματεμέσεως και μέλαινας. Παρόλα αυτά, είναι δυνατόν να εμφανιστούν μέλαινες κενώσεις και σε περιπτώσεις εντερικής αιμορραγίας, όταν συνυπάρχει ελάττωση της κινητικότητας του εντέρου.

(3) Αιματοχεσία καλείται η αποβολή ζωνρού κόκκινου αίματος από το ορθό που μπορεί να είναι ή να μην είναι αναμεμιγμένο με τα κόπρανα. Αν και συνηθέστερα αποτελεί εκδήλωση των αιμορραγικών κενώσεων της εντερορραγίας, δύναται να παρατηρηθεί και σε αιμορραγίες από το ανώτερο πεπτικό όταν η απώλεια αίματος είναι αθρόα και συνδυάζεται με υπερκινητικότητα του πεπτικού σωλήνα, επομένως το αίμα δεν υφίσταται την επίδραση των πεπτικών ενζύμων.

(4) Λανθάνουσα χαρακτηρίζεται η απώλεια αίματος που είναι μικρή, δεν είναι εμφανής στα κόπρανα, επομένως δεν γίνεται αντιληπτή από τον ασθενή. Πολλές φορές υποδηλώνεται με αιφνίδια ζάλη ή λιποθυμία, καταβολή των δυνάμεων, ωχρότητα και σιδηροπενική αναιμία ή ακόμη και με δύσπνοια, στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου, οπότε ο άρρωστος καταφεύγει στον γιατρό μόνο για αυτά τα συμπτώματα.

(5) Ως **αδιευκρίνιστες** κατατάσσονται οι περιπτώσεις που η εστία της αιμορραγίας δεν κατέστη δυνατόν να ανευρεθεί μετά τον έλεγχο που διενεργήθηκε.

Αρχική εκτίμηση και προσέγγιση του ασθενούς

Για την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς που προσέρχεται με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού απαιτείται πρωτίστως εκτίμηση της βαρύτητας της αιμορραγίας. Η αιμοδυναμική κατάστασή του, που εκτιμάται αδρά με την καταμέτρηση της αρτηριακής πίεσης και του αριθμού των σφύξεων ανά λεπτό, αποτελεί εν πρώτοις ένα σημαντικό κριτήριο για τον υπολογισμό της ποσότητας του αίματος που έχει χαθεί και χρήζει αναπλήρωσης (πίνακας 1)^[11]. Συνιστά, επιπλέον, έναν πρώιμο προγνωστικό δείκτη που βοηθά στη διαλογή των ασθενών, καθώς εκείνοι που είναι ασταθείς αιμοδυναμικά έχουν συνήθως και δυσμενέστερη πρόγνωση, αφού αιμορραγούν από μεγαλύτερα αγγειακά στελέχη^[1].

Πίνακας 1. Υποβολαιμικό σοκ: συμπτώματα, σημεία και αναπλήρωση υγρών^[11]

Απώλεια αίματος (ml)	<750	750–1500	1500–2000	>2000
Απώλεια αίματος (% ΒΣ)	<15%	15–30%	30–40%	>40%
Αριθμός σφύξεων (bpm)	<100	>100	>120	>140
Αρτηριακή πίεση	Φυσιολογική	Φυσιολογική	Μειωμένη	Μειωμένη
Πίεση σφυγμού	Φυσιολογική	Μειωμένη	Μειωμένη	Μειωμένη
Αριθμός αναπνοών (rpm)	14–20	20–30	30–40	>35
Αποβολή ούρων (ml/h)	>30	20–30	30–40	>35
Διανοητική κατάσταση	Ήπια αγχώδης	Μέτρια αγχώδης	Αγχώδης & συγκεχυμένος	Συγκεχυμένος & ληθαργικός
Αναπλήρωση υγρών	Κρυσταλλοειδή	Κρυσταλλοειδή	Κρυσταλλοειδή & αίμα	Κρυσταλλοειδή & αίμα

Θα πρέπει, ωστόσο, να έχουμε υπόψη ότι η γενική κατάσταση του ασθενούς δεν αποτελεί πάντα αξιόπιστο κριτήριο για την ακριβή εκτίμηση του μεγέθους της αιμορραγίας. Συγκεκριμένα, σε περίπτωση γρήγορης εξαγγειώσεως μικρής ποσότητας αίματος προς τον πεπτικό σωλήνα, η κυκλοφορική κατάσταση του αρρώστου επηρεάζεται σε βαθμό ίσο με εκείνο που παρατηρείται σε περίπτωση βραδείας εξαγγειώσεως μεγάλης ποσότητας αίματος^[10].

Ανάνηψη ^[1]

Ο ρυθμός με τον οποίο θα γίνει η αναζωογόνηση του ασθενούς εξαρτάται από τη βαρύτητα της αιμορραγίας. Δύο ευρύστομοι περιφερικοί καθετήρες πρέπει να τοποθετηθούν πάραυτα στους ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς από όπου γίνεται χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων (Normal saline ή διάλυμα Ringer's Lactate). Τα ζωτικά σημεία και η ωριαία αποβολή ούρων επιβάλλεται να παρακολουθούνται τακτικά, καθώς αποτελούν κριτήριο επαρκούς αναπλήρωσης του απολεσθέντος όγκου αίματος. Σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιοπνευμονική νόσο χρήσιμος είναι ο υπολογισμός της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Απαραίτητη κρίνεται συχνά και η παροχή οξυγόνου με ρινική κάνουλα ή με μάσκα.

Κατά τη διάρκεια της ανάνηψης οι ασθενείς που συνεχίζουν να αιμορραγούν, να είναι ασταθείς αιμοδυναμικά, να έχουν συμπτώματα ελαττωμένης οξυγόνωσης των ιστών ή επίμονα χαμηλό αιματοκρίτη (20-25%) χρήζουν μετάγγισης αίματος άμεσα. Βέβαια, νεαρής ηλικίας και κατά τα άλλα υγιείς ασθενείς δύνανται να ανεχθούν τιμές αιματοκρίτη ακόμη και της τάξης του 20-25%, σε αντίθεση με τους μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς όπου ο επιθυμητός στόχος για τον αιματοκρίτη είναι 30%. Τέλος, στις περιπτώσεις που συνυπάρχει πυλαία υπέρταση ο αιματοκρίτης δεν πρέπει να ξεπερνά το 27-28%.

Προτιμάται η χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών, ενώ αιμοπετάλια και fresh frozen plasma χορηγούνται στους ασθενείς που έχουν διαταραχή του πηκτικού τους μηχανισμού. Ωστόσο, άρρωστοι που χρειάζονται πάνω από 10 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών θα πρέπει να λάβουν και αιμοπετάλια ή/και fresh frozen plasma. Σε μαζικές μεταγγίσεις (>3000 ml) τα παράγωγα του αίματος που δίνονται

επιβάλλεται να είναι ζεστά. Προσδιορισμός της τιμής του αιματοκρίτη γίνεται μετά το πέρας κάθε μετάγγισης.

Ιστορικό, κλινικά σημεία και συμπτώματα

Το ιστορικό βοηθά τον κλινικό γιατρό να κάνει μια πρώτη αδρή διαγνωστική προσέγγιση και να κατευθυνθεί σε μια πιθανή αιτία της αιμορραγίας (πίνακας 2). Η ηλικία αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία του ιστορικού, καθώς οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας αιμορραγούν από διαφορετικές αιτίες συγκριτικά με εκείνους μικρότερης ηλικίας. Συγκεκριμένα, η εκκολπωματική νόσος, η ισχαιμική κολίτιδα και η κακοήθεια ευθύνονται συχνότερα για αιμορραγίες στους ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ στους νεαρότερους η οισοφαγίτιδα, το πεπτικό έλκος και η κίρσορραγία ενοχοποιούνται τις περισσότερες φορές.

Σε αρρώστους ηλικίας μικρότερης των 30 ετών η αιμορραγία μπορεί να οφείλεται σε εκκόλπωμα του Meckel, γεγονός πολύ πιο σπάνιο στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς. Οι άρρωστοι συχνά αναφέρουν στο αναμνηστικό τους διάφορα προϋπάρχοντα ενοχλήματα από το γαστρεντερικό σωλήνα ή προηγηθέντα επεισόδια αιμορραγίας πεπτικού που οδηγούν τη διαφοροδιαγνωστική σκέψη σε συγκεκριμένες διαγνώσεις (π.χ πεπτικό έλκος, κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία, εκκολπωματική νόσος).

Ιστορικό χειρουργείου για αντιμετώπιση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής προσθέτει και την αιμορραγία από αορτοεντερικό συρίγγιο στη διαγνωστική μας φαρέτρα, ενώ γνωστή ηπατική νόσος αυξάνει την πιθανότητα η απώλεια αίματος να σχετίζεται με πυλαία υπέρταση. Πρόσφατη λήψη ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ κάνει την αιμορραγία από γαστρικό ή δωδεκαδακτυλικό έλκος πιο πιθανή.

Η παρουσία κοιλιακού άλγους κατευθύνει τη σκέψη σε νόσο πεπτικού έλκους, ισχαιμία του μεσεντερίου ή ισχαιμική κολίτιδα, οι πολλαπλοί εργώδεις έμετοι στη διάγνωση του Mallory-Weiss tear, ενώ η αλλαγή στις κενώσεις με συνοδό ανορεξία και απώλεια βάρους σε πιθανή κακοήθεια. Οφείλουμε, παρόλα αυτά, να θυμόμαστε ότι οι ηλικιωμένοι συνήθως δεν αναφέρουν κοιλιακό άλγος στις περιπτώσεις αιμορραγίας από πεπτικό έλκος.

Επιπλέον, το ιστορικό είναι πολύτιμο για να διακρίνουμε τα περιστατικά στα οποία η εστία της αιμορραγίας δεν εντοπίζεται στο γαστρεντερικό (π.χ. ουλορραγίες, ρινορραγίες)^[1].

Πίνακας 2. Στοιχεία από το ιστορικό σημαντικά για την εκτίμηση της αιτιολογίας της αιμορραγίας^[1]

-
- | | |
|------|---|
| (1) | <i>Ηλικία</i> |
| (2) | <i>Προηγηθείσα αιμορραγία</i> |
| (3) | <i>Αναφερόμενη νόσος από το πεπτικό</i> |
| (4) | <i>Προηγηθέν χειρουργείο</i> |
| (5) | <i>Υποκείμενη ηπατική νόσος</i> |
| (6) | <i>Λήψη ασπιρίνης/ΜΣΑΦ</i> |
| (7) | <i>Κοιλιακό άλγος</i> |
| (8) | <i>Αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου</i> |
| (9) | <i>Ανορεξία/Απώλεια βάρους</i> |
| (10) | <i>Ιστορικό νόσου από τον ρινοφάρυγγα</i> |
-

Η φυσική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία κλινικών σημείων ενδεικτικών υποκείμενης ηπατικής νόσου, όπως για παράδειγμα σπληνομεγαλία, ασκίτη, επίφλεφο ή αραχνοειδή αγγειώματα στο δέρμα και σύσπαση Dupuytren. Η μελανίζουσα ακάνθωση εγείρει την υποψία κακοήθειας, ιδίως γαστρικού καρκίνου. Η παρουσία τηλεαγγειεκτασιών του δέρματος ή/και των βλεννογόνων αυξάνουν την πιθανότητα της κληρονομικής αιμορραγικής τηλεαγγειεκτασίας (Osler-Weber-Rendu), ενώ οι κεχρωσμένες κηλίδες στα χείλη απαντώνται συχνότερα στο σύνδρομο Peutz-Jeghers. Οι δερματικοί όγκοι υποκρύπτουν νευρινωμάτωση, ενώ η πορφύρα αποτελεί εκδήλωση αγγειακών νοσημάτων όπως η οζώδης πολυαρτηρίτιδα και η πορφύρα Henloch-Schonlein. Κοιλιακή ευαισθησία απαντάται επί πεπτικού έλκους, ισχαιμίας και παγκρεατίτιδας, ενώ η παρουσία ψηλαφητής μάζας στην κοιλία με συνοδό λεμφαδενοπάθεια είναι κλινικά σημεία που συνάδουν με πιθανή κακοήθεια. Τέλος, η ύπαρξη σπληνομεγαλίας πρέπει να αναζητάτε καθώς μπορεί να είναι αποτέλεσμα κίρρωσης ή θρόμβωσης της σπληνικής φλέβας^[1].

Οι αιμορραγίες των ανώτερων τμημάτων του πεπτικού σωλήνα, ανεξάρτητα από την αιτιολογία τους, συνοδεύονται συχνά από πυρετό. Ο πυρετός εμφανίζεται σε σχετικά μεγάλες αιμορραγίες, από το πρώτο 24ωρο, διαρκεί επί ημέρες (περίπου μια εβδομάδα) και μπορεί να φτάσει μέχρι 39°C και 40°C. Η παθογένεια του πυρετού αυτού δεν είναι ακριβώς γνωστή, ενοχοποιείται κυρίως η απορρόφηση προϊόντων διάσπασης του αίματος από το έντερο και κατά δεύτερο λόγο η αναιμία, η συνοδός γαστρίτιδα και η διαταραχή των θερμορρυθμιστικών κέντρων από την εξάντληση και το collapsus^[10].

Η δακτυλική εξέταση προκειμένου να εκτιμηθεί η χροιά των κοπράνων που αποβάλλει ο ασθενής δίνει πολύτιμες πληροφορίες όχι μόνο για την πιθανή εστία της αιμορραγίας, αλλά και για την ενεργότητα ή όχι αυτής. Για παράδειγμα, ασθενείς με κόπρανα φυσιολογικού καφέ χρώματος είναι απίθανο να έχουν απειλητική για τη ζωή αιμορραγία. Αντιθέτως, στους αρρώστους εκείνους που συνεχίζουν να αποβάλλουν κόπρανα ζωηρής ή σκοτεινής κόκκινης χροιάς ή να έχουν μέλαινα κένωση, ακόμη και επί αρνητικού ρινογαστρικού εκπλύματος, είναι ισχυρό το ενδεχόμενο να συνεχίζουν να έχουν ενεργό απώλεια αίματος. Οι ασθενείς που αναφέρουν μόνο καφεοειδή έμετο και έχουν κόπρανα φυσιολογικού χρώματος συνήθως έχουν περιορισμένη αιμορραγία^[11].

Παρά ταύτα, το μέγεθος της αιμορραγίας, δεν μπορεί να εκτιμηθεί από την ποσότητα των αιμορραγικών εμεσμάτων ή των μελανών κοπράνων. Αυτό γιατί, το αίμα αφενός αναμιγνύεται με σημαντική ποσότητα γαστρικού ή εντερικού περιεχομένου, αφετέρου δε μεγάλο μέρος του παραμένει μέσα στον πεπτικό σωλήνα. Η εξακολουθητική, βέβαια, εμφάνιση αιματεμέσεων σημαίνει και συνέχιση της αιμορραγίας. Δεν ισχύει όμως το ίδιο και για τις μέλαινες, των οποίων η διάρκεια εμφανίσεως και ο αριθμός δεν εξαρτάται πάντοτε από το μέγεθος και τη διάρκεια της αιμορραγίας. Μετά από εφάπαξ αιμορραγία, μπορεί να εμφανίζονται μέλαινες επί 4-5 ημέρες, όταν δε μεσολαβεί περίοδος δυσκοιλιότητας, η πρώτη κένωση μετά από αυτήν είναι πάντοτε μέλαινα, από το αίμα το οποίο είχε παραμείνει στον πεπτικό σωλήνα. Επίσης η ανεύρεση θετικής αντίδρασης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα επί πολλές ημέρες (1-2 εβδομάδες) μετά από την αιματέμεση ή τη μέλαινα, δε σημαίνει πάντοτε και συνέχιση της αιμορραγίας^[10].

Εργαστηριακή εκτίμηση

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι όταν η τιμή του αιματοκρίτη υπολογίζεται σύντομα μετά τη έναρξη της αιμορραγίας πιθανόν να μην αντανακλά με ακρίβεια το βαθμό απώλειας αίματος. Η εξήγηση έγκειται στο γεγονός ότι ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων διατηρείται σχεδόν αμετάβλητος ακόμη και σε περίπτωση σχετικά μεγάλων αιμορραγιών για 1-2 ημέρες. Αυτό συμβαίνει επειδή η μετακίνηση υγρού των ιστών, με την οποία αποκαθίσταται ο όγκος του αίματος, ολοκληρώνεται σε 24 με 72 ώρες, οπότε και επέρχεται η αραίωση του αίματος και εμφανίζεται η μεθαιμορραγική αναιμία. Επομένως, ένας αρχικά φυσιολογικός ή ελαφρώς ελαττωμένος αιματοκρίτης δεν πρέπει να οδηγεί σε υποεκτίμηση της βαρύτητας της αιμορραγίας^[1].

Από την άλλη μεριά, οι ασθενείς που για μεγάλο χρονικό διάστημα χάνουν μικρές ποσότητες αίματος αναπτύσσουν σιδηροπενική αναιμία και παρά το χαμηλό τους αιματοκρίτη παραμένουν αιμοδυναμικά σταθεροί. Η χαμηλή τιμή του μέσου όγκου των ερυθρών (MCV) αποτελεί χρήσιμο στοιχείο σ' αυτούς τους ασθενείς και σε συνδυασμό με την ανεύρεση και χαμηλής φεριτίνης βοηθά στο να τεθεί η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας. Γενικά ο αιματοκρίτης πρέπει να αξιολογείται πάντα σε ένα ευρύτερο πλαίσιο μαζί με τη γενικότερη κλινική εικόνα του αρρώστου.

Για παράδειγμα, ο χαμηλός αιματοκρίτης μπορεί να οφείλεται σε απώλεια αίματος εκτός του πεπτικού σωλήνα ή η αναιμία να είναι απόρροια ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂ ή φολικού οξέος συνεπεία άλλου νοσήματος. Άλλωστε, ακόμη και οι ασθενείς με εμφανή αιμορραγία από το γαστρεντερικό είναι δυνατόν να χάνουν συγχρόνως αίμα και από άλλες εστίες, όπως από μια ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή από απώλεια αίματος εντός μεγάλων μυϊκών ομάδων^[1].

Η αζωθαιμία είναι επίσης χαρακτηριστικό των αιμορραγιών του ανωτέρου πεπτικού. Η αύξηση της ουρίας του αίματος εμφανίζεται από την πρώτη κιόλας ημέρα της αιμορραγίας και μπορεί να φτάσει σε επίπεδα 1-1.5 gr/dl. Είναι δε ανάλογη με την ποσότητα του αίματος που διαφεύγει προς το έντερο και τη διάρκεια της αιμορραγίας, ενώ είναι δυσανάλογα αυξημένη προς την τιμή της κρεατινίνης^[1]. Το επίπεδο, συνεπώς, της ουραιμίας παρέχει ένα μέτρο για την εκτίμηση της βαρύτητας της αιμορραγίας. Οφείλεται κατά κύριο λόγο στην απορρόφηση προϊόντων

διάσπασης του αίματος στο έντερο. Στην εμφάνισή της όμως συντελούν και άλλοι παράγοντες, όπως η αφυδάτωση, η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας από την ελάττωση της πίεσεως και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης του αίματος και ο αυξημένος καταβολισμός των λευκωμάτων των ιστών^[10].

Κλινική εντόπιση της αιμορραγίας

Όπως ήδη ειπώθηκε, ένα λεπτομερές ιστορικό και μια προσεκτική κλινική εξέταση συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στο να κατευθυνθεί ο θεράπων ιατρός προς την πιθανή εστία της αιμορραγίας. Η αιματέμεση αποτελεί εκδήλωση απώλειας αίματος από εστία εγγύτερα του συνδέσμου του Treitz. Η μέλαινα κένωση υποδηλώνει ότι το αίμα έχει παραμείνει στο γαστρεντερικό σωλήνα για μεγάλο χρονικό διάστημα οπότε και υπέστη πέψη σε αιματίνη. Είναι συνήθως αποτέλεσμα αιμορραγίας εκ του ανωτέρου πεπτικού, χωρίς να αποκλείεται η πιθανότητα η απώλεια του αίματος να προέρχεται και από το άπω τμήμα του λεπτού εντέρου ή από το ανιόν κόλον. Στην τελευταία περίπτωση, η ποσότητα του αίματος που εξαγγειώνεται είναι μικρή για να προκληθεί αιματοχεσία, αρκετή παρόλα αυτά για να μεταβάλει τη χροιά των κοπράνων σε μελανή. Από την άλλη μεριά, περίπου το 10% των ασθενών με αθρόα αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό προσέρχονται με αιματοχεσία^[11].

Η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα έχει ευρέως εφαρμοστεί προκειμένου να συμβάλει στη διαφορική διάγνωση της αιμορραγίας ανωτέρου από την κατώτερου πεπτικού. Μια αναρρόφηση με πρόσμιξη αίματος επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι η απώλεια αίματος προέρχεται από τα ανώτερα τμήματα του πεπτικού σωλήνα, καθώς η πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος είναι σχεδόν μηδενική. Εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις τραυματισμού κατά την προώθηση του καθετήρα. Ωστόσο, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι ο ρινογαστρικός καθετήρας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να αξιολογηθεί η οξύτητα και η ενεργότητα της αιμορραγίας, καθώς η συσχέτιση μεταξύ οξύτητας της αιμορραγίας και κλινικής εκτίμησης από τον θεράποντα ιατρό είναι φτωχή (79% ευαισθησία και 55% ειδικότητα για ενεργό αιμορραγία). Αντιθέτως, είναι μακράν πιο αποτελεσματική η συνεχής εκτίμηση των ζωτικών σημείων και της συνολικής κλινικής εικόνας του ασθενούς. Άλλωστε, ακόμη

και ένα θετικό έκπλυμα εκ του ρινογαστρικού σωλήνα δεν παρέχει καμία πληροφορία σχετικά με την αιτιολογία της απώλειας αίματος και δεν επηρεάζει την πρόγνωση του ασθενούς^[1].

Μία αναρρόφηση από τον καθετήρα μη περιέχουσα αίμα απομακρύνει την πιθανότητα η απώλεια του αίματος να προέρχεται από το ανώτερο πεπτικό, αν και η εξέταση είναι ψευδώς αρνητική στο 25% των περιπτώσεων. Ακόμη και η παρουσία χολής στο υλικό της αναρρόφησης δεν αποκλείει το ενδεχόμενο η αιμορραγία να προέρχεται από τα ανώτερα τμήματα του πεπτικού σωλήνα. Στις περιπτώσεις αιματοχεσίας όπου αμφισβητείται η εστία της αιμορραγίας, ιδιαίτερα δε όταν ο άρρωστος είναι ασταθής αιμοδυναμικά, επιβάλλεται η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα. Η εξέταση του υλικού που αναρροφάται από τον καθετήρα για παρουσία αίματος, όταν αυτή δεν είναι εμφανής μακροσκοπικά, αν και διενεργείται συχνά, είναι χρήσιμη μόνο στην περίπτωση που αυτό μοιάζει με «κόκκους καφέ» και δύναται να οφείλεται σε υπολείμματα τροφής^[1].

Άλλες ενδείξεις υπέρ απώλειας αίματος άνωθεν του συνδέσμου του Treitz αποτελούν η αυξημένη εντερική κινητικότητα και η αύξηση της ουρίας του αίματος δυσανάλογα συγκριτικά με την κρεατινίνη. Σε μια σειρά ασθενών με αιμορραγία πεπτικού η αναλογία BUN/κρεατινίνη ήταν σημαντικά υψηλότερη σε εκείνους με αιμορραγία ανωτέρου σε σχέση με εκείνους που είχαν αιμορραγία κατωτέρου πεπτικού (22.5 ± 11.5 vs 15.9 ± 8.2 ; $p=0.0001$)^[1].

Διαγνωστικά τεστ

Μετά την αρχική αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενούς και την λεπτομερή κλινική του εξέταση, επιβάλλεται να τεθεί έγκαιρα η διάγνωση της αιτίας της αιμορραγίας. Οι αιτίες που προκαλούν αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό συνοψίζονται στον πίνακα 3. Σήμερα είναι διαθέσιμα διάφορα διαγνωστικά τεστ που είναι πολύτιμα για την εκτίμηση των ασθενών με αιμορραγία από το γαστρεντερικό. Τα σημαντικότερα είναι: (1) η ενδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο, (2) οι ακτινογραφίες με βάριο, (3) η αγγειογραφία, (4) η ραδιοσήμανση και (5) άλλα τεστ όπως η αξονική τομογραφία κοιλίας. Μερικά τεστ, όπως για παράδειγμα οι ακτινολογικές απεικονίσεις, έχουν χαρακτήρα μόνο διαγνωστικό, σε αντίθεση με

άλλα που επιπρόσθετα προσφέρουν τη δυνατότητα και θεραπευτικής παρέμβασης. Η ενδοσκόπηση ανήκει στην τελευταία κατηγορία γι' αυτό και αποτελεί σήμερα την εξέταση εκλογής. Ο ρόλος της ενδοσκόπησης είναι αδιαμφισβήτητος στην αντιμετώπιση των περιστατικών μαζικής αιμορραγίας καθώς και των αιμοδυναμικά ασταθών ασθενών, ενώ αμφισβητείται στις περιπτώσεις που η απώλεια αίματος είναι αμελητέα. Ωστόσο, πριν τη διενέργεια του ενδοσκοπικού ελέγχου στους αρρώστους που συνεχίζουν να αιμορραγούν ή έχουν αλλαγή του επιπέδου συνείδησης απαιτείται εξασφάλιση της βατότητας του αεραγωγού με διασωλήνωση^[1].

Πίνακας 3. Αιτίες πρόκλησης αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού^[1]

Συνήθεις αιτίες	
(1)	<i>Γαστρικό έλκος</i>
(2)	<i>Δωδεκαδακτυλικό έλκος</i>
(3)	<i>Κιρσοί οισοφάγου</i>
(4)	<i>Mallory-Weiss tear</i>
Λιγότερο συχνές αιτίες	
(1)	<i>Βλάβες Dieulafoy</i>
(2)	<i>Γαστρικοί κιρσοί</i>
(3)	<i>Αγγειοδυσπλασίες</i>
(4)	<i>Νεοπλασία</i>
(5)	<i>Πυλαία γαστροπάθεια</i>
(6)	<i>Οισοφαγίτιδα</i>
(7)	<i>Αγγειακή εκτασία του άντρου</i>
(8)	<i>Διαβρωτική νόσος του στομάχου</i>
(7)	<i>(watermelon stomach)</i>
Σπάνιες αιτίες	
(1)	<i>Οισοφαγικό έλκος</i>
(2)	<i>Διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα</i>
(3)	<i>Αορτοεντερικό συρίγγιο</i>
(4)	<i>Αιμοχολία</i>
(5)	<i>Αιμορραγία από το πάγκρεας</i>
(6)	<i>Νόσος του Crohn</i>
(7)	<i>Αδιευκρίνιστης αιτιολογίας</i>

Αιτίες πρόκλησης αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό

Πεπτικό έλκος

Η νόσος του πεπτικού έλκους είναι η συχνότερη αιτία αιμορραγίας από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, καθώς ενοχοποιείται για το 50% περίπου των περιστατικών αιμορραγίας^[1,11]. Το ποσοστό νοσηλείας για αιμορραγία σχετιζόμενη με πεπτικό έλκος παραμένει σταθερό στις 40-60 περιπτώσεις ανά 100000 ασθενείς. Τα έλκη αιμορραγούν όταν διαβρωθεί το τοίχωμα ενός υποκείμενου αγγείου. Εκείνα δε που εντοπίζονται ψηλά στο έλασσον τόξο του στομάχου και στο οπίσθιο-κάτω τοίχωμα του βολβού του δωδεκαδακτύλου είναι πιο πιθανό να αιμορραγήσουν, όπως επίσης η αιμορραγία να υποτροπιάσει. Η εξήγηση βρίσκεται στην πλούσια αγγείωση που έχουν οι περιοχές αυτές. Η ακριβής παθοφυσιολογία της αιμορραγίας ενός έλκους δεν είναι ξεκάθαρη και πιθανόν να σχετίζεται με παράγοντες που αφορούν αφενός το περιβάλλον του έλκους και αφετέρου το ίδιο το αιμορραγούν αγγείο^[1].

Αιμορραγία που σχετίζεται με πυλαία υπέρταση

Η πυλαία υπέρταση είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού με τους εξής τρόπους: (1) ρήξη κισμών οισοφάγου, (2) ρήξη κισμών στομάχου και (3) απώλεια αίματος λόγω πυλαίας γαστροπάθειας. Σε σειρές ασθενών με αιμορραγία από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα η αναλογία εκείνων που αιμορράγησαν συνεπεία πυλαίας υπέρτασης ποικίλει καθώς εξαρτάται από το συγκεκριμένο πληθυσμό που επιλέχθηκε να μελετηθεί.^[1] Μελέτες που διενεργήθηκαν σε εθνικό επίπεδο κατέδειξαν ότι ποσοστό 5-10%^[11] των ασθενών με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού είχαν κισσορραγία, ενώ όταν οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο νοσοκομείου, το αντίστοιχο ποσοστό έφτανε το 33%^[1].

Η αιμορραγία από ρήξη κισμών οισοφάγου ή στομάχου είναι συνήθως μαζική, γι' αυτό και συχνά συνοδεύεται από αιμοδυναμική αστάθεια. Αντιθέτως, η απώλεια αίματος εξαιτίας πυλαίας γαστροπάθειας είναι τις περισσότερες φορές μικρού όγκου και ως εκ τούτου παραμένει αφανής. Στους ασθενείς που από το ιστορικό, την κλινική εξέταση ή τον εργαστηριακό έλεγχο, έχουν ενδείξεις υπέρ υποκείμενης ηπατικής νόσου επιβάλλεται η έγκαιρη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (ενδοφλέβια

χορήγηση οκτρεοτίδης ή τερλιπρεσίνης για 24-48 ώρες) και η επείγουσα ενδοσκόπηση. Ενδοσκοπικά προτιμάται η τοποθέτηση ελαστικών δακτυλίων, αν και αποτελεσματική κρίνεται και η έγχυση σκληρυντικών ουσιών, ιδιαίτερα δε για τους γαστρικούς κισσούς^[1].

Mallory-Weiss tear

Τα Mallory-Weiss tears αποτελούν ρήξεις του βλεννογόνου αντίστοιχα προς τη γαστροοισοφαγική συμβολή που τυπικά συμβαίνουν επί του γαστρικού βλεννογόνου, αν και στο 10-20% των περιπτώσεων προκύπτουν στον οισοφαγικό βλεννογόνο.^[1] Αποτελούν σημαντική αιτία αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό καθώς ευθύνονται για περίπου 15% του συνόλου των περιστατικών^[11]. Προκαλούνται συνήθως μετά από επεισόδιο ναυτίας και εργώδους εμέτου συνεπεία λήψης μεγάλης ποσότητας τροφής. Παρά ταύτα, τέτοιο ιστορικό αναφέρει μόλις το 29% των αρρώστων. Η αιμορραγία αυτοπεριορίζεται στο 80-90% των επεισοδίων και λιγότεροι από 5% των ασθενών επανααιμορραγούν, συνήθως πρόκειται για εκείνους που έχουν υποκείμενη αιμορραγική διάθεση. Εάν κατά την ενδοσκόπηση η αιμορραγία έχει σταματήσει και ο ασθενής είναι ελεύθερος σοβαρών νοσημάτων που να χρήζουν νοσηλείας, τότε του παρέχεται μόνο υποστηρικτική θεραπεία. Ενδοσκοπική παρέμβαση με έγχυση διαλύματος αδρεναλίνης, ελαστική περίδεση ή θερμοπηξία εφαρμόζονται αποτελεσματικά μόνο σε εκείνους που συνεχίζουν να αιμορραγούν ή έχουν στίγματα αιμορραγίας. Αγγειογραφική αντιμετώπιση με ενδο-αρτηριακή έγχυση βασοπρεσίνης ή με εμβολισμό του αγγείου που αιμορραγεί είναι επίσης αποτελεσματική, ενώ χειρουργική θεραπεία σπάνια απαιτείται^[1].

Οισοφαγίτιδα

Η οισοφαγίτιδα προκαλεί συχνότερα λανθάνουσα απώλεια αίματος αντί για επεισόδιο οξείας αιμορραγίας. Επομένως, κλινικά εμφανής αιμορραγία επισυμβαίνει σε αρρώστους με εκτεταμένη ελκωτική νόσο ή με συνυπάρχουσα διαταραχή του πεπτικού μηχανισμού. Η οισοφαγίτιδα ενοχοποιείται για σοβαρή απώλεια αίματος στο 8% (5-15%)^[11] των ασθενών με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού. Η θεραπεία

κατευθύνεται προς την υποκείμενη αιτία που είναι συνήθως η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος και τυπικά περιλαμβάνει μεγάλες δόσεις αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση της αιμορραγίας ωφελεί τους αρρώστους με βαριές εξελκώσεις του οισοφάγου και παρουσία ορατού αγγείου στην εστία της αιμορραγίας. Παρόλα αυτά, ο κίνδυνος διάτρησης είναι αυξημένος και επιβάλλεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την εφαρμογή ενδοσκοπικής παρέμβασης^[1].

Γαστρικές διαβρώσεις

Με τον όρο αιμορραγική, διαβρωτική γαστρίτιδα αναφερόμαστε συχνά σε βλάβες στο γαστρικό βλεννογόνο που αποκαλύπτονται κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης. Ωστόσο, η γαστρίτιδα είναι μια διάγνωση που τίθεται μόνο ιστολογικά, κατά συνέπεια η χρήση του συγκεκριμένου όρου για περιγραφή της αιτίας της αιμορραγίας κρίνεται απρόσφορη. Ιστολογικά διαπιστώνεται διάσπαση του βλεννογόνου που δεν ξεπερνά τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, επομένως δεν φτάνει μέχρι τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία^[1]. Παρόλα αυτά, η διαβρωτική γαστρίτιδα ενοχοποιείται συχνά ως αιτία αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό, σε ποσοστά που φτάνουν το 8-15%^[11], αν και σπάνια προκαλεί σημαντική απώλεια αίματος που να οδηγεί σε αιμοδυναμική αστάθεια τον ασθενή. Εάν αυτό συμβεί, τότε πρόκειται για αρρώστους με υποκείμενη διαταραχή του πηκτικού τους μηχανισμού.

Υποεπιθηλιακές διαβρώσεις δημιουργούνται στις ακόλουθες κλινικές περιπτώσεις: (1) μετά από λήψη ΜΣΑΦ, (2) σε καταστάσεις stress (3) λόγω κατανάλωσης αλκοόλ. Η πιο συχνή αιτία παραμένει η λήψη ΜΣΑΦ, καθώς, στους ασθενείς που τα λαμβάνουν συστηματικά σε ποσοστό 50% ανευρίσκονται διαβρώσεις και σε ποσοστό 20-25% έλκη^[8,12]. Συνεπώς, θα πρέπει να σταθμίζεται το προσδοκώμενο όφελος έναντι των πιθανών κινδύνων από τη χρόνια χορήγηση των ΜΣΑΦ, όπως και η ανάγκη συγχορήγησης προφυλακτικής αντιελκωτικής αγωγής.

Οι βλάβες στο γαστρικό βλεννογόνο που προκαλούνται σε καταστάσεις stress προκύπτουν συνήθως σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεγάλα χειρουργεία ή υπέστησαν σοβαρά τραύματα, εκτεταμένα εγκαύματα και βαριές νευρολογικές βλάβες ή τέλος πάσχουν από αναπνευστική ανεπάρκεια, σήψη, νεφρική ανεπάρκεια ή ενδοκράνια νοσήματα. Βέβαια, σε κάποιο βαθμό γαστρική βλάβη λόγω stress δύναται

να ανευρεθεί σε όλους τους ασθενείς που εισάγονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας^[1].

Μολονότι συχνά προτείνεται η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για προφύλαξη από επιπλοκές από το γαστρεντερικό σε ασθενείς που βρίσκονται σε βαριά κλινική κατάσταση, η αδιάκριτη χρήση αυτών των ουσιών δεν συνιστάται. Άλλωστε, σε μια μελέτη 2252 βαριά ασθενών μόλις το 1.5% αυτών εκδήλωσε σημαντική αιμορραγία εκ του ανωτέρου πεπτικού. Ωστόσο, προφυλακτική αγωγή (με ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ της ισταμίνης ή αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) συστήνεται σε δύο συγκεκριμένες κατηγορίες αρρώστων. Εκείνους που εξαιτίας αναπνευστικής ανεπάρκειας βρίσκονται σε μηχανική υποστήριξη και όσους έχουν διαταραχή του πηκτικού τους μηχανισμού^[1].

Επικρατεί η αντίληψη ότι η κατανάλωση αλκοόλ ευθύνεται για τη δημιουργία γαστρικών διαβρώσεων και την πρόκληση αιμορραγίας πεπτικού. Μολαταύτα, η άποψη αυτή προκύπτει κυρίως από μελέτες σε ζώα στα οποία γίνεται έγχυση μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλης στο στόμαχό τους. Ο όρος αιμορραγική γαστρίτιδα αποδίδεται συχνά στις περιπτώσεις όπου υποεπιθηλιακές αιμορραγίες ανευρίσκονται κατά την ενδοσκόπηση αλκοολικών ασθενών. Ιστολογικά η εξαγγείωση αίματος σ' αυτούς τους αρρώστους είναι τυπικά επιφανειακή, ενώ κυρίαρχο χαρακτηριστικό είναι το οίδημα του παρακείμενου μη αιμορραγικού βλεννογόνου. Η κατανάλωση, λοιπόν, αλκοόλ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού μόνο στις περιπτώσεις που είναι εξεσημασμένη (λήψη 4 ή περισσότερων ποτών ημερησίως). Μελέτη που διενεργήθηκε σε αλκοολικούς κατέδειξε ότι κυρίαρχες αιτίες απώλειας αίματος αποτελούσαν τα πεπτικά έλκη και οι διαταραχές που σχετίζονται με την πυλαία υπέρταση. Αντιθέτως, οι από το αλκοόλ προκαλούμενες γαστρικές διαβρώσεις ευθύνονταν για πρόκληση αιμορραγίας μόνο σε τρεις από τους 212 ασθενείς που μελετήθηκαν, η δε αιμορραγία ήταν μικρή και περιορισμένη^[1].

Η ενδοσκοπική θεραπεία δεν αποδεικνύεται αποτελεσματική για τη γαστρίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας, αν και δύναται να επιχειρηθεί όταν μικρός αριθμός μεμονωμένων διαβρώσεων φαίνεται να αποτελεί την εστία της αιμορραγίας. Η εκλεκτική ενδοαρτηριακή έγχυση βασοπρεσίνης έχει αναφερθεί ότι σταματά την απώλεια αίματος σε ασθενείς με γαστρίτιδα, αλλά αφενός απαιτεί σημαντική

εξειδίκευση και αφετέρου δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Η χειρουργική αντιμετώπιση των διαβρώσεων που προκαλούνται σε καταστάσεις stress σχετίζεται με θνητότητα και θα πρέπει να εφαρμόζεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις^[1].

Δωδεκαδακτυλίτιδα

Αν και η δωδεκαδακτυλίτιδα συχνά περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού, εν τέλει σπάνια αποτελεί την αιτία της απώλειας αίματος. Παράγοντες κινδύνου για πρόκληση σοβαρής διαβρωτικής δωδεκαδακτυλίτιδας είναι η λήψη ΜΣΑΦ ή/και αντιαμοπεταλιακής αγωγής καθώς και η λοίμωξη από το *H. Pylori*. Η αιμορραγία συνήθως αυτοπεριορίζεται και σπάνια επιβάλλεται κάποια παρέμβαση^[1].

Κακοήθεια

Τα νεοπλάσματα του οισοφάγου, του στομάχου και του εγγύς τμήματος του εντέρου ευθύνονται συνήθως για ασυμπτωματική, λανθάνουσα απώλεια αίματος και σπανιότερα για οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού. Η πλειονότητα δε των όγκων που σχετίζονται με κλινικά σημαντικές αιμορραγίες είναι κακοήθειες. Από την πλειάδα νεοπλασμάτων που ενοχοποιούνται για πρόκληση αιμορραγίας από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα, το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου φαίνεται να αποτελεί τη συχνότερη αιτία. Αν και ένας περιορισμένος αριθμός βλαβών έχει αντιμετωπισθεί ενδοσκοπικά με έγχυση αδρεναλίνης, θερμοπηξία ή με βρόγχο πολυπεκτομής, τυπικά οι μεγάλες ή/και επίπεδες βλάβες απαιτούν χειρουργική παρέμβαση. Οι ασθενείς με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού εξαιτίας κακοήθειας έχουν ποσοστό επιβίωσης στο χρόνο 11%^[1].

Οι βλάβες Dieulafoy

Οι βλάβες Dieulafoy ή exulceratio simplex Dieulafoy όπως αλλιώς ονομάζονται, είναι ανώμαλα μεγάλες αρτηρίες που διατηρούν το μεγάλο εύρος του τροφοφόρου τους αγγείου καθώς πλησιάζουν το βλεννογόνο. Αυτό το μεγάλο αγγείο θεωρείται ότι ασκεί πίεση στο βλεννογόνο προκαλώντας μια μικρή διάβρωση και εν τέλει υφίσταται ρήξη μέσα στον αυλό. Πρόκειται για διόλου σπάνια διαταραχή, καθώς ευθύνεται για το 6% των περιπτώσεων αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού. Οι βλάβες Dieulafoy ανευρίσκονται τυπικά στο εγγύς τμήμα του στομάχου, συνήθως στα πρώτα 6cm από τη γαστροοισοφαγική συμβολή, αν και δυνητικά μπορεί να βρίσκονται οπουδήποτε στον γαστρεντερικό σωλήνα^[1].

Η αιμορραγία είναι τις περισσότερες φορές μαζική και υποτροπιάζει, ενώ ο εντοπισμός της βλάβης είναι δυσχερής, εκτός και αν αιμορραγεί ενεργά ή υπάρχουν στίγματα πρόσφατης αιμορραγίας τη στιγμή της ενδοσκόπησης. Στους ασθενείς με ανεξήγητη αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού ο ενδοσκοπικός υπέρηχος μπορεί να φανεί χρήσιμος αναδεικνύοντας βλάβες τύπου Dieulafoy. Η αντιμετώπιση με έγχυση αδρεναλίνης, με θερμοπηξία ή με τοποθέτηση αιμοστατικών clips ή ελαστικών δακτυλίων ελέγχει αποτελεσματικά την αιμορραγία και προλαμβάνει την υποτροπή σε ποσοστό πάνω από 25%. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών με βλάβες Dieulafoy, χωρίς άλλα συνοδά νοσήματα είναι εξαιρετική^[1].

Αγγειοδυσπλασίες

Οι αγγειοδυσπλασίες, εντοπίζονται συνήθως στο στόμαχο ή στο δωδεκαδάκτυλο, και αν και είναι σπάνιες βλάβες, μπορεί να αποτελέσουν σημαντική αιτία απώλειας αίματος από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα. Συνηθέστερα προκαλούν αιμορραγία κατώτερου πεπτικού ή λανθάνουσα απώλεια αίματος. Απαντώνται σε μια ποικιλία νοσημάτων όπως νεφρική ανεπάρκεια, κίρρωση, σληρόδερμα, σύνδρομο CREST, βλάβη προκληθείσα από ακτινοβολία, νοσήματα του κολλαγόνου, σύνδρομο Ehlers-Danlos και νόσος von Willebrand. Φαίνεται πως συχνότερα συσχετίζονται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, σε μία προοπτική μελέτη όπου παρακολούθηθηκαν ασθενείς με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού για διάστημα μεγαλύτερο των 50 μηνών, οι αγγειοδυσπλασίες ενοχοποιούνταν συχνότερα για

αιμορραγία εκ του ανωτέρου πεπτικού σε εκείνους που είχαν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν, ενώ σημαντικό ρόλο έπαιξε η διάρκεια της νεφρικής ανεπάρκειας και η ανάγκη για αιμοκάθαρση^[1].

Η θεραπεία των αγγειεκτασιών είναι δύσκολη επειδή σπάνια βρίσκονται απομονωμένες. Ασθενείς με βλάβες που αναγνωρίστηκαν πρόσφατα ή αιμορραγούν ενεργά, αντιμετωπίζονται καλύτερα ενδοσκοπικά με laser, bicap, argon plasma coagulation, διπολική ηλεκροκαυτηρίαση, έγχυση αδρεναλίνης ή τοποθέτηση ελαστικών δακτυλίων. Κάθε μια από αυτές τις τεχνικές είναι αποτελεσματική και ασφαλής, παρόλα αυτά η διάτρηση παραμένει πιθανή επιπλοκή ιδιαίτερα κατά την εφαρμογή laser ή διπολικής ηλεκροκαυτηρίασης. Η επεμβατική αγγειογραφία μπορεί να φανεί χρήσιμη σε αθρόα, μαζική αιμορραγία, ενώ η πιθανότητα επαναιμορραγίας από συγκεκριμένη βλάβη μετά από ενδοσκοπική ή αγγειογραφική παρέμβαση είναι σπάνια. Η αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας με χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνου και προγεστερόνης αμφισβητείται, ενώ η χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου με βλάβες που αναγνωρίζονται ξεκάθαρα ως η αιτία της αιμορραγίας^[1].

Κληρονομική Αιμορραγική Τηλεαγγειεκτασία (Νόσος Osler-Weber-Rendu)

Η Κληρονομική Αιμορραγική Τηλεαγγειεκτασία είναι αυτοσωμική κυρίαρχη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από τηλεαγγειεκτασίες στο δέρμα, στους βλεννογόνους και στον πεπτικό σωλήνα. Δυνητικά απαντώνται οπουδήποτε στο γαστρεντερικό σωλήνα, περίπου το 80% των ασθενών έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό, ενώ αιμορραγούν συνήθως κατά την 6^η δεκαετία της ζωής. Εκδηλώνονται συνηθέστερα με επίσταξη τυπικά πριν τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Η μη ανεύρεση τηλεαγγειεκτασιών στο δέρμα, στη στοματική κοιλότητα, τη γλώσσα και το ρινοφάρυγγα και στην περιοχή πέριξ των ονύχων εγείρει αμφιβολίες για την ορθότητα της διάγνωσης. Η ενδοσκοπική θεραπεία είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση περιοχών που αιμορραγούν ενεργά, δυστυχώς όμως, η υποτροπή της αιμορραγίας είναι συχνή. Η χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται στους ασθενείς με βλάβες που αναγνωρίζονται ξεκάθαρα ως η αιτία της αιμορραγίας ενώ η αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας με χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνου και προγεστερόνης αμφισβητείται^[1].

Αρτηριοφλεβικές ανωμαλίες

Οι πραγματικές αρτηριοφλεβικές ανωμαλίες εμφανίζονται ως επηρμένες ή οζώδεις περιοχές στην ενδοσκόπηση και είναι γενικά σπάνιες. Πρόκειται πιθανότατα για συγγενείς βλάβες, σε αντίθεση με τις αγγειοδυσπλασίες που είναι επίκτητες, που περιλαμβάνονται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα. Ανευρίσκονται σε οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, μπορεί να είναι μεγάλες και θεραπεία εκλογής τους είναι η αφαίρεση του τμήματος όπου εντοπίζονται^[1].

Αιμαγγείωμα

Τα αιμαγγειώματα που προκαλούν απώλεια αίματος από το ανώτερο πεπτικό εντοπίζονται συχνότερα στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου. Πρόκειται για καλοήθης αγγειακούς όγκους που δημιουργούνται από πολλαπλά αγγεία και εμφανίζονται ως μονήρης ή πολλαπλές οζώδεις περιοχές κόκκινου, πορφυρού ή μπλε χρώματος. Συγκεκριμένα, το σύνδρομο «Blue rubber venous» χαρακτηρίζεται από γιγαντιαία αιμαγγειώματα στο δέρμα, στο γαστρεντερικό σωλήνα και στα σπλάγχνα. Δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ενδοσκοπικά. Αν και η επεμβατική αγγειογραφία μπορεί να αποβεί αποτελεσματική στη διακοπή της αιμορραγίας, η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εκτομή του τμήματος που φέρει το αιμαγγείωμα^[1].

Αγγειακή εκτασία στομάχου

Η αγγειακή εκτασία στομάχου είναι μια οντότητα που πρόσφατα αναγνωρίστηκε και η οποία σπάνια οδηγεί σε οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού. Πρόκειται για αθροίσεις ερυθρών σημείων που όταν διατάσσονται γραμμοειδώς στο άντρο του στομάχου συνιστούν την Αγγειακή εκτασία του άντρου του στομάχου [Gastric antral vascular ectasia (GAVE) ή Watermelon stomach], ενώ όταν τα ερυθρά σημεία βρίσκονται διάσπαρτα στο εγγύς τμήμα του στομάχου τότε μιλούμε για τη Διάχυτη αγγειακή εκτασία του στομάχου [Diffuse gastric vascular ectasia]. Απαντάται συχνότερα σε γυναίκες μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας που έχουν αχλωρυδρία, ατροφική γαστρίτιδα και κίρρωση, αν και η ακριβής παθογένεια της

νόσου δεν είναι ακόμη γνωστή. Αρχικά επικράτησε η άποψη πως η πυλαία υπέρταση ήταν η αιτία της εκδήλωσης της νόσου, άλλωστε, είναι συχνά δύσκολο να διαφοροποιηθούν ενδοσκοπικά οι βλάβες της GAVE από εκείνες της πυλαίας γαστροπάθειας. Παρά ταύτα, το γεγονός αυτό αμφισβητείται έντονα μετά από πρόσφατες μελέτες που διενεργήθηκαν. Συγκεκριμένα, σε 14 ασθενείς με GAVE οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη δεν παρατηρήθηκε στη συνέχεια καμία ενδοσκοπική μεταβολή στις βλάβες τους ούτε διακοπή της αιμορραγίας. Αντιθέτως, η εφαρμογή της ίδιας παρέμβασης σε ασθενείς με σοβαρή πυλαία γαστροπάθεια οδήγησε σε κατάπαυση της αιμορραγίας στο 75% περίπου των ασθενών αυτών. Επιπλέον, μη αποτελεσματικά αποδείχθηκαν στην αντιμετώπιση της GAVE θεραπευτικά μέτρα όπως χορήγηση β-αποκλειστών, ενδοσκοπική θεραπεία ή αντρεκτομή. Σε μια μικρή μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση 30μg εθινύλ οιστραδιόλης και 1.5mg νορεθιστερόνης καθημερινά περιόρισε σημαντικά τις μεταγίσεις στους ασθενείς με GAVE, αν και τα αποτελέσματα αυτά δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί^[1].

Προδιαθεσικοί παράγοντες για αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού

Ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου προδιαθέτουν σε ανάπτυξη πεπτικού έλκους και εκδήλωση αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού, σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι η λοίμωξη από το *H. pylori* και η λήψη ΜΣΑΦ. Η πιο συχνή αιτία διαβρωτικής γαστρίτιδας παραμένει η λήψη ΜΣΑΦ, καθώς, στους ασθενείς που τα λαμβάνουν συστηματικά ανευρίσκονται διαβρώσεις σε ποσοστό 50% και πεπτικά έλκη σε ποσοστό 15-30%^[8,12]. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος εμφάνισης πεπτικού έλκους στους ασθενείς που κάνουν χρήση ΜΣΑΦ είναι τετραπλάσιος. Στους αρρώστους αυτούς σε ποσοστό 3-4.5% εκδηλώνονται επιπλοκές από το γαστρεντερικό^[12], οι οποίες στο 1.5% των περιπτώσεων είναι σοβαρές (διάτρηση, απόφραξη ή σοβαρή αιμορραγία)^[8].

Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου είναι, άλλωστε, και το *H. Pylori* αφού αυξάνει τον κίνδυνο δημιουργίας πεπτικού έλκους κατά 18 φορές στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κατά 3.5 φορές επιπλέον σε εκείνους που λαμβάνουν ΜΣΑΦ. Το αποτέλεσμα είναι, ασθενείς θετικοί για το *H. Pylori* που κάνουν χρήση

ΜΣΑΦ να έχουν 61 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης έλκους συγκριτικά με τους αρνητικούς για το *H. pylori* και μη χρήστες^[12,13]. Εξάλλου, οι άρρωστοι με λοίμωξη από το *H. Pylori* έχουν 1.79 φορές επιπλέον κίνδυνο εκδήλωσης αιμορραγίας συνεπεία πεπτικού έλκους. Τα ΜΣΑΦ αυξάνουν κατά 4.85 φορές τον κίνδυνο αιμορραγίας από πεπτικό έλκος σε ασθενείς αρνητικούς για το *H. pylori* και κατά 6.13 φορές σε εκείνους που είναι θετικοί για το *H. Pylori*^[12-14].

Η συστηματική λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75-325 mg/ημέρα), ενοχοποιείται για το 30% των περιστατικών αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού, με συχνότερη αιτία αιμορραγίας τα γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη^[12,15]. Συγκεκριμένα, χαμηλές δόσεις ασπιρίνης φαίνεται να διπλασιάζουν τον σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό [2.07 (95% CI: 1.61–2.66)]. Ο κίνδυνος εκδήλωσης αιμορραγίας οφειλόμενος αποκλειστικά στη χρήση ασπιρίνης υπολογίζεται σε 0.12% ανά έτος (95% CI: 0.07–0.19%)^[16], ενώ η επίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων αυξάνεται σε περιπτώσεις συγχορήγησης με κλοπιδογρέλη. Έτσι, στους ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή η συνολική επίπτωση της αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού είναι 2.5% και 5% στο έτος και στη διαίτα αντίστοιχα. Ιδιαίτερα δε, σε εκείνους που δεν λαμβάνουν αντιεκκριτική αγωγή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, η επίπτωση είναι 4.5% και 9.2% αντίστοιχα^[17,18]. Η αντιπηκτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας από πεπτικό έλκος και ενισχύει τη βλαπτική δράση των ΜΣΑΦ στο γαστρικό βλεννογόνο σε περιπτώσεις συγχορήγησης. Συγκριτικά με ασθενείς που δεν λαμβάνουν φάρμακα, σε εκείνους που συγχορηγούνται αντιαιμοπεταλιακά με ΜΣΑΦ ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας από πεπτικό έλκος είναι 12.7 (95%CI 6.3-25.7)^[1]. Ο ρόλος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην παθοφυσιολογία της ελκωτικής νόσου και στην πρόκληση αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό θα αναλυθεί ενδελεχώς στα κεφάλαια που ακολουθούν.

Ενδείξεις που επιβεβαιώνουν τον σημαίνοντα ρόλο του γαστρικού οξέος στη δημιουργία πεπτικού έλκους προκύπτουν κατά πρώτον από το αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ελκωτικής νόσου στους ασθενείς με υπερέκκριση οξέος (σύνδρομο Zollinger-Ellison)^[1]. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με αντιόξινα είναι αποτελεσματική στην επούλωση εξελκώσεων του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα. Η επίδραση, ωστόσο, του οξέος στην πρόκληση αιμορραγίας από μη-Zollinger-Ellison έλκη δεν είναι ξεκαθαρισμένη. Υπάρχουν, βέβαια, στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η καταστολή

της έκκρισης οξέος με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων στους ασθενείς με ενεργό ή πρόσφατη αιμορραγία από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα εξαιτίας ελκωτικών βλαβών μειώνει τον κίνδυνο επανααιμορραγίας^[1,11] Η λογική για τη χρησιμοποίηση αντιεκκριτικής αγωγής σε ασθενείς με πεπτικά έλκη που αιμορραγούν προέκυψε από τη γνώση ότι η παρουσία του γαστρικού οξέος δρα ως τροχοπέδη στην κατάπαυση της αιμορραγίας με δύο μηχανισμούς: αφενός αναστέλλοντας τη δημιουργία θρόμβου και αφετέρου προάγοντας τη λύση αυτού, ενώ ταυτόχρονα επιβαρύνοντας την ιστική βλάβη. Άλλωστε, έχει παρατηρηθεί *in vitro* ότι η αιμόσταση δεν δύναται να επιτευχθεί σε pH μικρότερο από 5.4^[19].

Ο ρόλος της αιθανόλης ως προδιαθεσικού παράγοντα στην οφειλόμενη σε έλκος αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Βέβαια, είναι γνωστό ότι ασθενείς που καταναλώνουν επί χρόνια αλκοόλ μπορεί δυνητικά να έχουν αναπτύξει ηπατική νόσο και πυλαία υπέρταση, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο να αιμορραγήσουν από το ανώτερο πεπτικό από εστίες διάφορες του έλκους. Επίσης, η αιθανόλη έχει διαπιστωθεί ότι προξενεί βλάβες στο γαστρικό βλεννογόνο και δύναται να συντελεί και στην αιμορραγία από πεπτικό έλκος. Ο δε σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται επιπλέον όσο αυξάνεται η ημερήσια κατανάλωση αλκοόλ, φτάνοντας το 2.8 στους ασθενείς που πίνουν 21 ποτά εβδομαδιαίως. Η αιθανόλη, άλλωστε, φαίνεται να ενισχύει τη βλαπτική δράση τόσο των ΜΣΑΦ όσο και της ασπιρίνης στο γαστρικό βλεννογόνο. Συγκεκριμένα, ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα στους πότες είναι 7.0 για όσους λαμβάνουν συστηματικά 325mg ασπιρίνης ημερησίως, 2.8 για όσους λαμβάνουν συστηματικά μικρότερες δόσεις και φτάνει στο 2.4 στις περιπτώσεις που η χρήση είναι περιστασιακή^[1].

Υποκείμενες παθήσεις όπως η χρόνια πνευμονική νόσος και η κίρρωση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας πεπτικού έλκους, ενώ, τα καρδιαγγειακά και τα αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα αποτελούν ανεξάρτητους προδιαθεσικούς παράγοντες για αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού οφειλόμενη σε πεπτικό έλκος. Από τους υπόλοιπους φαρμακευτικούς παράγοντες τα γλυκοκορτικοειδή θεωρούνται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση πεπτικού έλκους, αν και πιο πρόσφατα δεδομένα θέτουν υπό αμφισβήτηση αυτή τη συσχέτιση.

Τελευταία, επίσης, αναγνωρίστηκε ο ρόλος της αλενδρονάτης στην πρόκληση πεπτικού έλκους και πιθανόν και στην αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού^[1].

Η νοσηλεία σε νοσοκομείο αποδεικνύεται επίσης ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αιμορραγία πρωτίστως από δωδεκαδακτυλικό και δευτερευόντως από γαστρικό έλκος. Η αιμορραγία τείνει να προκύπτει μετά από παρατεταμένη νοσηλεία και απαντάται συχνότερα σε ασθενείς με σοβαρά συνοδά νοσήματα. Αυτές δε οι «νοσοκομειακές» γαστρεντερικές αιμορραγίες έχουν πτωχή πρόγνωση και μεγάλη θνητότητα που φτάνει το 34%. Επιπρόσθετα, πρόκειται για ασθενείς που είναι λιγότερο πιθανό να έχουν θετικό ιστορικό ελκωτικής νόσου (13% vs 50%; $P<0.05$), να έχουν λοίμωξη από το *H. Pylori* (14% vs 62%; $p<0.0001$) ή να λαμβάνουν ΜΣΑΦ (48% vs 68%; $p=0.08$) συγκριτικά με όσους νοσηλεύονται για αιμορραγία από πεπτικό έλκος^[1].

Πρόγνωση

Η οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού μπορεί να εκδηλωθεί με ένα ευρύ φάσμα κλινικής βαρύτητας, από μία περιορισμένη απώλεια αίματος μέχρι μαζική αθρόα αιμορραγία που καθιστά τον ασθενή έξαιμο. Τα τελευταία 30 με 40 χρόνια η θνητότητα από τη νόσο έχει παραμείνει σταθερή και υπολογίζεται στο 10%. Περίπου στο 80% των επεισοδίων η αιμορραγία αυτοπεριορίζεται και απαιτείται μόνο υποστηρικτική θεραπεία^[2]. Οι δύο πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες φαίνεται πως είναι η αιτία της απώλειας αίματος και η παρουσία σοβαρών συνοδών νοσημάτων. Για παράδειγμα, ασθενείς με κίρσορραγία έχουν κατά τη διάρκεια της πρώτης τους νοσηλείας θνητότητα τουλάχιστον 30%, η οποία φτάνει στο έτος το 60%^[1], ενώ στην μη κίρσικής αιτιολογίας αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού η θνητότητα στο μήνα είναι 4,5%^[20]. Διάφορες μελέτες έχουν προσδιορίσει εκείνα τα κλινικά χαρακτηριστικά μιας βαριάς αιμορραγίας πεπτικού που αφενός αναγνωρίζονται πρώιμα και αφετέρου αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες υποτροπής της αιμορραγίας και δυσμενούς έκβασης (πίνακας 4)^[20,21].

Πίνακας 4. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες στην οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού

-
- | | |
|------|---|
| (1) | <i>Μεγάλη ηλικία</i> |
| (2) | <i>Σοβαρά συνοδά νοσήματα (πχ. καρδιαγγειακή, ηπατική, νεφρική νόσος)</i> |
| (3) | <i>Η αιτία της αιμορραγίας (κισσορραγία > άλλες)</i> |
| (4) | <i>Κόκκινο αίμα στον έμετο ή στα κόπρανα</i> |
| (5) | <i>Ασθενής που στην προσέλευση έχει shock ή υπόταση</i> |
| (6) | <i>Ανάγκη για μεγάλο αριθμό μεταγγίσεων</i> |
| (7) | <i>Ενεργός αιμορραγία τη στιγμή της ενδοσκόπησης</i> |
| (8) | <i>Αιμορραγία από μεγάλα έλκη (>2 cm)</i> |
| (9) | <i>Έναρξη της αιμορραγίας στο νοσοκομείο</i> |
| (10) | <i>Ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση</i> |
-

Προγνωστικοί παράγοντες στην αιμορραγία συνεπεία πεπτικού έλκους

Στα περισσότερα περιστατικά αιμορραγίας εξαιτίας πεπτικού έλκους η απώλεια αίματος αυτοπεριορίζεται. Παρόλα αυτά, σε μια υποομάδα ασθενών η αιμορραγία συνεχίζεται ή υποτροπιάζει μετά από μια παροδική παύση, γεγονός που επιβαρύνει την πρόγνωση τους. Οι προγνωστικοί παράγοντες που προαναφέρθηκαν γενικά για την αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού (Πίνακας 4) ισχύουν εν πολλοίς και στις περιπτώσεις αιμορραγίας συνεπεία έλκους. Συγκεκριμένα, η μεγάλη ηλικία, η παρουσία συνοδών νοσημάτων, τα έλκη με διάμετρο μεγαλύτερη από 2 cm, η παρουσία κλινικών ενδείξεων μαζικής αιμορραγίας και η έναρξη αυτής κατά τη διάρκεια της νοσηλείας αποτελούν τους σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες πιθανής επαναιμορραγίας και αυξημένης θνητότητας.

Ειδικά, όμως, όταν η αιτία της αιμορραγίας είναι τα πεπτικά έλκη, ο Griffith και οι συνεργάτες του ήδη από το 1979 επισημαίνουν ότι τα ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά του έλκους και τα στίγματα ενεργούς ή πρόσφατης αιμορραγίας συνιστούν τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες^[1]. Σήμερα επικρατεί η ταξινόμηση κατά Forrest (Πίνακας 5) ενώ στον πίνακα 6 αναγράφεται ο κίνδυνος

επαναιμορραγίας πριν την ενδοσκοπική παρέμβαση με βάση τα ευρήματα τη στιγμή της ενδοσκόπησης^[22].

Πίνακας 5. Ταξινόμηση κατά Forrest^[22]

Ταξινόμηση Forrest	Τύπος βλάβης
Ia	<i>Αναπηδώσα αρτηριακή αιμορραγία</i>
Ib	<i>Διυδρώσα αρτηριακή αιμορραγία</i>
IIa	<i>Ορατό αγγείο μη αιμορραγούν</i>
IIb	<i>Προσκολλημένος θρόμβος</i>
Iic	<i>Στοιχεία αιματίνης - επίπεδη κηλίδα</i>
III	<i>Καθαρή βάση</i>

Πίνακας 6. Κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας με βάση τα ενδοσκοπικά ευρήματα^[22]

Ενδοσκοπικά ευρήματα	Κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας χωρίς ενδοσκοπική παρέμβαση
Αναπηδώσα αιμορραγία	<i>100%</i>
Διυδρώσα αιμορραγία	<i>17-100%</i>
Ορατό αγγείο μη αιμορραγούν	<i>8-81%</i>
Προσκολλημένος θρόμβος	<i>14-36%</i>
Επίπεδη κηλίδα	<i>0-13 %</i>
Καθαρή βάση	<i>0-10%</i>

Θεραπεία – αντιμετώπιση

Οι σημαντικότεροι στόχοι της θεραπείας είναι η διακοπή της αιμορραγίας και η πρόληψη άλλου επεισοδίου επαναιμορραγίας. Οι πιο σημαντικές θεραπευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν: (1) φαρμακευτική, (2) ενδοσκοπική, (3) αγγειογραφική και (4) χειρουργική αντιμετώπιση. Πρόκειται για παρεμβάσεις που έχουν υποστεί τρομακτικές αλλαγές από τη δεκαετία του 1980 και έπειτα, η εφαρμογή τους ποικίλει ανάλογα με την υποκείμενη αιτία της αιμορραγίας^[1].

(1) Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Διάφορες κατηγορίες φαρμάκων έχουν μελετηθεί για την αντιμετώπιση της οξείας αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού μη κίρσινης αιτιολογίας (κυρίως συνεπεία πεπτικού έλκους). Συγκεκριμένα:

(α) Φάρμακα που καταστέλλουν την έκκριση οξέος: Η χρήση τους βασίζεται στην παρατήρηση *in vitro* ότι η σταθερότητα του δημιουργούμενου θρόμβου αίματος μειώνεται σε όξινο περιβάλλον και σε pH μικρότερο του 5.4 προκύπτει θρομβόλυση^[9]. Στόχος, λοιπόν, είναι να διατηρηθεί το pH του στομάχου μεγαλύτερο του 6 ώστε να επιτευχθεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αιμόσταση. Οι ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων είναι φάρμακα μη τοξικά, χαμηλού κόστους, που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη θεραπεία ασθενών με αιμορραγούν πεπτικό έλκος.

Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση τους καθώς η αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας ή στην πρόληψη της υποτροπής είναι περιορισμένη. Η εξήγηση πιθανόν έγκειται στο γεγονός ότι αυτή η κατηγορία των φαρμάκων δεν καταφέρνει να μειώσει σταθερά ή αξιόπιστα το γαστρικό pH σε επίπεδα μικρότερα του 6^[11].

Από την άλλη μεριά, διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ωφελούν τους ασθενείς με αιμορραγούν πεπτικό έλκος. Βέβαια, οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων σε συνδυασμό με θεραπευτική ενδοσκόπηση. Η πιο εμπειριστατωμένη μελέτη φαίνεται να είναι μέχρι σήμερα αυτή του Lau και συνεργατών οι οποίοι διαπίστωσαν μικρότερο ρυθμό επαναιμορραγίας, ανάγκη για μετάγγιση μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών και διάρκεια νοσηλείας στους

ασθενείς που έλαβαν ομεπραζόλη συγκριτικά με την ομάδα που έπαιρνε το εικονικό φάρμακο. Η θνητότητα ήταν επίσης μικρότερη σ' αυτή την ομάδα, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Από τη στιγμή που δεν υπάρχουν στοιχεία για πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις από τη λήψη ομεπραζόλης, συστήνεται στους ασθενείς που προσέρχονται με μείζονα αιμορραγία από πεπτικό έλκος, μετά την επιτυχή ενδοσκοπική θεραπευτική παρέμβαση, να ακολουθείται το εξής θεραπευτικό σχήμα: 80 mg ομεπραζόλης bolus ακολουθούμενο από έγχυση ομεπραζόλης 8 mg/ώρα για 72 ώρες. Και αυτό γιατί ο μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας εξαιτίας πεπτικού έλκους είναι εντός των πρώτων 72 ωρών μετά το αρχικό αιμορραγικό επεισόδιο. Αν και συγκρίσιμα δεδομένα για την έκβαση των ασθενών με γαστρικό και εκείνων με δωδεκαδακτυλικό έλκος που λαμβάνουν ομεπραζόλη απουσιάζουν, προτείνεται η προαναφερθείσα θεραπεία για τους αρρώστους με αιμορραγία συνεπεία πεπτικού έλκους και ενδοσκοπικά στίγματα ενεργού ή πρόσφατης αιμορραγίας^[11].

(β) Σωματοστατίνη: Μεγάλες δόσεις ενδοφλέβια χορηγούμενης σωματοστατίνης καταστέλλουν την έκκριση οξέος και μειώνουν τη σπλαγχνική ροή αίματος. Επομένως, θεωρητικά, η σωματοστατίνη συνιστά έναν δυνητικά χρήσιμο αιμοστατικό παράγοντα. Αν και κάποιες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει όφελος στους ασθενείς που αυτή χορηγήθηκε, η ποιότητα των περισσότερων επιμέρους μελετών είναι πτωχή, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα ώστε να υιοθετηθεί ως ρουτίνα η χορήγηση της σωματοστατίνης στις μη κίρσικής αιτιολογίας αιμορραγίες ανωτέρου πεπτικού^[11].

(γ) Αντινοδολυτικά φάρμακα: Υπάρχουν κάποιες μελέτες που καταδεικνύουν ότι η θεραπεία με τρανεξαμικό οξύ μπορεί να μην μειώνει την υποτροπή της αιμορραγίας στα περιστατικά πεπτικού έλκους, αλλά φαίνεται πως περιορίζει την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση και τη θνητότητα στους ασθενείς με αιμορραγία συνεπεία πεπτικού έλκους. Ωστόσο, η αξιοπιστία αυτών των μελετών αμφισβητείται και περεταίρω έρευνες απαιτούνται πριν η συγκεκριμένη θεραπεία αποτελέσει ρουτίνα^[11].

(δ) Τα νιτρόδη: Η σχέση μεταξύ των φαρμάκων που απελευθερώνουν νιτρικό οξείδιο και της αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού είναι ακόμη άγνωστη. Σε μελέτες στα ζώα φάνηκε πως τα φάρμακα αυτά περιορίζουν τη βλάβη που προκαλούν στο γαστρικό βλεννογόνο τα ΜΣΑΦ. Από την άλλη μεριά, το νιτρικό οξείδιο

αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και πιθανόν να συμβάλλει σε μια αιμορραγία από πεπτικό έλκος. Σε μια μελέτη κούρτης σε ασθενείς που προσήλθαν με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού δοκιμάστηκαν νιτρώδη όπως τρινιτρική γλυκερόλη, δινιτρικό ισοσορβίδιο, μονονιτρικό ισοσορβίδιο ή διαδερμικά χορηγούμενη νιτρογλυκερίνη και παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερος κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας^[1]. Ο Lanas και συνεργάτες διαπίστωσαν μειωμένο κίνδυνο αιμορραγίας εκ του ανωτέρου πεπτικού σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν νιτρώδη, όπως δημοσίευσαν σε μια μελέτη τους στο New England το 2000. Ωστόσο, επιπλέον έρευνες χρειάζονται για να επιβεβαιωθεί ο ακριβής ρόλος των φαρμάκων αυτών στην αιμορραγία πεπτικού^[23].

(2) Ενδοσκοπική αντιμετώπιση^[11]

Η ενδοσκόπηση διενεργείται αφενός για να εντοπισθεί η αιτία της αιμορραγίας και αφετέρου για την αντιμετώπιση αυτής, στην περίπτωση που είναι ακόμη ενεργής. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν ότι η διαγνωστική ενδοσκόπηση μειώνει τη θνητότητα των ασθενών με αιμορραγία πεπτικού. Ωστόσο, όλοι συμφωνούν πως ο έγκαιρος εντοπισμός της εστίας της απώλειας αίματος συντελεί στον καλύτερο θεραπευτικό χειρισμό των αρρώστων αυτών. Κατά συνέπεια, η πλειονότητα των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο μετά από ένα επεισόδιο αιμορραγίας μπορεί με ασφάλεια να ελεγχθεί με ενδοσκόπηση, κατά προτίμηση το πρωί μετά την εισαγωγή. Σε λίγους μόνο ασθενείς επιβάλλεται να διενεργηθεί επείγουσα ενδοσκόπηση «εκτός του ωραρίου».

Αξίζει να αναφερθεί ότι σε ενδοσκοπικό έλεγχο πρέπει υποβάλλονται οι ασθενείς μόνο εφόσον έχει γίνει ανάνηψη τους με αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου υγρών. Το ιδανικό, μάλιστα, θα ήταν η ενδοσκόπηση να λαμβάνει χώρα όταν η αρτηριακή πίεση και η κεντρική φλεβική πίεση έχουν σταθεροποιηθεί, αν και στους ασθενείς με ενεργό αιμορραγία αυτό είναι μερικές φορές ανέφικτο. Στους περισσότερους αρρώστους η ενδοσκόπηση πραγματοποιείται σε ειδικά διαμορφωμένες ενδοσκοπικές μονάδες, όπου υπάρχει ο απαραίτητος εξοπλισμός και η αναγκαία νοσηλευτική υποστήριξη. Στις περιπτώσεις, βέβαια, εκείνες που η ενδοσκόπηση γίνεται «εκτός του ωραρίου», για αντιμετώπιση μιας σοβαρής μαζικής

αιμορραγίας, μια αίθουσα χειρουργείου, όπου υπάρχει διαθέσιμος πλήρης εξοπλισμός καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης και παρουσία αναισθησιολόγου, ίσως να είναι η προτιμότερη. Άλλωστε, σε τέτοιας βαρύτητας περιστατικά, έμφαση επιβάλλεται να δοθεί στην αποφυγή εισρόφησης κατά τη διάρκεια του ενδοσκοπικού ελέγχου με τοποθέτηση ενδοτραχειακού σωλήνα.

Η ενδοσκόπηση πρέπει να διενεργείται από έμπειρο ενδοσκόπο ικανό να φέρει εις πέρας θεραπευτικές διαδικασίες όπως αιμόσταση σε αιμορραγούν έλκος και απολίνωση κιστών. Σημαντικό είναι επίσης να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένοι καθώς και πλήρως εξοικειωμένοι με τον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται για ενδοσκοπική αιμόσταση και οι βοηθοί του ενδοσκόπου, γιατροί και νοσηλευτές.

Η ενδοσκόπηση είναι χρήσιμη:

- **Στον εντοπισμό της αιτίας της αιμορραγίας.** Αν και παλαιότερα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστήριζαν ότι η διαγνωστική ενδοσκόπηση δεν βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού, είναι ξεκάθαρο ότι είναι πρωτίστης σημασίας να βρεθούν εγκαίρως οι ασθενείς με κισσούς, κακοήθεια και έλκη που έχουν στίγματα ενεργού ή πρόσφατης αιμορραγίας.
- **Στην πρόγνωση.** Τα ενδοσκοπικά ευρήματα προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας, πιθανής θανατηφόρας έκβασης. Επίσης, συμβάλλει στο να ληφθούν τα αναγκαία μέτρα ώστε να αναγνωρισθεί με σαφήνεια η εστία της αιμορραγίας. Στην πράξη αυτό περιλαμβάνει τη χρήση καθετήρων έκλυσης καθώς και την απομάκρυνση των προσκολλημένων θρόμβων προκειμένου να αποκαλυφθεί το σημείο απώλειας αίματος και να εφαρμοστεί με ακρίβεια ενδοσκοπική θεραπεία.
- **Στην επίτευξη αιμόστασης.**

Ενδοσκοπική αιμόσταση⁽¹¹⁾

Ενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

(α) Στους αρρώστους που έχουν ρήξη κιστών οισοφάγου. Διενεργείται απολίνωση ή/και έγχυση σκληρυντικών ουσιών.

(β) Στη θεραπεία ελκών με στίγματα ενεργού ή πρόσφατης αιμορραγίας. Ενδοσκοπική θεραπεία πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς που έχουν ενεργό αιμορραγία, είτε πρόκειται για αναπηδώσα είτε για διδρώσα αιμορραγία, μη αιμορραγούν ορατό αγγείο ή προσκολλημένο θρόμβο. Αντιθέτως, οι άρρωστοι εκείνοι που διαπιστώνεται ενδοσκοπικά ότι έχουν πεπτικό έλκος με επίπεδη κηλίδα ή με καθαρή βάση δεν χρήζουν ενδοσκοπικής παρέμβασης, καθώς, έχουν χαμηλό κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας και άριστη πρόγνωση όταν αντιμετωπίζονται συντηρητικά.

Ένα ευρύ φάσμα ενδοσκοπικών θεραπειών είναι διαθέσιμο για τους αρρώστους που έχουν στίγματα ενεργού ή πρόσφατης αιμορραγίας. Μια μετα-ανάλυση κλινικών μελετών κατέδειξε ότι η εφαρμογή ενδοσκοπικής παρέμβασης μειώνει την υποτροπή της αιμορραγίας, την ανάγκη για επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση και τη θνητότητα. Οι ενδοσκοπικές θεραπείες δύναται να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

- Έγχυση ουσιών στο σημείο της αιμορραγίας. Μια βελόνη έγχυσης μιας χρήσης χρησιμοποιείται για τη χορήγηση διαλύματος 1:10000 αδρεναλίνης σε φυσιολογικό ορό. Η έγχυση διενεργείται σε κάθε τεταρτημόριο γύρω από το σημείο της αιμορραγίας και στη συνέχεια στο ίδιο το αιμορραγούν αγγείο, ενώ συνολικά δίνονται 4-6 ml. Με αυτή την προσέγγιση επιτυγχάνεται αρχικά αιμόσταση σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95% των ασθενών, αν και η αιμορραγία θα υποτροπιάσει στο 15-20% εξ αυτών. Λίγες ενδείξεις υπάρχουν ότι η προσθήκη σκληρυντικών ουσιών όπως πολιδοκανόλη ή εθανολαμίνη μειώνει το ρυθμό επανααιμορραγίας, ενώ η χρήση των παραγόντων αυτών δύναται να προκαλέσει επικίνδυνη νέκρωση στο σημείο της έγχυσης. Η χορήγηση απόλυτης αλκοόλης στο σημείο της αιμορραγίας δεν προσφέρει επιπλέον όφελος συγκριτικά με την έγχυση μόνο αδρεναλίνης και επίσης αυξάνει τον κίνδυνο διάτρησης. Έγχυση παραγόντων που διεγείρουν άμεσα τη

δημιουργία θρόμβου, όπως κόλλα ινικής ή θρομβίνη έχει δειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά, αλλά δεν είναι ευρέως διαθέσιμα.

- Χορήγηση θερμότητας. Η θερμική αιμόσταση επιτυγχάνεται με τη χρησιμοποίηση είτε καθετήρα «heater probe» είτε του «multipolar coagulation BICAP» Η θεραπεία με laser δεν εφαρμόζεται πλέον. Ο καθετήρας heater probe χορηγεί θερμότητα επαναλαμβανόμενα στα 20–30 joules έως ότου επιτευχθεί αιμόσταση και δημιουργηθεί μια περιοχή μαύρου χρώματος. Η αιμόσταση είναι αποτέλεσμα του συνδυασμού της πίεσης (ταμπονάρισμα) και της εφαρμογής θερμότητας και είναι εφάμιλλη με εκείνη που επιτυγχάνεται με την έγχυση διαλύματος αδρεναλίνης. Ο καθετήρας heater probe είναι επιπλέον χρήσιμος καθώς διαθέτει κανάλι έγχυσης ύδατος συμβάλλοντας έτσι στην απομάκρυνση των θρόμβων αίματος. Μια μελέτη κατέδειξε ότι για την πλειονότητα των ασθενών με αιμορραγούν πεπτικό έλκος ο συνδυασμός έγχυσης αδρεναλίνης και εφαρμογής του heater probe δεν υπερτερούσε της έγχυσης μόνο διαλύματος αδρεναλίνης στην επίτευξη αιμόστασης. Ωστόσο, σε κάποιους αρρώστους με ενεργό αρτηριακή αιμορραγία η πρόγνωση ήταν καλύτερη σε όσους έλαβαν συνδυαστική θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα του BICAP είναι παρόμοια με εκείνη του heater probe. Ο Argon Plasma Coagulator φάνηκε σε μια μελέτη να είναι χρήσιμος στην αιμορραγία από πεπτικό έλκος, αλλά περαιτέρω έρευνα απαιτείται προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ρόλος του.

- Μεταλλικά clips. Τα μεταλλικά clips μπορούν να τοποθετηθούν στο σημείο της αιμορραγίας και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση ενεργού αιμορραγίας από μεγάλα αγγεία. Παρόλα αυτά, η εφαρμογή τους μερικές φορές μπορεί να είναι δυσχερής εξαιτίας της θέσης του έλκους.

(γ) Στους ασθενείς με Mallory Weiss tears. Τις περισσότερες φορές η αιμορραγία σταματά αυτόματα, αλλά σε κάποιες περιπτώσεις απαιτείται εφαρμογή ενδοσκοπικής παρέμβασης για να διακοπεί μια σοβαρή αιμορραγία. Έγχυση διαλύματος αδρεναλίνης ή εφαρμογή θερμότητας είναι σχεδόν πάντα αποτελεσματικές.

(δ) Στις αγγειακές βλάβες, όπως τηλεαγγειεκτασίες και αγγειακή εκτασία του άντρου του στομάχου. Αντιμετωπίζονται καλύτερα με τη χορήγηση θερμότητας με Argon Plasma Coagulator ή heater probe. Πολλαπλές συνεδρίες απαιτούνται προτού επιτευχθεί πλήρης αιμόσταση.

(ε) Στις βλάβες Dieulafoy. Συνήθως είναι δύσκολο τόσο να διαγνωσθεί όσο και να αντιμετωπισθεί. Μια γκάμα θεραπευτικών ενδοσκοπικών παρεμβάσεων έχουν δοκιμασθεί χωρίς όμως να υπάρχουν δημοσιευμένα συγκριτικά δεδομένα. Κάποιες μελέτες αναφέρουν επιτυχή αιμόσταση με τη χρήση ελαστικής περιίδεσης, έγχυσης διαλύματος αδρεναλίνης και εφαρμογή θερμικών μεθόδων.

Αντιμετώπιση μετά την ενδοσκόπηση^[11]

Οι ασθενείς που έχουν μείζονα αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά την ενδοσκόπηση με τακτικό έλεγχο των σφύξεων, της αρτηριακής πίεσης και της ωριαίας αποβολής ούρων, ώστε να αναγνωριστεί έγκαιρα η υποτροπή της αιμορραγίας ή η συνέχιση αυτής. Εκείνοι που είναι αιμοδυναμικά σταθεροί 4-6 ώρες μετά την ενδοσκόπηση, είτε υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπική θεραπευτική παρέμβαση είτε όχι, δύνανται να ξεκινήσουν μία ελαφρά διαίτα, καθώς, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η παρατεταμένη νηστεία είναι απαραίτητη σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Επανάληψη της ενδοσκόπησης απαιτείται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

➤ Όταν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις υποτροπής της αιμορραγίας, όπως καινούριο επεισόδιο μέλαινας ή αιματέμεσης με πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω από 100 mm Hg, αύξηση των σφύξεων πάνω από 100 το λεπτό, πτώση της κεντρικής φλεβικής πίεσης μεγαλύτερη από 5 mm Hg ή μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης κατά 20 g/l μέσα σε 24 ώρες. Σε μερικούς ασθενείς η μείζονα υποτροπή της αιμορραγίας αποτελεί ένδειξη για χειρουργική παρέμβαση χωρίς προηγούμενη επανάληψη της ενδοσκόπησης, ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς είναι προτιμότερο να επιβεβαιώνεται η υποτροπή της αιμορραγίας ενδοσκοπικά.

➤ Όταν υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με το αν η αρχική ενδοσκοπική αντιμετώπιση ήταν επαρκής. Ακριβής έγχυση διαλύματος αδρεναλίνης ή θερμική θεραπεία είναι μερικές φορές εξαιρετικά δύσκολο να επιτευχθεί με ακρίβεια σε

ασθενείς που αιμορραγούν ενεργά και ίσως το μόνο που είναι εφικτό είναι ένας πρόχειρος έλεγχος της αιμορραγίας. Σ' αυτούς τους ασθενείς συστήνεται επανάληψη της ενδοσκοπικής παρέμβασης 12-24 ώρες αργότερα. Παρόλα αυτά, η επανάληψη της ενδοσκόπησης δεν θα πρέπει να αποτελεί ρουτίνα σε όλους τους αρρώστους που υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπική θεραπεία.

Μη ελεγχόμενη αιμορραγία και υποτροπή της αιμορραγίας

Ενεργός αιμορραγία πεπτικού μη κίρσικής αιτιολογίας που δεν δύναται να ελεγχθεί με ενδοσκοπικά μέσα χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης. Οι ασθενείς που επαναιμορραγούν μετά από μια αρχική περίοδο κλινικής σταθεροποίησης θα πρέπει να ενδοσκοπούνται εκ νέου ώστε να επιβεβαιωθεί η υποτροπή της αιμορραγίας. Εάν διαπιστωθούν στίγματα ενεργού ή πρόσφατης αιμορραγίας τότε μπορεί να επιχειρηθεί και πάλι ενδοσκοπική θεραπεία. Υπάρχουν κλινικές μελέτες που έχουν καταδείξει ότι οι ασθενείς που επαναιμορραγούν και αντιμετωπίζονται με νέα ενδοσκοπική παρέμβαση έχουν την ίδια πρόγνωση με εκείνους που υποβάλλονται σε επείγον χειρουργείο χωρίς επανάληψη της ενδοσκοπικής θεραπείας. Ο περαιτέρω χειρισμός των αρρώστων αυτών αποτελεί θέμα αμφισβήτησης, ενώ στην πράξη εξαρτάται συχνά από την εμπειρία και την εξειδίκευση των γιατρών που αντιμετωπίζουν το περιστατικό. Σε κάποιους ασθενείς τα ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά της περιοχής που αιμορραγεί μπορεί να υποδεικνύουν ότι μια χειρουργική επέμβαση είναι καταλληλότερη.

Παρόλα αυτά, για τους περισσότερους αρρώστους η τακτική της συνεχούς παρακολούθησης τους μετά την ενδοσκοπική θεραπεία ώστε να ληφθεί εγκαίρως η απόφαση να διενεργηθεί χειρουργείο μόλις προκύψει για δεύτερη φορά επαναιμορραγία. Τέτοιες αποφάσεις βασίζονται, βέβαια, στην ηλικία του αρρώστου, στα ενδοσκοπικά ευρήματα και στην παρουσία ή όχι συνοδών νοσημάτων. Για παράδειγμα, ένα μεγάλο δωδεκαδακτυλικό έλκος οπισθίου τοιχώματος με πολλαπλά στίγματα αιμορραγίας είναι αυξημένου κινδύνου για υποτροπή της αιμορραγίας και ένα επείγον χειρουργείο μπορεί να είναι η βέλτιστη λύση. Αντιθέτως, ένα γαστρικό έλκος του ελάσσονος τόξου, σε μικρής ηλικίας ασθενή με ελάχιστα συνοδά νοσήματα, είναι προτιμότερο να παρακολουθούνται τακτικά και να οδηγούνται στο χειρουργείο μόνο αν η υποτροπή της αιμορραγίας συμβεί για δεύτερη φορά ^[11].

(3) Αγγειογραφική αντιμετώπιση

Η θεραπεία με αγγειογραφία σπάνια απαιτείται στους αρρώστους με αιμορραγούν πεπτικό έλκος, ωστόσο, μπορεί να φανεί χρήσιμη στις περιπτώσεις σοβαρής, εμμένουσας αιμορραγίας που η ενδοσκοπική παρέμβαση είτε απέτυχε να την ελέγξει είτε δεν είναι διαθέσιμη και η χειρουργική αντιμετώπιση κρίνεται αρκετά επικίνδυνη. Η ενδαρτηριακή έγχυση βασοπρεσίνης δρα προκαλώντας σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και τελικά αγγειόσπασμο. Επιτυγχάνει έλεγχο της αιμορραγίας σε ποσοστό 20-80% των αρρώστων. Είναι μάλιστα περισσότερο αποτελεσματική αν εγχυθεί εκλεκτικά. Οι επιπλοκές από τη συγκεκριμένη θεραπεία μπορεί να είναι αρκετά σοβαρές, όπως ισχαιμία του εντέρου, του μυοκαρδίου, των νεφρών και άλλων οργάνων. Σχετική αντένδειξη για τη χορήγηση βασοπρεσίνης αποτελεί η σοβαρή στεφανιαία νόσος, ενώ απόλυτη αντένδειξη είναι η ισχαιμική νόσος του εντέρου. Εκλεκτική απόφραξη του αγγείου που αιμορραγεί με εμβολικούς παράγοντες όπως σπόγγο ζελατίνης (Gelfoam), ιστική κόλλα, σφαιρίδια ή clips ελέγχουν την αιμορραγία σε πολλές περιπτώσεις. Παρά ταύτα, η υποτροπή της αιμορραγίας είναι συχνή με αυτούς τους παράγοντες και οι επιπλοκές σημαντικές (ισχαιμία, έμφρακτο, διάτρηση και δημιουργία αποστήματος τόσο στα όργανα στόχος όσο και εκτός αυτών)^[1].

(4) Χειρουργική αντιμετώπιση

Στο παρελθόν οι περισσότεροι άρρωστοι με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού αντιμετωπίζονταν χειρουργικά, με υψηλή όμως θνητότητα που έφτανε το 30%^[24]. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια το ποσοστό των ασθενών που οδηγούνται στο χειρουργείο έχει περιοριστεί σημαντικά. Η εξήγηση πιθανόν έγκειται στην ευρεία χορήγηση φαρμάκων που καταστέλλουν την έκκριση οξέος και στην εφαρμογή θεραπευτικών ενδοσκοπικών παρεμβάσεων στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Αν και υπολογίζεται ότι το 80% των ασθενών με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού αναρρώνουν χωρίς καμία ειδική παρέμβαση^[2], σε ένα ποσοστό 5-10% των αρρώστων η αιμορραγία δεν ελέγχεται με τη συνήθη φαρμακευτική και ενδοσκοπική αγωγή και επιβάλλεται να αντιμετωπισθούν χειρουργικά. Συγκεκριμένα, επείγον χειρουργείο ενδείκνυται στους ασθενείς με συνεχιζόμενη μαζική αιμορραγία που δεν κατέστη

δυνατή η ενδοσκοπική αιμόσταση, καθώς και σε εκείνους που η ενδοσκοπική ή ακόμη και η αγγειογραφική παρέμβαση δεν πέτυχαν να ελέγξουν την αιμορραγία ή την υποτροπή αυτής^[11]. Η θνητότητα μετά από ένα επείγον χειρουργείο που γίνεται για την αντιμετώπιση μη ελεγχόμενης αιμορραγίας από πεπτικό έλκος συνάδει με το προεγχειρητικό APACHE 11 score του ασθενούς^[11]. Γενικά η θνητότητα στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο για έλεγχο της αιμορραγίας είναι περίπου 25% συγκριτικά με μόλις 10% σε εκείνους που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά^[11].

Από τη στιγμή που διαπιστωθεί ότι ένα επεισόδιο αιμορραγίας πεπτικού δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπεία η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να διενεργηθεί άμεσα. Για το λόγο αυτό, ένας ειδικός χειρουργός και ένας ειδικός αναισθησιολόγος επιβάλλεται να είναι εκ των προτέρων ενήμεροι για το συγκεκριμένο περιστατικό. Εάν κάποιος από αυτούς δεν δύναται να λάβει εις πέρας τέτοιου είδους επέμβαση οφείλει να παραπέμψει τον άρρωστο σε άλλο ειδικό. Ο χρόνος που θα διενεργηθεί η επέμβαση, αν είναι εφικτό, είναι προτιμότερο να μην είναι μεταξύ 12μμ και 7πμ. Τα γαστρικά έλκη είναι προτιμότερο να εκτέμνονται ή να αντιμετωπίζονται με μερική γαστρεκτομή, αναλόγως με το μέγεθος και την εντόπισή τους. Δεν υπάρχουν ενδείξεις από κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν κάποια συγκεκριμένη παρέμβαση και η τελική απόφαση θα πρέπει να εξατομικεύεται για τον κάθε ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη και την εμπειρία του εκάστοτε ειδικού χειρουργού. Όταν υπάρχει υποψία κακοήθειας τότε η μερική γαστρεκτομή είναι η επέμβαση εκλογής. Εάν ο ασθενής που αιμορραγεί εξαιτίας πεπτικού έλκους είναι μεγάλης ηλικίας και βρίσκεται σε κακή κλινική κατάσταση, τότε πρέπει να διενεργείται η κατά το δυνατόν πιο σύντομη επέμβαση για τη διακοπή της αιμορραγίας^[11].

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς που αιμορράγησαν συνεπεία πεπτικού έλκους πρέπει να λάβουν θεραπεία επούλωσης του έλκους. Αυτό περιλαμβάνει αγωγή εκρίζωσης του *H pylori*, ενώ μελέτες κατέδειξαν ότι έτσι μειώνεται σημαντικά και η πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας. Οι άρρωστοι εκείνοι που έχουν έλκη λόγω λήψης ΜΣΑΦ ή ασπιρίνης επιβάλλεται να διακόψουν τα φάρμακα αυτά και να λάβουν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Αντικρουόμενα είναι τα δεδομένα όσο αναφορά την εκρίζωση ή

όχι του *H pylori* στους ασθενείς με αιμορραγία συνεπεία πεπτικού έλκους που βρισκόταν υπό αγωγή με ΜΣΑΦ, ενώ πολλά είναι εκείνα τα κέντρα που υποστηρίζουν τη χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης. Εάν επιβάλλεται η συνέχιση της αγωγής με αντιφλεγμονώδη φάρμακα μετά από ένα επεισόδιο αιμορραγίας πεπτικού αρχικά συστήνεται η λήψη εκείνου που ενοχοποιείται λιγότερο για επιπλοκές από το γαστρεντερικό (πχ. μπουπροφένη), σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 αποτελούν άλλη μία εναλλακτική επιλογή, αν και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για πιθανές καρδιαγγειακές επιπλοκές^[11].

Αντικρουόμενα είναι τα δεδομένα για τους ασθενείς εκείνους που αιμορράγησαν από πεπτικό έλκος ενώ βρισκόταν υπό αγωγή με ασπιρίνη και χρήζουν συνέχισης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας προτείνουν, μετά την επούλωση του έλκους με αγωγή εκρίζωσης και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, την αντικατάσταση της ασπιρίνης με κλοπιδογρέλης. Παρόλα αυτά, μια μελέτη του Chan και συνεργατών σε ασθενείς που είχαν αναπτύξει πεπτικό έλκος λόγω λήψης ασπιρίνης κατέδειξε πως μετά την επούλωση του έλκους η αγωγή με ασπιρίνη και έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (εσομεπραζόλη) προξενούσε σε μικρότερο ποσοστό υποτροπή της αιμορραγίας συγκριτικά με την αγωγή με κλοπιδογρέλη^[25]. Και άλλες πρόσφατες μελέτες έρχονται να συμφωνήσουν με την άποψη αυτή, ότι δηλαδή η συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη αντί της ασπιρίνης δεν πρόκειται να ωφελήσει τους αρρώστους αυτούς^[15,26].

Οι άρρωστοι εκείνοι που αιμορράγησαν εξαιτίας γαστρικού έλκους θα πρέπει να υποβληθούν εκ νέου σε ενδοσκόπηση, έξι περίπου εβδομάδες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η επούλωση του έλκους και να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο κακοήθειας. Καθ' όλο αυτό το διάστημα επιβάλλεται να βρίσκονται υπό αγωγή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Από την άλλη μεριά, ενδοσκοπικός έλεγχος της επούλωσης ενός δωδεκαδακτυλικού έλκους μετά από χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης του *H pylori* πιθανότατα δεν είναι απαραίτητη. Ωστόσο, στους ασθενείς εκείνους που η αγωγή με ΜΣΑΦ θα συνεχισθεί πιθανόν να ήταν χρήσιμο να επιβεβαιωθεί με νέα ενδοσκόπηση η επούλωση του έλκους^[11].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Τα Αντιθρομβωτικά φάρμακα - Μηχανισμοί δράσης

Σε αντίθεση με την αιμόσταση, που αποτελεί ένα φυσιολογικό και ζωτικής σημασίας μηχανισμό, η **θρόμβωση** μπορεί να θεωρηθεί ως η παθολογική κατάσταση κατά την οποία συμβαίνει ανάρμοστη ενεργοποίηση του φυσιολογικού αιμοστατικού μηχανισμού με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου σε μη τραυματισμένο αγγείο ή απόφραξη του αγγείου από θρόμβο μετά από σχετικά ελάχιστο τραυματισμό του.

Η προδιάθεση για τη θρόμβωση καθορίζεται από τρεις κύριες παραμέτρους, που είναι γνωστές και ως **τριάδα του Virchow**: (**α**) την ενδοθηλιακή βλάβη, (**β**) τη στάση ή τη στροβιλώδη ροή του αίματος και (**γ**) την υπερπηκτικότητα του αίματος^[27].

Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα αποτελούν μια ομάδα φυσικών, συνθετικών, ημισυνθετικών και βιοτεχνολογικά παραγόμενων ουσιών, που έχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ως προς τη χημική σύνθεση, τις φυσικοχημικές ιδιότητες, τις βιοχημικές και φαρμακολογικές δράσεις. Κλασικά μπορούν να διακριθούν ανάλογα με τη δράση τους σε αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά και θρομβολυτικά (Πίνακας 7) Επίσης, πολλά νέα φάρμακα εφαρμόζονται στην κλινική πράξη ή βρίσκονται ακόμη σε στάδιο μελέτης^[28,29].

(Α) Τα αντιπηκτικά φάρμακα

Ηπαρίνη: Ιστορική αναδρομή και εξέλιξη

Η **ηπαρίνη** (κλασική ηπαρίνη, ΚΗπ) ανακαλύφθηκε το 1916 από τον McLean κατά τη διάρκεια ερευνών για τις προπηκτικές ιδιότητες των φωσφολιπιδίων. Για περισσότερο από 50 χρόνια έχει χρησιμοποιηθεί στην προφύλαξη και την αντιμετώπιση των θρομβωτικών επεισοδίων, ενώ προσφάτως έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες κλινικές καταστάσεις (πχ. ασταθής στηθάγχη, επικουρικά μαζί με χημειοθεραπευτικά ή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κ.α.). Τα τελευταία 20 χρόνια οι

ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗπΧΜΒ, LMWH) έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά τους, έχουν καθιερωθεί ως αντιθρομβωτικά φάρμακα και έχουν αντικαταστήσει εν πολλοίς την κλασική ηπαρίνη στην πρόληψη και θεραπεία των φλεβικών θρομβώσεων. Παράλληλα χρησιμοποιούνται και στην αντιμετώπιση φλεγμονωδών, υπερπλαστικών και ισχαιμικών διαταραχών^[28,29].

Πίνακας 7. Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα^[28,29]

A) Αντιπηκτικά

- Ηπαρίνη
 - Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
 - Συνθετική πεντασακχαριδική αλληλουχία ηπαρίνης
 - Βαρφαρίνη
 - Ακενοκουμαρόλη
-
-

B) Αντιαμοπεταλιακά

- Διπυριδαμόλη
 - Κλοπιδογρέλη
 - Τικλοδιπίνη
 - Ασπιρίνη
 - Ανταγωνιστές υποδοχέων IIb/IIIa
-
-

Γ) Θρομβολυτικά

- Στρεπτοκινάση
 - Ουροκινάση
 - Αντιστρεπλάση (APSAC)
 - Ανασυνδασμένο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (Rt-PA)
-
-

Δ) Νεότερα αντιθρομβωτικά

- Αναστολείς θρομβίνης (Hirudin, Hirugen, Hirulog, Argatroban)
 - Αναστολείς Χα (TAP, rATS, rTFPI, Χα)
 - Αναστολείς VIIa-TF
 - Ανασυνδασμένοι ενδογενείς ανταγωνιστές (αντιθρομβίνη, συμπαράγοντας ηπαρίνης II)
 - Ενδογενείς αντιπηκτικοί παράγοντες (παράγωγα γλυκοζαμινογλυκανών)
-
-

Ηπαρίνη: Χημική δομή και μηχανισμός δράσης^[28,29]

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους όπως και η κλασική ηπαρίνη είναι ανιονικές γλυκοζαμινογλυκάνες αποτελούμενες από αλυσίδες εναλλασσόμενων τμημάτων D-γλυκοζαμίνης και ουρονικού οξέος που συνδέονται μεταξύ τους με γλυκοσιδικούς δεσμούς για να σχηματίσουν πολυσακχαριδικές αλυσίδες διαφόρου μήκους. Η πρότυπη ηπαρίνη (KHπ) αποτελεί ένα ετερογενές μίγμα από πολυσακχαριδικές αλυσίδες με MB από 5000 έως 30000 kD περίπου. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HπXMB) είναι κλάσματα της KHπ που παράγονται με ελεγχόμενο ενζυματικό ή χημικό πολυμερισμό, μια επεξεργασία που αποδίδει αλυσίδες με μέσο MB 5000 kD (4000-6000).

Αμφότερες ασκούν κυρίως την αντιπηκτική τους δράση μέσω δέσμευσης τους στην αντιθρομβίνη III (ATIII), γεγονός που μεταβάλλει τη δομή της ATIII και επιταχύνει κατά περίπου 1000 φορές την αναστολή της θρομβίνης και του ενεργοποιημένου παράγοντα X (Xa). Επίσης, η KHπ και οι HπXMB απελευθερώνουν από το ενδοθήλιο τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI), ο οποίος αναστέλλει τον Xa και εν συνεχεία τον VIIa. Οι HπXMB ασκούν επιπλέον και ρυθμιστική δράση στο ενδοθήλιο καθώς μπορεί να επάγουν την απελευθέρωση από αυτό ινωδολυτικών παραγόντων (t-PA) και αντιαιμοπεταλιακών ουσιών (προστακυκλίνη, μονοξειδίου του αζώτου).

Βαρφαρίνη

Η **βαρφαρίνη**, ένας ανταγωνιστής της βιταμίνης K, είναι συνθετικό παράγωγο της δικουμαρόλης και συνταγογραφείται ευρέως ως από του στόματος αντιπηκτικό. Χρησιμοποιήθηκε αρχικά το 1948 ως τρωκτικοκτόνο για την αντιμετώπιση επίμυων και αρουραίων, ωστόσο, από το 1950 έγινε αντιληπτή η αποτελεσματικότητα της στην πρόληψη επεισοδίων θρόμβωσης και εμβολής. Έτσι το 1954 χορηγήθηκε για πρώτη φορά ως αντιπηκτικό^[30].

Παραμένει ως σήμερα θεραπεία εκλογής για ένα ευρύ φάσμα θρομβοεμβολικών διαταραχών, όπως φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και κληρονομούμενα σύνδρομα υπερπηκτικότητας. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα

καθορισμού του δοσολογικού σχήματος, το στενό θεραπευτικό φάσμα και οι πολλαπλές αλληλεπιδράσεις της με άλλα φάρμακα, αποτελούν μειονεκτήματα της αγωγής με βαρφαρίνη. Το αποτέλεσμα είναι η στρατηγική της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη να έχει πρόσφατα προσελκύσει το ενδιαφέρον ως δυνητική εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών και θεωρούνται ακατάλληλοι υποψήφιοι για αγωγή με βαρφαρίνη^[31].

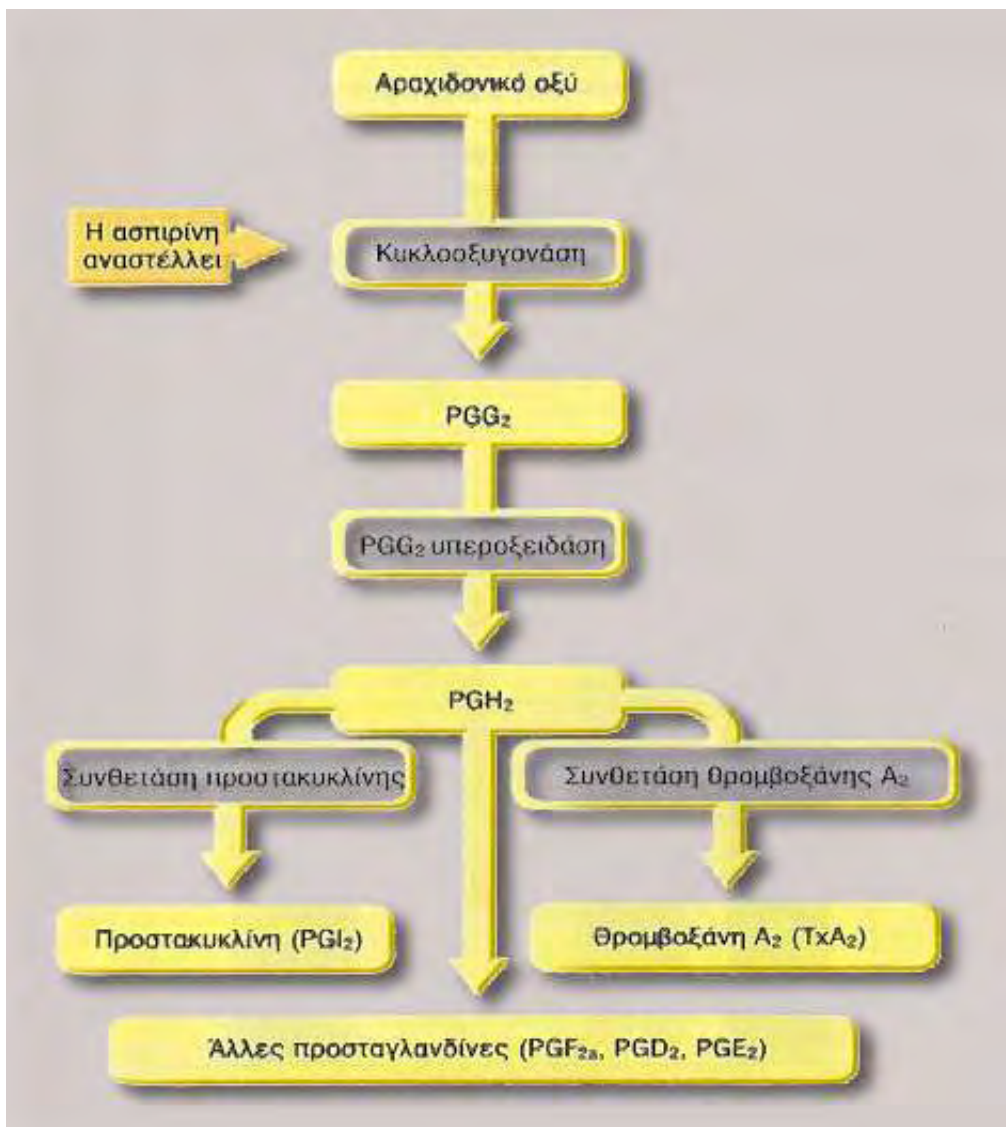
Η σύνθεση διαφόρων παραγόντων πήξης στο ήπαρ (παράγοντες II, VII, IX, και X) εξαρτάται από τη βιταμίνη Κ. Συγκεκριμένα, η καρβοξυλίωση του γλουταμινικού τμήματος αυτών των παραγόντων της πήξης προς γ-καρβοξυγλουταμινικό οξύ απαιτεί την βιταμίνη Κ σαν συμπαράγοντα στην ενζυμική αντίδραση. Με την παρουσία ιόντων ασβεστίου, τα γ-καρβοξυγλουταμινικά τμήματα επιτρέπουν στους παράγοντες της πήξης να υφίστανται δομική αλλαγή η οποία είναι απαραίτητη για τη βιολογική τους δράση. Η βαρφαρίνη αναστέλλει την εποξειδική ρεδοκτάση της βιταμίνης Κ, γεγονός που οδηγεί σε εξάντληση της ανηγμένης μορφής της βιταμίνης Κ και μείωση της γ-καρβοξυλίωσης. Δεν αναστέλλει, δηλαδή, άμεσα τους παράγοντες πήξεως που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ, αλλά έμμεσα καθώς, οι αντιπηκτικές ιδιότητές της απορρέουν από την εξαφάνιση γ-καρβοξυλιωμένων παραγόντων πήξεως^[32].

(B) Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Υπάρχουν πολλοί φυσιολογικοί ενεργοποιητές των αιμοπεταλίων συμπεριλαμβανομένων της θρομβίνης, επινεφρίνης, κολλαγόνου, διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP), αραχιδονικού οξέος και θρομβοζάνης A₂, οι οποίοι προάγουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Από την άλλη μεριά, υπάρχουν και φυσιολογικοί αναστολείς των αιμοπεταλίων, όπως η προστακυκλίνη και το νιτροξειδίο. Το άθικτο ενδοθήλιο εκκρίνει αυτούς τους αναστολείς ώστε να αποτρέπει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευσή τους. Όμως, σε περίπτωση αγγειακού τραυματισμού το αλλοιωμένο ενδοθήλιο παράγει λιγότερη προστακυκλίνη και έτσι προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, το κολλαγόνο και η τοπικά παραγόμενη θρομβίνη διεγείρει τα αιμοπετάλια να απελευθερώσουν αραχιδονικό οξύ

από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης τους^[33]. Το αραχιδονικό οξύ αρχικά μετατρέπεται σε προσταγλανδίνη H₂ από την κυκλοοξυγενάση. Η προσταγλανδίνη H₂ κατόπιν μεταβολίζεται προς θρομβοξάνη A₂ που ενεργοποιεί περαιτέρω τα αιμοπετάλια (Εικόνα 1)^[34].

Εικ.1: Σύνθεση προσταγλανδινών και μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης. Η θρομβοξάνη A₂ (TXA₂) διεγείρει ενώ η προστακυκλίνη (PGI₂) αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η ασπιρίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης και μειώνει το σχηματισμό TXA₂ και PGI₂^[34].



Διπυριδαμόλη

Η **διπυριδαμόλη** έγινε αποδεκτή από τον FDA σαν αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας το 1986. Αναστέλλει τη δημιουργία θρόμβων όταν χορηγείται μακροχρόνια, ενώ όταν λαμβάνεται σε υψηλές δόσεις για μικρό χρονικό διάστημα δρα αγγειοδιασταλτικά. Αναστέλλει τη συνθετάση της θρομβοξάνης A2 (TXA2), επομένως μειώνει τα επίπεδα της παραγόμενης θρομβοξάνης A2 και εμποδίζει τις δράσεις αυτής (συσσώρευση αιμοπεταλίων, αγγειοσύσπαση, βρογχοσύσπαση). Παρεμποδίζει την επαναπρόσληψη της αδενοσίνης από τα αιμοπετάλια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωση της στο εξωκυττάριο χώρο. Επιπλέον, αναστέλλει το ένζυμο δεαμινάση της αδενοσίνης που φυσιολογικά διασπά την αδενοσίνη σε ινοσίνη, με συνέπεια την περαιτέρω αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης της αδενοσίνης. Τέλος, αναστέλλει το ένζυμο φωσφοδιεστεράση που φυσιολογικά διασπά το cAMP [αυξάνει έτσι τα κυτταρικά επίπεδα του cAMP και μπλοκάρει τη φυσιολογική ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP)] και/ή το cGMP (οδηγώντας σε επιπρόσθετο όφελος όταν συγχρηγείται με NO ή στατίνες)^[35].

Κλοπιδογρέλη

Η **κλοπιδογρέλη** είναι αντιαιμοπεταλιακός παράγων που ανήκει στην οικογένεια των θειονοπυριδινών και λαμβάνεται από το στόμα. Χορηγείται ευρέως για την πρόληψη αγγειακών ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με συμπτωματική αθηροσκλήρωση, αλλά και μετά από επεισόδιο οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου. Προλαμβάνει τη δημιουργία θρόμβων σε αρρώστους με στεφανιαία νόσο, περιφερική αγγειοπάθεια, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, όπως και σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση stent στα στεφανιαία αγγεία τους. Επιπλέον, χορηγείται αντί της ασπιρίνης στους ασθενείς που αντενδείκνυται η λήψη αυτής^[36].

Αποτελεί προφάρμακο και ο ενεργός μεταβολίτης του προκύπτει κατόπιν οξειδώσεώς του στο ήπαρ από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, ιδιαίτερα δε του CYP2C19. Το Μάρτιο του 2010 ο FDA επέστησε την προσοχή την ιατρικής κοινότητας στον αυξημένο κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας που διατρέχουν εκείνοι οι ασθενείς που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη αλλά την μεταβολίζουν πτωχά εξαιτίας

παραλλαγής στο ένζυμο CYP2C19. Αυτοί οι ασθενείς αντιπροσωπεύουν το 14% του συνόλου^[37,38]. Μελέτες, μάλιστα, κατέδειξαν ότι εξαιτίας των χαμηλότερων επιπέδων του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, στους αρρώστους αυτούς η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων είναι περιορισμένη. Το αποτέλεσμα είναι να διατρέχουν 1,5 με 3,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές όπως καρδιακή προσβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ακόμη και αιφνίδιο θάνατο^[39-41]. Ο Jason D Roberts και συνεργάτες διενήργησαν πρόσφατα μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη, που δημοσιεύτηκε το Μάιο του 2012 στο Lancet, με την οποία κατέδειξαν την ανάγκη γενετικού ελέγχου στους ασθενείς που πρόκειται να χορηγηθεί κλοπιδογρέλη. Στόχος είναι να εντοπισθούν έγκαιρα εκείνοι που την μεταβολίζουν πτωχά ώστε να λάβουν κάποιον άλλο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα^[42].

Ο μηχανισμός δράσης της έγκειται στη μη αναστρέψιμη αναστολή του υποδοχέα της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP receptor/P2Y₁₂) στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων. Ο υποδοχέας P2Y₁₂ παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τη συσσώρευσή τους και εν τέλει στη σταθεροποίηση του αιμοπεταλιακού βύσματος από την ινική^[36]. Αναλυτικότερα, μπλοκάροντας το συγκεκριμένο υποδοχέα παρακωλύεται το τελικό στάδιο ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, η συσσώρευση. Κατά τη συσσώρευση προσελκύονται και άλλα αιμοπετάλια στην περιοχή της αγγειακής βλάβης με αποτέλεσμα τη δημιουργία αποφρακτικού αιμοπεταλιακού βύσματος (πρωτογενής θρόμβος). Το βύσμα αυτό σταθεροποιείται από την ινική που σχηματίζεται παράλληλα με την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Σε καταστάσεις χαμηλής ροής της κυκλοφορίας του αίματος (πχ. φλεβικό σύστημα) η «μοριακή κόλλα» για τη σύνδεση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους είναι το ινωδογόνο, ενώ σε καταστάσεις υψηλής ροής (πχ. αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας) το ρόλο της «κόλλας» αναλαμβάνει ο παράγοντας von Willebrand (vWF). Το ινωδογόνο και ο παράγοντας vWF συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς της μεμβράνης των αιμοπεταλίων που βρίσκονται στο σύμπλεγμα της ιντεγκρίνης GpIIb/IIIa, το οποίο διαθέτει επίσης θέσεις σύνδεσης και για άλλες πρωτεΐνες προσκόλλησης. Η αναστολή του υποδοχέα της ADP (ADP receptor/P2Y₁₂) παρεμποδίζει το τελικό αυτό μονοπάτι της ενεργοποίησης της γλυκοπρωτεΐνης GpIIb/IIIa^[43].

Τικλοδιπίνη

Η τικλοδιπίνη ανήκει επίσης στην οικογένεια των θειενοπυριδινών και εμπλέκεται στην από τη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) προκαλούμενη σύνδεση του ινωδογόνου στους υποδοχείς της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, καθώς αναστέλλει τον υποδοχέα του ADP (ADP receptor/P2Y₁₂). Η συγκόλληση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων μπλοκάρονται έτσι μη αναστρέψιμα. Χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η λήψη ασπιρίνης όπως και σε εκείνους που απαιτείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ωστόσο, εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας και ουδετεροπενίας στους ασθενείς που λαμβάνουν τικλοδιπίνη, έχει εν πολλοίς αντικατασταθεί από την κλοπιδογρέλη που ενοχοποιείται σε μικρότερο βαθμό για αυτές τις αιματολογικές διαταραχές^[33].

Ασπιρίνη

Ιστορική αναδρομή και θεραπευτικές εφαρμογές

Η ασπιρίνη, γνωστή και ως ακετυλοσαλικυλικό οξύ, είναι ένα σαλικυλικό φάρμακο που ανήκει στην ευρύτερη κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Διαθέτει αναλγητικές, αντιπυρετικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές δράσεις. Χορηγείται για την ανακούφιση από ήπιους πόνους, την αντιμετώπιση του πυρετού, ιδιαίτερα δε του ρευματικού πυρετού, καθώς και διαφόρων φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και του συνδρόμου Kawasaki. Είναι, επίσης, αποτελεσματική στην προφύλαξη από τη δημιουργία αγγειακών θρόμβων, γεγονός που βρίσκει εφαρμογή στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των παροδικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, των αγγειακών εγκεφαλικών και του εμφράγματος του μυοκαρδίου^[44,45]. Τελευταία, διαφαίνεται και πιθανός ρόλος της στην πρόληψη διαφόρων κακοηθειών, όπως του καρκίνου του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του οισοφάγου και του προστάτη^[46-48].

Το σαλικυλικό οξύ, που είναι ο κύριος μεταβολίτης της ασπιρίνης, αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο του μεταβολισμού ανθρώπων και ζώων. Αν και εν πολλοίς λαμβάνεται με τις τροφές, ένα μεγάλο μέρος του συντίθεται και ενδογενώς^[49].

Υψηλής περιεκτικότητας σε σαλικυλικά είναι ο φλοιός της ιτιάς. Ο Ιπποκράτης αναφέρει τη χρήση σκόνης φτιαγμένης από τη φλούδα και τα φύλλα της ιτιάς στη θεραπεία του πυρετού, 2000 χρόνια πριν. Μερικές εκατοντάδες χρόνια αργότερα, στα Ρωμαϊκά χρόνια, ο Κέλσιος χρησιμοποίησε εκχύλισμα φύλλων ιτιάς ως αναλγητικό^[50].

Ο Γάλλος χημικός Charles Frederic Gerhardt ήταν ο πρώτος που συνέθεσε, το 1853, ακέτυλοσαλικυλικό οξύ αναμειγνύοντας ακέτυλο χλωρίδιο και ένα νατριούχο άλας του σαλικυλικού οξέος. Έξι χρόνια αργότερα, το 1859, ο von Gilm έλαβε καθαρό ακέτυλοσαλικυλικό οξύ με αντίδραση σαλικυλικού οξέος και ακέτυλου χλωριδίου. Δυστυχώς όμως, αν και το ενεργό συστατικό αυτού του γιατρικού, το σαλικυλικό οξύ, αποδείχθηκε αποτελεσματικό αναλγητικό δεν ήταν εύγευστο. Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα (1897), ο χημικός Felix Hoffman, της Γερμανικής εταιρείας Bayer, κατόρθωσε να παράγει μια συνθετικά τροποποιημένη εκδοχή, γνωστή αργότερα ως ασπιρίνη, που προκαλούσε λιγότερες γαστρεντερικές διαταραχές από ότι το καθαρό σαλικυλικό οξύ^[50].

Μηχανισμός δράσης

Αν και ο μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης παρέμενε άγνωστος, ήδη από το 1938 αναφέρετε σε άρθρο στο Lancet ότι η ασπιρίνη θα μπορούσε να προκαλέσει πεπτικό έλκος^[51]. Έκτοτε, ο στόχος ήταν να ανευρεθούν νέα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, παρόμοια της ασπιρίνης, χωρίς να προκαλούν όμως την παρενέργεια αυτή. Μια νέα ομάδα φαρμάκων αναπτύχθηκε, γνωστά ως Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), για τα οποία ωστόσο, σύντομα διαφάνηκε ότι έμοιαζαν στην ασπιρίνη όσο αναφορά την πρόκληση πεπτικού έλκους. Περαιτέρω έρευνα, αναφορικά με την πιθανότητα δημιουργίας ασφαλέστερων αντιφλεγμονωδών παραγόντων, στάθηκε ανεπιτυχής, μέχρι το 1971 όταν ο Βρετανός Sir John Vane ανακάλυψε ότι τα φάρμακα τύπου ασπιρίνης αποτελούν δραστικό αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης, ενός ενζύμου με κεντρικό ρόλο στη βιοσύνθεση θρομβοξάνης από τα αιμοπετάλια και προστακυκλίνης από το ενδοθήλιο των αγγείων^[52].

Προσταγλανδίνες

Οι προσταγλανδίνες αποτελούν οικογένεια διαφόρων χημικών ουσιών της ίδιας βασικής δομής που προκύπτουν από το ίδιο βιολογικό μονοπάτι. Συνιστούν μέρος μιας μεγαλύτερης ομάδας, των εικοσανοειδών, τα οποία ονομάζονται έτσι λόγω της βασικής δομής τους που περιλαμβάνει είκοσι άτομα άνθρακα. Τα διάφορα εικοσανοειδή παράγονται από το αραχιδονικό οξύ με μια αντίδραση που καταλύεται από το πρωτεϊνικό ένζυμο κυκλοοξυγενάση. Το αραχιδονικό οξύ αποτελεί προϊόν μεταβολισμού των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων από το ένζυμο φωσφολιπάση. Οι προσταγλανδίνες είναι ορμόνες που παράγονται στο σώμα και έχουν ποικίλες δράσεις, όπως μεταβίβαση του πόνου στον εγκέφαλο, ρύθμιση του θερμοστάτη στον υποθάλαμο και συμμετοχή στις διαδικασίες φλεγμονής. Η προσταγλανδίνη PGI₂ ή προστακυκλίνη, προερχόμενη από το ενδοθήλιο είναι ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και επίσης αναστέλλει και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η προερχόμενη από τα αιμοπετάλια θρομβοξάνη είναι υπεύθυνη για τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία θρόμβου στα αγγεία, ενώ αποτελεί και ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα (Εικόνα 1)^[34].

Για την επιτυχή παραγωγή των προσταγλανδινών απαιτείται αφενός η παρουσία επαρκών συστατικών (αραχιδονικό οξύ διαθέσιμο στις κυτταρικές μεμβράνες), και αφετέρου η φυσιολογική δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης των ιστών. Η βιολογική δε δραστηριότητα των προσταγλανδινών εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Ένα κύτταρο ανταποκρίνεται σε μια δεδομένη προσταγλανδίνη εξαιτίας της ύπαρξης ειδικών εσωτερικών υποδοχέων προσταγλανδίνης σε αυτό, η παρουσία των οποίων καθορίζεται από το εκάστοτε σύστημα οργάνων. Το σημείο κλειδί στη ρύθμιση των συστημάτων που εξαρτώνται από τις προσταγλανδίνες είναι η δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης^[53].

Ο μοριακός μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης έγκειται σε ακετυλίωση της αμινομάδας της σερίνης, που ανευρίσκεται στο ένζυμο κυκλοοξυγενάση. Η ακετυλίωση αυτή αναστέλλει μη αντιστρεπτά τη δραστηριότητα του ενζύμου. Στο σημείο αυτό διαφοροποιείται η ασπιρίνη από τα άλλα ΜΣΑΦ, όπως δικλοφενάκη και ιμπουπροφένη, που είναι αναστρέψιμοι αναστολείς του ενζύμου. Υπάρχουν τουλάχιστον δύο διαφορετικοί τύποι κυκλοοξυγενάσης, η COX-1 και η COX-2. Η

ασπιρίνη αναστέλλει μη αναστρέψιμα την COX-1 και τροποποιεί την ενζυματική δραστηριότητα της COX-2^[34,52] (βλέπε και Κεφ. Τρίτο).

Η ασπιρίνη θεωρείται εκλεκτικός αναστολέας της σύνθεσης της θρομβοξάνης. Αυτή η εκλεκτικότητα στην αναστολή επιτυγχάνεται διότι τα αιμοπετάλια δεν διαθέτουν πυρήνα, επομένως είναι αδύνατο να επανασυνθέσουν κυκλοοξυγενάση (COX-1), τη στιγμή που τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να το κατορθώσουν αυτό εντός ολίγων ωρών. Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης, χορηγούμενες για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορούν να επιτύχουν μια σταθερή καταστολή στη σύνθεση της θρομβοξάνης A₂ στα αιμοπετάλια, παράλληλα προς μια παροδική μόνο αναστολή του σχηματισμού προστακυκλίνης (PGI₂). Κατά συνέπεια, το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, γεγονός που καθιστά την ασπιρίνη πολύτιμο φάρμακο στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων^[34,54].

(Γ) Τα θρομβολυτικά φάρμακα

Η χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη διάλυση παθολογικών θρόμβων αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα θρομβολυτικά φαίνεται επίσης να πλεονεκτούν στην αρχική αντιμετώπιση οξείας περιφερικής αγγειακής θρόμβωσης, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και εκτεταμένης πνευμονικής εμβολής. Οι ακόλουθοι θρομβολυτικοί παράγοντες είναι εμπορικά διαθέσιμοι για κλινική χρήση: η στρεπτοκινάση, η ουροκινάση, το ανισοϋλιωμένο σύμπλεγμα πλασμινογόνου-στρεπτοκινάσης (APSAC) και ο ανασυνδυασμένος ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (Rt-PA)^[33].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

Επιπλοκές από το γαστρεντερικό από τη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής και παθοφυσιολογία αυτών

Βαρφαρίνη

Η βαρφαρίνη συνιστά θεραπεία εκλογής για ένα ευρύ φάσμα θρομβοεμβολικών διαταραχών, όπως φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και κληρονομούμενα σύνδρομα υπερπηκτικότητας. Η πολυπλοκότητα καθορισμού του δοσολογικού σχήματος, το στενό θεραπευτικό φάσμα και οι πολλαπλές αλληλεπιδράσεις της με άλλα φάρμακα αποτελούν, παρόλα αυτά, μειονεκτήματά της. Συχνά είναι, άλλωστε, και τα αιμορραγικά επεισόδια στους ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη.

Σε μια μελέτη του Shehab και συνεργατών που δημοσιεύτηκε το 2010 στο Arch Intern Med εκτιμήθηκαν οι προσαγωγές στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, εξαιτίας αιμορραγικών συμβάντων, στους ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη συγκριτικά με εκείνους που έκαναν χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.

Διαπιστώθηκε ότι τα περιστατικά αιμορραγίας πεπτικού συνιστούσαν το ένα τρίτο (30.5%; 95% CI, 17.9%-43.1%) του συνόλου των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων στους ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και το ένα τέταρτο (22.8%; 95% CI, 16.9%-28.7%) σε όσους ήταν υπό αγωγή με βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος αιμορραγίας από τον γαστρεντερικό σωλήνα ήταν υψηλότερος στους αρρώστους υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (RR, 1.34; 95% CI, 0.70-1.98), ενώ ο κίνδυνος νοσηλείας για την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών ήταν παρόμοιος στις δυο ομάδες ασθενών (RR, 1.02; 95% CI, 0.81-1.23)^[31].

Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη ενοχοποιείται για δημιουργία διαβρώσεων και εξελκώσεων στον γαστρεντερικό σωλήνα καθώς και επιπλοκών από αυτές. Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (75-325mg ημερησίως) χορηγούνται σήμερα για πρωτογενή και δευτερογενή προφύλαξη από καρδιαγγειακά επεισόδια, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν καταδείξει ότι ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο έχουν λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια και θανάτους όταν λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης (δευτερογενής προφύλαξη).

Επίσης, ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αλλά με πολλαπλούς προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση επιπλοκών από το καρδιαγγειακό, περιορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των συμβάντων με καθημερινή λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης (πρωτογενής προφύλαξη). Στην περίπτωση βέβαια αυτή δεν έχει αποδειχθεί αξιοσημείωτη μείωση στη θνητότητα των ασθενών. Η Αμερικανική Εταιρία Καρδιολογίας στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε το 2002 συστήνει για την πρωτογενή προφύλαξη δόσεις 75 με 160 mg^[16].

Η συστηματική, όμως, λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75-325 mg/ημέρα), ευθύνεται για το 30% των περιστατικών αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού και για το 40% των επεισοδίων αιμορραγίας κατώτερου πεπτικού. Συχνότερες αιτίες αιμορραγίας είναι τα γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη και τα εκκολπώματα του κόλου^[12,15]. Η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας πεπτικού στους μη χρήστες αντιπηκτικής αγωγής είναι στο έτος περίπου 1,2/1000. Όπως κατέδειξαν σχετικές μελέτες, η λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης φαίνεται να διπλασιάζει τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας [2.07 (95% CI: 1.61–2.66)]^[8,16].

Αναλυτικότερα, ο κίνδυνος εκδήλωσης αιμορραγίας από το γαστρεντερικό οφειλόμενος αποκλειστικά στη χρήση ασπιρίνης υπολογίζεται σε 0.12% ανά έτος (95% CI: 0.07–0.19%), ενώ απαιτούνται 833 ασθενείς να λάβουν ασπιρίνη ώστε να προκληθεί βλάβη σε έναν (95% CI: 526–1429). Ο σχετικός κίνδυνος νοσηλείας για αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού συνεπεία λήψης χαμηλής δόσης ασπιρίνης είναι 2.6 (95% CI: 2.2–2.9), ενώ η απόλυτη ετήσια επίπτωση 0.6%^[16].

Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη, σε αντίθεση με την ασπιρίνη, δεν δρα μέσω αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών, παρά ταύτα, στους ασθενείς που χορηγείται ελαττώνεται μεν σημαντικά, αλλά δεν εξαφανίζεται ο κίνδυνος επιπλοκών από το πεπτικό. Στη μελέτη CAPRIE εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης 75 mg/ημέρα, συγκριτικά με την ασπιρίνη 325 mg/ημέρα, σε ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο ισχαιμικού επεισοδίου. Η αγωγή ελήφθη για διάστημα το ελάχιστο 1 έτος και το μέγιστο 3 έτη. Παρατηρήθηκαν αιμορραγίες πεπτικού λιγότερο συχνά στην ομάδα της κλοπιδογρέλης από ότι στην ομάδα της ασπιρίνης [1.99% με την κλοπιδογρέλη vs 2.66% με την ασπιρίνη ($p < 0.002$)], ενώ τα αντίστοιχα στοιχεία για πολύ σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια ήταν 0.49% vs 0.71%; $p < 0.05$. Συνολικά οι επιπλοκές από το γαστρεντερικό στους ασθενείς που πήραν κλοπιδογρέλη ήταν πιο σπάνιες (27,1% vs 29,8%; $p < 0.001$). Έτσι, διαπιστώθηκαν σε μικρότερο ποσοστό κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα ή πεπτικό έλκος, αν και η διάρροια ήταν πιο συχνή στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (4.46 vs 3.36%; $p < 0.001$)^[55,56].

Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας που προτείνουν τη χορήγηση κλοπιδογρέλης, αντί ασπιρίνης, στους αρρώστους που χρήζουν αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αλλά έχουν ιστορικό πεπτικού έλκους. Η αιτία είναι ότι η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών που προκαλεί η ασπιρίνη θα δρούσε επιβαρυντικά αυξάνοντας τον κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών από το γαστρεντερικό. Παρόλα αυτά, τόσο ο Chan και συνεργάτες όσο και άλλες πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς που ανέπτυξαν πεπτικό έλκος συνεπεία λήψης ασπιρίνης, κατέδειξαν ότι μετά το αιμορραγικό επεισόδιο δεν είναι χρήσιμη η αντικατάσταση της ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη^[15,25,26].

Από την άλλη μεριά, υπήρξαν μελέτες που υποστήριξαν ότι, μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, προφυλακτική αγωγή με κλοπιδογρέλη και έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων δύναται να αυξήσει τις δυσμενείς επιπλοκές από το καρδιαγγειακό. Η εξήγηση βρίσκεται σε πιθανή αναστολή του ενζύμου CYP2C19 που απαιτείται για τη μετατροπή της κλοπιδογρέλης στον ενεργό της μεταβολίτη από τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων^[57,58]. Το γεγονός αυτό οδήγησε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων να εκδώσει μια ανακοίνωση για πιθανή

αλληλεπίδραση της κλοπιδογρέλης με τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων^[59,60]. Ωστόσο, οι μελέτες στις οποίες στηρίχθηκε η προειδοποίηση αυτή είχαν αρκετούς περιορισμούς, ώστε τελικά να τίθεται υπό αμφισβήτηση η αλληλεπίδραση αυτή, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και με την επίσημη ανακοίνωση του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας το 2010^[61]. Άλλωστε, το πιθανότερο είναι ο αυξημένος κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας που διατρέχουν κάποιοι ασθενείς που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη να οφείλεται στο μειωμένο μεταβολισμό της στη δραστική ουσία εξαιτίας παραλλαγής στο ένζυμο CYP2C19^[37,38].

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ΔΑΑ) με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη αποτελεί σήμερα τον ακρογωνιαίο λίθο της από του στόματος χορηγούμενης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει σημαντικά την εκδήλωση θρόμβωσης επί της ενδοπρόθεσης (stent) καθώς και την υποτροπή της ισχαιμίας μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο σε ασθενείς που υπεβλήθησαν ή όχι σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία τους. Ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια η ευρεία εφαρμογή των drug-eluting stents (DESs) για τη στεφανιαία νόσο έχει περιορίσει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής της στένωσης. Σχετίζεται, βέβαια, με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης στην ενδοπρόθεση. Προκειμένου να αποτραπεί η θρόμβωση, μετά την τοποθέτηση του DES στους ασθενείς με συμπτωματική στεφανιαία νόσο, χορηγείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κάποιο παράγωγο των θειενοπυριδινών). Έχει, μάλιστα, αποδειχθεί ότι πρόωμη διακοπή αυτής της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση θρόμβωσης στην ενδοπρόθεση. Πρόσφατα καταδείχθηκε ότι η αγωγή αυτή επιβάλλεται να ληφθεί για τουλάχιστον 12 μήνες ώστε να αποτραπεί η θρόμβωση. Στις ΗΠΑ, πάνω από ένα εκατομμύριο τέτοιων παρεμβάσεων λαμβάνουν χώρα ετησίως, μισές εκ των οποίων διενεργούνται σε ασθενείς άνω των 65 ετών, οι οποίοι έχουν σοβαρά συνοδά νοσήματα και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία^[17,18].

Η επίπτωση, όμως, των αιμορραγικών επεισοδίων αυξάνεται σε περιπτώσεις συγχορήγησης ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (πχ. μετά από τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στα στεφανιαία αγγεία) η συνολική επίπτωση της αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού είναι 2.5% και 5% στο έτος και στη διαιτία αντίστοιχα, ενώ συγκεκριμένα σε εκείνους που δεν λαμβάνουν αντιεκκριτική αγωγή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, η επίπτωση είναι 4.5% και 9.2% αντίστοιχα^[17,18].

Για την ερμηνεία του μηχανισμού πρόκλησης βλάβης στο γαστρεντερικό από την ασπιρίνη απαιτείται κατανόηση πρωτίστως του ρόλου της κυκλοοξυγενάσης και των προσταγλανδινών.

Κυκλοοξυγενάση

Σημαντική επιτυχία στην έρευνα των προσταγλανδινών, μετά την ανακάλυψη ότι τα φάρμακα τύπου ασπιρίνης αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση, ήταν ότι η κυκλοοξυγενάση στην πραγματικότητα αποτελείται από περισσότερα του ενός ένζυμα. Παρατηρήθηκε ότι η δεξαμεθαζόνη εμποδίζει τη δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης της προκαλούμενης από τη βακτηριακή ενδοτοξίνη λιποπολυσακχαρίδη στα ποντίκια, ενώ δεν είχε καμία επίδραση στη βασική παραγωγή των προσταγλανδινών. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι η *de novo* προκαλούμενη δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης στη φλεγμονή μπορεί να είναι κατά κάποιο τρόπο διαφορετική από τη βασική δραστηριότητα αυτής στο κύτταρο^[53].

Σήμερα εκτιμάται ότι υπάρχουν τρία διαφορετικά ένζυμα κυκλοοξυγενάσης η COX-1, η COX-2 και η COX-3 τα οποία διαφέρουν λίγο στην πρωτεϊνική τους σύνθεση. Η COX-3 θεωρείται παραλλαγή της COX-1, συνεπεία τροποποιητικής μετάλλαξης, γι' αυτό και πολλοί προτιμούν να την ονομάζουν *COX-1b* or *COX-1 variant (COX-1v)*^[62]. Η κρυσταλλογραφία ακτίνων X έχει αποκαλύψει τη βασική δομή της πρωτεΐνης ως ένα κοίλο υδρόφοβο κύλινδρο ο οποίος περιέχει δύο καταλυτικές πλευρές, την πλευρά της κυκλοοξυγενάσης και την πλευρά της υπεροξειδάσης. Η πρωτεϊνική κυκλοοξυγενάση συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις κυτταρικές μεμβράνες. Το αραχιδονικό οξύ το οποίο απελευθερώνεται από την κυτταρική μεμβράνη «απομυζάται» εντός του κοίλου κυλίνδρου και μετατρέπεται χημικά, αρχικά από την πλευρά της κυκλοοξυγενάσης σε προσταγλανδίνη G₂ και στη

συνέχεια από την πλευρά της υπεροξειδάσης σε προσταγλανδίνη H₂, καθολικό πρόδρομο των προσταγλανδινών (Εικόνα 1).

Οι πιο σημαντικές διαφορές της COX-1 και της COX-2 σχετίζονται κατά πρώτον με διαφορετικά μοντέλα έκφρασης και επαγωγής και κατά δεύτερον με την ελαφρά διαφορετική πρωτεϊνική δομή τους^[53].

Έκφραση και επαγωγή της COX-1 και η COX-2^[53]

Όλα τα κύτταρα των θηλαστικών περιέχουν έναν πυρήνα ο οποίος έχει τη γενετική ικανότητα να συνθέτει και τις δύο μορφές του ενζύμου κυκλοξυγενάση. Η δραστηριότητα του ενζύμου, ωστόσο, διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ιστών και υπό διαφορετικές συνθήκες.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες έχει διαπιστωθεί δραστηριότητα της COX-1 σε όλους τους ιστούς του σώματος. Θεωρείται υπεύθυνη για φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού και, ως εκ τούτου, είναι γνωστή ως «συστασιακή» μορφή της κυκλοξυγενάσης. Η COX-1 είναι το υπεύθυνο ένζυμο για τη σύνθεση των προσταγλανδινών που δρουν προστατευτικά στο γαστρικό βλεννογόνο καθώς και για την παραγωγή της θρομβοξάνης εντός των μαγακαροκυττάρων. Τα ΜΣΑΦ και η ασπιρίνη προκαλούν βλάβη στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα ως επί το πλείστον μέσω της αναστολής της COX-1. Άλλωστε, η ασπιρίνη, αποτελεί ιδιαίτερα δραστικό αναστολέα της COX-1 και επιφέρει μείωση των επιπέδων της θρομβοξάνης των αιμοπεταλίων καθώς αναστέλλει την COX-1 μη αναστρέψιμα, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις.

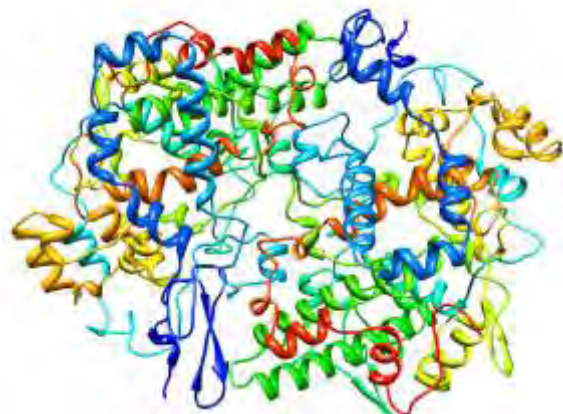
Από την άλλη μεριά, η έκφραση της COX-2 υπό φυσιολογικές συνθήκες στους περισσότερους ιστούς (με λίγες εξαιρέσεις) είναι μικρή. Σε αντίθεση με την COX-1, η έκφραση της COX-2 μπορεί να υπερρυθμιστεί κατά 20 φορές από διάφορα ερεθίσματα κατά τη διαδικασία της φλεγμονής. Για το λόγο αυτό η COX-2 είναι γνωστή ως «επαγωγική» μορφή της κυκλοξυγενάσης και είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών κατά την οξεία φλεγμονώδη απάντηση. Τα ΜΣΑΦ και η ασπιρίνη (χορηγούμενη σε υψηλότερη δόση) θεωρείται ότι ασκούν τις ευεργετικές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις τους αναστέλλοντας την COX-2.

Πρωτεϊνική δομή της COX-1 και της COX-2

Η τρισδιάστατη μορφή του υδρόφοβου κυλίνδρου της COX-1 και της COX-2 είναι ελαφρά διαφορετική. «Μη εκλεκτικά» ΜΣΑΦ (πχ. φάρμακα τα οποία αναστέλλουν και την COX-1 και την COX-2) συνδέονται σε μια θέση στο στόμιο του κυλίνδρου εμποδίζοντας το αραχιδονικό οξύ να φτάσει στις καταλυτικές θέσεις. Η σύνδεση σε αυτή τη μη εκλεκτική θέση είναι στιγμιαία και εξ ολοκλήρου αναστρέψιμη. Η μορφολογία της COX-2 διαφέρει ελαφρά της COX-1, με την έννοια ότι το στόμιο του κυλίνδρου είναι ευρύτερο, καθώς επίσης υπάρχει μια πλευρική θήκη στον κύλινδρο κοντά στη μη εκλεκτική θέση σύνδεσης. Αυτή η διαφορά στη μορφολογία επιτρέπει στα ΜΣΑΦ, που είναι πολύ μεγάλα για να εισέλθουν στο στόμιο του κυλίνδρου της COX-1 να συνδέονται στη μη εκλεκτική θέση της COX-2, καθώς επίσης στην πλευρική θήκη, εμποδίζοντας πάλι το αραχιδονικό οξύ να φτάσει στην ενεργό θέση του ενζύμου. Σε αντίθεση με την αναστολή της COX-1, η σύνδεση με την COX-2 είναι χρονοεξαρτώμενη και μη αναστρέψιμη^[53].

Οι παρατηρήσεις της πρωτεϊνικής δομής και της τρισδιάστατης μορφολογίας των δύο ενζύμων μπορεί να ερμηνεύουν την ικανότητα διαφόρων φαρμάκων να αναστέλλουν και τα δύο ένζυμα ταυτόχρονα ή να αναστέλλουν τη λειτουργία της COX-2 χωρίς να επηρεάζουν την COX-1. Τα «μη εκλεκτικά» παραδοσιακά ΜΣΑΦ είναι μικρά και συνδέονται και στα δύο ένζυμα προκαλώντας αναστολή αυτών^[63]. Νεότερα, «εκλεκτικά» της COX-2 ΜΣΑΦ είναι μεγαλύτερα και μπορούν να συνδέονται μόνο με την COX-2 χωρίς να αναστέλλουν την COX-1^[64] (Εικ. 2 και Εικ.3).

Εικ.2: Κρυσταλλογραφική δομή της Κυκλοξυγενάσης 1 στην οποία έχει συνδεθεί η flurbiprofen^[63]



Εικ.3: Κρυσταλλογραφική δομή της Κυκλοξυγενάσης 2 στην οποία έχει συνδεθεί εκλεκτικός αναστολέας αυτής^[64]



Υπάρχουν τέσσερα συστήματα ιστών/οργάνων στα οποία η παραγωγή των προσταγλανδινών είναι κλινικά σημαντική όταν χρησιμοποιούνται φάρμακα τύπου ασπιρίνης^[53].

Οξεία φλεγμονή

Στην οξεία φλεγμονή η προσταγλανδίνη E_2 (PGE_2) είναι η προσταγλανδίνη κλειδί. Η PGE_2 προωθεί τη γνωστή φλεγμονώδη απάντηση η οποία οδηγεί σε αύξηση της θερμοκρασίας, οίδημα, ευαισθησία (από κοινού με τη βραδυκυνίνη) και τελικά σε απώλεια της λειτουργικότητας. Αναστέλλοντας την κυκλοξυγενάση τα ΜΣΑΦ και

συγκεκριμένες δόσεις ασπιρίνης μειώνουν τα ιστικά επίπεδα της PGE₂ με επακόλουθο την κατάργηση της φλεγμονής^[53].

Στομάχι και έντερο

Στο γαστρικό βλεννογόνο οι προσταγλανδίνες παίζουν ζωτικό προστατευτικό ρόλο, στη διατήρηση της ακεραιότητας αυτού. Στο στομάχι η παραγωγή οξέος και πεψίνης οδηγεί σε ένα πεπτικό περιβάλλον το οποίο είναι ιδιαίτερα τοξικό για κύτταρα που δεν τυγχάνουν προστασίας. Ο γαστρικός βλεννογόνος έχει πολλούς τρόπους άμυνας οι οποίοι διαμεσολαβούνται από την τοπική παραγωγή προσταγλανδινών [της PGE₂ και της προστακυκλίνης (PGI₂)], παραγωγή η οποία καταλύεται από την ευεργετική δραστηριότητα της κυκλοξυγενάσης. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν (α) αυξημένη τοπική αιματική ροή στο βλεννογόνο, (β) αυξημένη έκφραση του TGF, (γ) αυξημένη παραγωγή βλέννης και (δ) αυξημένη σύνθεση διττανθρακικών από το βλεννογόνο. Με αυτούς τους τρόπους εμποδίζεται η διάχυση του οξέος στο γαστρικό βλεννογόνο και η πρόκληση εξέλκωσης. Τα ΜΣΑΦ και η ασπιρίνη όταν χορηγούνται από το στόματος, ενδοφλεβίως, δια του ορθού ή ακόμη και τοπικά υπό τη μορφή γέλης, αναστέλλοντας την κυκλοξυγενάση μειώνουν τις προσταγλανδίνες του στομάχου. Αυτό περιορίζει την ικανότητα του βλεννογόνου να επουλώνει τις ρήξεις του, οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε τραυματισμό ή στην καυστική επίδραση ασθενών οξέων, όπως τα ίδια τα ΜΣΑΦ. Επιτρέπεται έτσι η διείσδυση του οξέος με αποτέλεσμα τη δημιουργία εξέλκωσης^[53].

Οι αμυντικοί μηχανισμοί του στομάχου και του εγγύς δωδεκαδακτύλου, παρά ταύτα, δεν εξαρτώνται απόλυτα από τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Η σύνθεση του οξειδίου του αζώτου και η διέγερση των εντερικών νευρώνων οδηγεί σε μια παρόμοια σειρά απαντήσεων με αυτές που ελέγχονται από τις προσταγλανδίνες. Μερικές δε απαντήσεις, όπως η έκκριση διττανθρακικών, μπορεί να εξαρτώνται από την αιματική ροή του βλεννογόνου και από μη ειδικές απαντήσεις^[53].

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 θεωρούνται πιο ασφαλείς για το γαστρεντερικό καθώς δεν αναστέλλουν τη σύνθεση των προστατευτικών για αυτό προσταγλανδινών. Ωστόσο, μερικοί από αυτούς, όπως η rofecoxib (Vioxx), αποσύρθηκαν το 2004 λίγο καιρό μετά την κυκλοφορία τους επειδή διαπιστώθηκε ότι

αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης θρόμβωσης (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επαλείφουν το εσωτερικό των αγγείων εκφράζουν την COX-2 η εκλεκτική αναστολή της οποίας οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση της προστακυκλίνης PGI₂, σε αντίθεση με τη σύνθεση της θρομβοξάνης τα επίπεδα της οποίας παραμένουν ανεπηρέαστα, καθώς η δράση της COX-1 στα αιμοπετάλια διατηρείται ανέπαφη. Από τη στιγμή που η προστατευτική αντιπηκτική δράση της PGI₂ αίρεται, ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αυξάνεται, γεγονός που ερμηνεύει τα περιστατικά θρόμβωσης που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2^[65,66].

Νεφρός

Στο νεφρό η σπειραματική αιματική ροή αυτορυθμίζεται από την τοπική σύνθεση προσταγλανδινών υπό τον έλεγχο της κυκλοοξυγενάσης. Αμφότερες οι PGE₂ και PGI₂ μειώνουν τον τόνο των προσαγωγών σπειραματικών τριχοειδών. Μετά την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης, τα τοπικά επίπεδα της προσταγλανδίνης μειώνονται, τα προσαγωγά αρτηρίδια συσπώνται και προκαλείται μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Το φαινόμενο αυτό λαμβάνει χώρα σχεδόν με όλα τα ΜΣΑΦ και συνήθως αποκτά κλινική σημασία στους ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, κίρρωση ήπατος ή καρδιακή ανεπάρκεια. Η τυπική συνέπεια της χρήσης ΜΣΑΦ/ασπιρίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι η αύξηση της κρεατινίνης του ορού σε συνδυασμό με κατακράτηση άλατος και νερού. Αν και είναι σπάνια η πρόκληση νεφρικής βλάβης, σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα νόσο μπορεί να εμφανιστεί υπέρταση. Συγκεκριμένα εκτιμάται ότι τα ΜΣΑΦ αυξάνουν τη συστολική πίεση κατά 5 mmHg.

Η πλέον συχνή τοξική επίδραση προκαλούμενη από τα ΜΣΑΦ και την ασπιρίνη συνδέεται με την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης, όταν αυτά λαμβάνονται σε υψηλές δόσεις, καθώς, τότε επιδρούν τοξικά στα νεφρικά σωληνάρια προκαλώντας διάμεση σωληναριακή νόσο (πιθανή άμεση τοξική επίδραση του απεκκρινόμενου φαρμάκου). Η διάμεση σωληναριακή νόσος (αποκαλούμενη και αναλγητική νεφροπάθεια) χαρακτηρίζεται από νέκρωση τριχοειδών και χρόνια διάμεση νεφρίτιδα.

με αποτέλεσμα την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Το σύνδρομο αυτό λαμβάνει χώρα μετά τη λήψη τουλάχιστον 1000 gr του φαρμάκου για πολλά έτη^[53].

Επιδράσεις στα αιμοπετάλια

Στα αιμοπετάλια η προσταγλανδίνη θρομβοξάνη B₂ (TXB₂) προάγει τη συσσώρευση αυτών. Τα υγιή αγγεία εμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, εν μέρει, λόγω της δράσης της PGI₂. Στα πλαίσια βλάβης του αγγειακού δέντρου, όπως τραυματισμός ή ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας, διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ των επιδράσεων των αγγειακών PGI₂ και της TXB₂ των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και τη θρόμβωση. Η ασπιρίνη ακόμη και όταν λαμβάνεται σε δόσεις πολύ χαμηλότερες από τις απαιτούμενες για τη μείωση των επιπέδων των προσταγλανδινών στην οξεία φλεγμονή, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της TXB₂ των αιμοπεταλίων. Αυτή η δράση της ασπιρίνης έχει τύχει μεγάλης εκμετάλλευσης στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη θρόμβωσης των στεφανιαίων και εγκεφαλικών αγγείων. Το αποτέλεσμα ήταν η μείωση των καρδιακών και αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων^[34]. Τα αιμοπετάλια δεν διαθέτουν κυτταρικό πυρήνα και συνεπώς δεν μπορούν να παράγουν πρωτεΐνες όπως η κυκλοξυγενάση. Η TXB₂ παράγεται στο προγονικό μεγακαρυοκύτταρο και τα επίπεδα αυτής στα αιμοπετάλια εξαρτώνται από τα επίπεδα της στο μεγακαρυοκύτταρο κατά τη στιγμή της απελευθέρωσης του αιμοπεταλίου στην κυκλοφορία. Η προσκολλητικότητα ενός αιμοπεταλίου κατά τη διάρκεια της επταήμερης ζωής του καθορίζεται από τα επίπεδα της κυκλοξυγενάσης στο μεγακαρυοκύτταρο κατά τη στιγμή της απελευθέρωσής του. Υπό αυτή την έννοια η επίδραση της ασπιρίνης μπορεί να θεωρηθεί μακράς διάρκειας^[34,53,54].

Επιπρόσθετοι μηχανισμοί τοξικότητας της ασπιρίνης στο γαστρεντερικό σωλήνα

Τοπικός ερεθισμός

Όπως αναφέρθηκε εκτενώς προηγουμένως η τοξικότητα της ασπιρίνης οφείλεται κυρίως στην αναστολή της COX-1. Όσο αναφορά την τοξική επίδραση στο γαστρεντερικό, αυτή είναι ανεξάρτητη του τρόπου χορήγησης των φαρμάκων. Ωστόσο, ένας επιπλέον μηχανισμός βλάβης υφίσταται όταν το φάρμακο χορηγείται από το στόμα. Τα περισσότερα ΜΣΑΦ και η ασπιρίνη είναι ασθενή οξέα τα οποία μπορεί να βλάψουν το γαστρεντερικό σωλήνα, ιδιαίτερα δε το στομάχι (γαστροπάθεια), με απευθείας ερεθιστική επίδραση^[53].

Το γεγονός αυτό ισχύει κυρίως με την ασπιρίνη, η οποία ως γνωστό προκαλεί αβاثείς διαβρώσεις όταν χορηγείται σε χαμηλές δόσεις. Συγκεκριμένα, εντός μιας ή δύο ωρών από τη λήψη 600mg ασπιρίνης είναι εμφανής η οξεία βλάβη που χαρακτηρίζεται από αιμορραγία κάτωθεν του άθικτου επιθηλίου (πετέχειες) και επιφανειακές ρήξεις του βλεννογόνου (διαβρώσεις). Καθώς η λήψη της ασπιρίνης συνεχίζεται, αυτές οι αλλαγές (ιδίως οι πετέχειες) μειώνονται μέσω μιας διαδικασίας που περιγράφεται ως «προσαρμογή». Η ερμηνεία της προσαρμογής δεν είναι σαφής, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει αντισταθμιστική ενίσχυση των αμυντικών μηχανισμών, όπως σύνθεση οξειδίου του αζώτου, διέγερση των εντερικών νευρώνων ή επαναρρύθμιση των ρυθμών πολλαπλασιασμού και απώλειας των κυττάρων^[53]. Οι μικρές δόσεις ασπιρίνης (75-100mg) προκαλούν σε μικρότερο βαθμό ερεθισμό του βλεννογόνου από ότι οι υψηλότερες δόσεις (300-325 mg)^[16]. Η επιφανειακή βλάβη εξαιτίας λήψης ΜΣΑΦ είναι λιγότερο άμεση, αφού σε αυτή την περίπτωση η βλάβη αναπτύσσεται περισσότερο αργά σε σχέση με την ασπιρίνη^[53].

Έχουν γίνει προσπάθειες να μειωθεί ο τοπικός ερεθισμός αλλάζοντας την τοπική συγκέντρωση των φαρμάκων με τα σκευάσματα βραδείας απελευθέρωσης και την αύξηση της διαλυτότητας μέσω μεταβολών της χημείας του φαρμάκου. Καμία από τις δυο μεθόδους δεν έχει μειώσει σημαντικά την εμφάνιση των σοβαρών παρενεργειών. Συγκεκριμένα, ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δόση τέτοιων σκευασμάτων (< 325 mg/ημέρα) συνεχίζουν να έχουν διπλάσιο με τριπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρής αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό^[67]. Η εξήγηση πιθανόν

έγκειται στο ότι: (α) πρώτον η συμβολή του τοπικού ερεθισμού στη συνολική τοξικότητα είναι μικρή και (β) δεύτερον η επιβράδυνση της απελευθέρωσης της ασπιρίνης μπορεί απλώς να μεταφέρει το πρόβλημα της τοξικότητας περιφερικότερα στο έντερο. Τα σκευάσματα βραδείας απελευθέρωσης πιθανόν να μειώνουν τον οξύ τοπικό ερεθισμό του βλεννογόνου στον ανώτερο πεπτικό σωλήνα^[16], αλλά δύνανται να προκαλέσουν εξέλκωση του λεπτού εντέρου και του εγγύς τμήματος του κόλου^[53].

Επιδράσεις στους μηχανισμούς επούλωσης του γαστρεντερικού

Ο βλεννογόνος του γαστρεντερικού ανταποκρίνεται στην οξεία απώλεια του επιθηλίου εντός λεπτών, μέσω μιας διαδικασίας μετανάστευσης επιθηλιακών κυττάρων με σκοπό την αποκατάσταση της συνέχειας του επιθηλίου. Ένα μεγάλο εύρος κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων διεγείρουν την αποκατάσταση, ενώ η συμβολή των προϊόντων της κυκλοοξυγενάσης δεν είναι βέβαιη, αν και φαίνεται ότι η αναστολή του ενζύμου είναι επιβλαβής. Τα ανάλογα της PGE₂ και της PGI₂ έχει αναφερθεί ότι ενισχύουν τη λειτουργία του φραγμού, όταν αυτή μετράται ηλεκτρικά. Από την άλλη μεριά, ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (HGF) έχει δείχθει ότι ενισχύει την έκφραση της COX-2 στα μονά επιθηλιακά στρώματα, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της αποκατάστασης του τραύματος, μια επίδραση η οποία καταργείται με την φαρμακευτική αναστολή της COX-2. Παρομοίως, τα λιπαρά οξέα ενισχύουν τη μετανάστευση των κυττάρων η οποία μειώνεται μετά την αναστολή της σύνθεσης των εικοσανοειδών. Επίσης, υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις ότι οι υποεπιθηλιακοί μυο-ινοβλάστες παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργίας του φραγμού και ενορχηστρώνουν τις δράσεις αποκατάστασης, εν μέρει μέσω της έκκρισης εικοσανοειδών^[53].

Στην επούλωση των χρόνιων ελκών εμπλέκεται ο σχηματισμός κοκκιώδους ιστού, η επαναεπιθηλιοποίηση και ο σχηματισμός ουλής με μείωση του εύρους της βάσης του έλκους. Είναι σαφές από μελέτες, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο, ότι τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την επούλωση του έλκους. Σήμερα είναι γνωστό ότι η επαγωγή της COX-2 συνιστά σημαντικό παράγοντα στη διαδικασία της επούλωσης του έλκους, καθώς η COX-2 έχει δείχθει ότι παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην απάντηση αγγειογένεσης η οποία είναι ουσιώδης για την οριστική επούλωση

του έλκους. Η εξέχουσα θέση της COX-2 στη διαδικασία επούλωσης του έλκους καθίσταται ακόμη πιο σημαντική καθώς μπορεί να ανασταλεί όχι μόνο από τα παλαιότερα «μη εκλεκτικά» ΜΣΑΦ αλλά και από τους νεότερους «εκλεκτικούς» αναστολείς αυτής^[53].

Ενδογαστρική αιμορραγία

Φαίνεται ότι η ικανότητα της ασπιρίνης να διαταράσσει την αιμόσταση μειώνοντας τα επίπεδα της θρομβοξάνης των αιμοπεταλίων μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην περίπτωση ασθενών με αιμορραγούντα έλκη. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει διπλασιασμό της οξείας αιμορραγίας μετά από βιοψία σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν χαμηλές δόσεις ασπιρίνης. Ο βαθμός στον οποίο αυτό συμβάλλει στην αιμορραγία του έλκους δεν έχει διαπιστωθεί επίσημα, αλλά μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν θεραπευτικό στόχο στην κατεύθυνση της πρόληψης των περιπτώσεων αιμορραγίας έλκους σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ασπιρίνη για καρδιοπροστασία^[53].

Οξείες φλεγμονώδεις απαντήσεις

Δεδομένα μελετών σε πειραματόζωα δηλώνουν ότι τα ουδετερόφιλα παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της βλάβης από τα ΜΣΑΦ. Αυτό μοιάζει παράδοξο δεδομένου ότι δεν διαπιστώνεται αυξημένη παρουσία ουδετερόφιλων στην κυκλοφορία ή στο βλεννογόνο του στομάχου ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν ΜΣΑΦ, εκτός εάν έχουν μολυνθεί από το *Helicobacter pylori*. Δεν είναι σαφές εάν η παθολογία προκύπτει επειδή τα ουδετερόφιλα παραμένουν μέσα στα αγγεία μειώνοντας την αιματική ροή και προκαλώντας ισχαιμικές βλάβες ή επειδή μετά την ενεργοποίησή τους απελευθερώνουν ελεύθερες ρίζες. Είναι επίσης ασαφές εάν οι αναντιστοιχίες μεταξύ των μικρής διάρκειας μελετών στα ποντίκια και των μεγάλης διάρκειας μελετών στους ανθρώπους αντανακλούν διαφορές των ειδών ή διαφορές οι οποίες οφείλονται στην πάροδο του χρόνου^[53].

Υποθετικοί μηχανισμοί γένεσης του έλκους^[53]

Δύο παράγοντες είναι απαραίτητοι για το σχηματισμό ενός έλκους στο γαστρεντερικό σωλήνα. Πρώτον χρειάζεται η παρουσία μιας ρήξης στο βλεννογόνο και δεύτερον η έκπτωση των αμυντικών μηχανισμών του βλεννογόνου έναντι του τοξικού εντερικού περιβάλλοντος.

Στο στομάχι και στο εγγύς τμήμα του δωδεκαδακτύλου είναι προφανές πως μπορεί να προκύψει μια ρωγμή είτε από άμεσο τραυματισμό από την τροφή είτε από την ερεθιστική δράση μιας χημικής ουσίας, όπως φάρμακα τύπου ασπιρίνης. Η ρωγμή επιτρέπει στο δραστικό οξύ και στην πεψίνη να διαχυθεί εντός του βλεννογόνου. Εάν η δραστηριότητα της COX-1 ανασταλεί, όπως στην περίπτωση λήψης φαρμάκων τύπου ασπιρίνης, ο βλεννογόνος στερείται της αμυντικής του ικανότητας, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός έλκους. Αυτό είναι ένα σύνηθες σενάριο και η εξέλκωση του γαστροδωδεκαδακτυλικού σωλήνα αποτελεί την πλέον συνήθη τοξική επίδραση της ασπιρίνης και των ΜΣΑΦ.

Στο λεπτό έντερο και στο κόλον είναι περισσότερο δύσκολο να εικάσει κανείς την προέλευση της εξέλκωσης. Ρωγμές στο βλεννογόνο είναι πιο πιθανόν να προκύψουν από την ερεθιστική δράση φαρμάκων τα οποία δεν έχουν απορροφηθεί στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα ΜΣΑΦ βραδείας απελευθέρωσης, η ασπιρίνη και συγκεκριμένα σκευάσματα σιδήρου. Το περιεχόμενο του λεπτού εντέρου και του κόλου, σε αντίθεση με το στομάχι και το εγγύς τμήμα του δωδεκαδακτύλου, δεν είναι όξινο και κατά συνέπεια δεν υπάρχει ενδεχόμενο διάχυσης όξινου υλικού στο βλεννογόνο. Η εξέλκωση προφανώς προκύπτει λόγω της ενσωμάτωσης των βακτηρίων του εντέρου στο βλεννογόνο. Δεν είναι σαφές εάν η διαδικασία αυτή εξαρτάται από τη συστηματική αναστολή της COX-1. Η εξέλκωση του λεπτού εντέρου και του κόλου, αν και είναι γνωστό ότι συμβαίνει σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα τύπου ασπιρίνης, σπάνια οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές και εκδηλώνεται κυρίως με την εικόνα σιδηροπενικής αναιμίας χωρίς άλλη προφανή αιτία.

(2)ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Η παρούσα μελέτη επιδιώκει να διερευνήσει το ρόλο της αντιθρομβωτικής αγωγής στη μη κίρσικής αιτιολογίας αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού. Συγκεκριμένα θα μελετηθεί η σημασία της:

- στην πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας
- στην τελική έκβαση των ασθενών καθώς και
- στη βαρύτητα της κλινικής τους εικόνας (ημέρες νοσηλείας, ανάγκη για μετάγγιση πολλών μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών, χειρουργική αντιμετώπιση της απώλειας αίματος)

Ασθενείς και μέθοδος

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Συμπεριελήφθησαν όλοι οι ασθενείς, ηλικίας μεγαλύτερης των 16 ετών, που ελέγχθηκαν ενδοσκοπικά, από την 1^η Ιανουαρίου 2010 έως την 29^η Απριλίου 2011, στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας, για πιθανή οξεία απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα, και στους οποίους διαπιστώθηκε ότι έπασχαν από μη κίρσικης αιτιολογίας αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού. Η εστία δηλαδή της αιμορραγίας εντοπιζόταν στον γαστρεντερικό σωλήνα άνωθεν του συνδέσμου του Treitz, και ήταν διάφορη των κίρσων οισοφάγου ή/και στομάχου. Λαμβάνοντας υπόψη τη λήψη ή όχι από τους αρρώστους αντιθρομβωτικής αγωγής (αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά ή θρομβολυτικά φάρμακα) τις τελευταίες 15 ημέρες, εξετάστηκε ο πιθανός ρόλος της αγωγής αυτής στην πορεία της νόσου και στην τελική έκβαση.

Απαιτούμενη έγκριση από φορείς

- Επιστημονική Επιτροπή Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Κριτήρια εισόδου στη μελέτη

Ασθενείς που προσέρχονται στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική ή διακομίζονται σ' αυτή από άλλη Κλινική με εικόνα οξείας απώλειας αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα:

- με κλινικά κριτήρια: μέλαινα κένωση, βυσσινόχροες κενώσεις, αιματοχεσία, αιματέμεση ή εμετός με παρουσία αίματος δίκην «κόκκων καφέ»
- επιβεβαίωση με ενδοσκόπηση ότι η απώλεια αίματος προερχόταν από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα (άνωθεν του συνδέσμου του Treitz)
- η αιμορραγία δεν οφειλόταν σε ρήξη κίρσων οισοφάγου ή/και στομάχου
- ηλικία ≥ 16 ετών

- λήψη ή μη στεροειδών, ΜΣΑΦ ή αντιθρομβωτικής αγωγής τις τελευταίες 15 ημέρες

Κριτήρια αποκλεισμού - εξόδου από τη μελέτη

- χρόνια απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό (πχ. σιδηροπενική αναιμία)
- επιβεβαίωση με ενδοσκόπηση ότι η αιμορραγία προερχόταν από τον κατώτερο πεπτικό σωλήνα
- απώλεια αίματος συνεπεία ρήξης κιστών οισοφάγου ή/και στομάχου ή πυλαίας υπερτάσεως
- απώλεια αίματος από το αναπνευστικό (ρινορραγία, αιμόπτυση)
- ηλικία <16 ετών

Κλινική και εργαστήρια

- Η μελέτη έλαβε χώρα στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
- Οι αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν από το εργαστήριο βιοπαθολογίας του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας υπάρχουν δύο Γαστρεντερολογικές Κλινικές (η Πανεπιστημιακή Κλινική και η Κλινική του ΕΣΥ), στις οποίες υπηρετούν επτά ειδικοί Γαστρεντερολόγοι και έχουν δύναμη 25 κλινών. Οι δύο αυτές κλινικές δέχονται το σύνολο των επειγόντων περιστατικών που ενδοσκοπούνται για πιθανή αιμορραγία πεπτικού από την περιοχή της Θεσσαλίας (Κεντρική Ελλάδα), και πρόσφατα και από την πόλη της Λαμίας. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη ανασκοπήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι μόνο των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ενδοσκόπηση στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική. Εν συνεχεία, οι ασθενείς στους οποίους διεγνώσθη αιμορραγία πεπτικού, είτε νοσηλεύθηκαν στη συγκεκριμένη κλινική, είτε αντιμετωπίστηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς όταν η κατάστασή τους κρίθηκε σταθεροποιημένη. Οι εσωτερικοί ασθενείς άλλων κλινικών του νοσοκομείου, που εκδήλωσαν αιμορραγία κατά τη διάρκεια της

νοσηλείας τους, και ελέγχθησαν από τους γιατρούς της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, έλαβαν επίσης μέρος στη μελέτη.

Συλλογή δεδομένων

Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν δεδομένα που αφορούσαν στοιχεία του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης, καθώς και μετρήσεις κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων, για περαιτέρω επεξεργασία και στατιστική ανάλυση αυτών, ώστε να συνδυαστούν τα ευρήματα με το σκοπό της μελέτης.

Αναλυτικότερα, η συλλογή δεδομένων περιέλαβε πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα:

- Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενή (φύλο, ηλικία)
- Το ιστορικό και τους παράγοντες κινδύνου:
 - Κατανάλωση αλκοόλ
 - Κάπνισμα
 - Ιστορικό πεπτικού έλκους
 - Ιστορικό αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού
 - Ιστορικό κίρρωσης
 - Συμπαρομαρτούντα νοσήματα
- Τη φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε ο ασθενής 15 ημέρες προ της εισόδου. Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε συγκεκριμένα στα ακόλουθα φάρμακα: **αντιαιμοπεταλιακά** όπως ασπιρίνη ή/και κλοπιδογρέλη, **αντιπηκτικά** όπως βαρφαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή άλλη αντιπηκτική αγωγή, **στεροειδή** καθώς και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (**ΜΣΑΦ**)
- Την αιμοδυναμική κατάσταση κατά την εισαγωγή (αρτηριακή πίεση – καρδιακή συχνότητα)
- Τα χαρακτηριστικά του αιμορραγικού επεισοδίου (απώλεια αίματος με μέλαινα, βυσσινόχροες κενώσεις, αιματοχεσία, αιματέμεση ή εμετός με παρουσία στοιχείων αίματος δίκην «κόκκων καφέ»)
- Τις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους (Hb, PLTs, Creatinine, Urea, Albumin, INR) κατά την εισαγωγή

- Τα ευρήματα από τον ενδοσκοπικό έλεγχο (γαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση και κολονοσκόπηση όπου αυτή διενεργήθηκε)
- Επί διαγνώσεως πεπτικού έλκους την παρουσία ή όχι στιγμάτων ενεργού ή πρόσφατης αιμορραγίας (Forrest Classification)
- Την ενδοσκοπική παρέμβαση (έγχυση διαλύματος αδρεναλίνης ή/και τοποθέτηση αιμοστατικών clips, ηλεκτροκαυτηρίαση, σκληροθεραπεία ή τοποθέτηση ελαστικών δακτυλίων)
- Την υποτροπή ή όχι της αιμορραγίας
- Τη μετάγγιση μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών
- Τη διάρκεια της νοσηλείας
- Την ανάγκη για επείγουσα ή εν ψυχρώ χειρουργική αντιμετώπιση και
- Την τελική έκβαση (βελτίωση ή θάνατος).

Ερμηνεία των μεταβλητών

Κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου μετά την εισαγωγή οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τουλάχιστον μία επείγουσα ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού. Η εξέταση διενεργήθηκε από έμπειρο ειδικό γαστρεντερολόγο με τη βοήθεια ενός ειδικευμένου. Εστίες αιμορραγίας, χωρίς ενεργό απώλεια αίματος τη στιγμή της ενδοσκόπησης, θεωρήθηκαν ως η αιτία της οξείας αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού, εφόσον ήταν κλινικά και εργαστηριακά συμβατό. Οι ασθενείς στους οποίους η αιμορραγία οφειλόταν σε πυλαία υπέρταση (ρήξη κιστών οισοφάγου ή/και στομάχου, πυλαία γαστροπάθεια) δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Σε όσους ασθενείς δεν ανευρέθηκε πιθανή εστία αιμορραγίας στο ανώτερο πεπτικό, και κατόπιν ελέγχου με κολονοσκόπηση ή/και διάβαση λεπτού εντέρου διαπιστώθηκε απώλεια αίματος από εστία κάτωθεν του συνδέσμου του Treitz, επίσης εξήλθαν της μελέτης. Ως υποτροπή της αιμορραγίας ορίστηκε κάθε καινούριο επεισόδιο αιμορραγίας μετά τον αρχικό περιορισμό αυτής, είτε αυτόματα είτε με ενδοσκοπική παρέμβαση, το οποίο έλαβε χώρα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ή και τις επόμενες ημέρες μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Θνητότητα ορίστηκε ο θάνατος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Στα περιστατικά που εντοπίστηκε πεπτικό έλκος χρησιμοποιήθηκε η κατάταξη κατά Forrest (Forrest classification) για την περιγραφή των στιγμάτων ενεργού ή πρόσφατης αιμορραγίας. Συγκεκριμένα, Forrest Ia = αναπηδώσα

αιμορραγία, Ib = διδρώσα αιμορραγία, IIa = ορατό αγγείο μη αιμορραγούν, IIb = προσκολλημένος θρόμβος, IIc = στοιχεία αιματίνης στη βάση του έλκους και III = καθαρή βάση έλκους. Ως αιμοδυναμική αστάθεια κατά την εισαγωγή θεωρήθηκε η ανεύρεση συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) < 100 mmHg ή/και καρδιακής συχνότητας >100 /min ή/και παρουσία ορθοστατικής υπότασης. Για τις βιοχημικές παραμέτρους που μελετήθηκαν εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα όρια: Hb <10 gr/dl, INR >1.3 , PLTs <150000 /mm³, Urea >100 mgr/dl, Creatinine >1.5 mgr/dl και Albumine <2.5 gr/dl.

Στατιστική ανάλυση

Οι πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους εισήχθησαν σε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων σε υπολογιστή Sony Vaio. Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS Standard Version 19.0 για Windows. Για τις συνεχείς μεταβλητές διενεργήθηκε έλεγχος της κανονικότητας αυτών και αφού διαπιστώθηκε ότι ακολουθούσαν την κανονική καμπύλη πραγματοποιήθηκαν παραμετρικοί έλεγχοι, με το Student's t test για μη συζευγμένα δείγματα, ώστε να προσδιοριστούν οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις, να γίνει ανάλυση της διακύμανσης και σύγκριση μεταξύ των ομάδων. Οι ποιοτικές μεταβλητές διατάχθηκαν σε δυαδικούς πίνακες συχνοτήτων (συνάφειας) και ελέχθησαν με το χ^2 -test. Το όριο της στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο 0.05. Η προγνωστική αξία των δυνητικών παραγόντων κινδύνου για υποτροπή της αιμορραγίας ή θάνατο εκτιμήθηκε αρχικά σε ένα μονοπαραγοντικό επίπεδο με το Student's t test για μη συζευγμένα δείγματα και το χ^2 -test, όπου αυτά ήταν κατάλληλα. Όπου εντοπίστηκαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση με εφαρμογή του general linear univariate model προκειμένου να εντοπισθούν εκείνες που είχαν ανεξάρτητη προγνωστική σημασία.

Αποτελέσματα

Επιδημιολογικά δεδομένα

Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 15 μηνών 307 περιστατικά εξετάστηκαν με γαστροσκόπηση για πιθανή αιμορραγία πεπτικού. Από αυτά, τα 81 περιστατικά αποκλείστηκαν γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη. Συγκεκριμένα: ένας ασθενής ήταν ηλικίας μικρότερης των 16 ετών (11 ετών), 21 ασθενείς (6.8%) αιμορράγησαν συνεπεία πυλαίας υπέρτασης [11 (3.6%) εξαιτίας κίρσοραγίας και 10 (3.3%) λόγω πυλαίας γαστροπάθειας], σε 48 ασθενείς (15.6%) διαπιστώθηκε με κολονοσκόπηση ότι η εστία της αιμορραγίας βρισκόταν κάτωθεν του συνδέσμου του Treitz, ενώ σε 11 αρρώστους (3.6%) στους οποίους η γαστροσκόπηση δεν ήταν διαγνωστική και θεωρήθηκε πιθανότερη η απώλεια αίματος από το κατώτερο πεπτικό, συνεστήθη ενδοσκοπικός έλεγχος με κολονοσκόπηση. Συνολικά κολονοσκόπηση διενεργήθηκε σε 75 ασθενείς (24.4%), στους 12 ήταν απόλυτα φυσιολογική και στους 63 υπήρχαν ευρήματα που, ωστόσο, στους 48 θεωρήθηκαν ως η αιτία της αιμορραγίας και στους 15 όχι. Τελικά στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 226 ασθενείς με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού.

Προφίλ ασθενών

Ο μέσος όρος \pm SD της ηλικίας των 226 αυτών αρρώστων ήταν 69.23 ± 16.2 , με εύρος ηλικιών από 18 έως 96 ετών. Εκατόν εξήντα τέσσερις ασθενείς (72.6%) ήταν μεγαλύτεροι των 60 ετών. Η πλειονότητα των αρρώστων ήταν άρρενες (154, 68.1%) και η αναλογία ανδρών – γυναικών ήταν 2.14:1. Θετικό ιστορικό πεπτικού έλκους ανέφεραν 22 ασθενείς (9.7%), ενώ προηγηθείσα οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού (ΟΑΑΠ) σημειώθηκε σε 37 ασθενείς (16.4%). Δεκαεπτά από τους 154 άντρες (11%) είχαν ιστορικό πεπτικού έλκους και 28 (18.2%) προηγούμενο επεισόδιο αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού, συγκριτικά με τις γυναίκες όπου τα ποσοστά ήταν μικρότερα [5 στις 72 (6.9%) και 9 στις 72 (12.5%) αντίστοιχα]. Στον πίνακα 8 αναφέρονται αναλυτικά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των αρρώστων.

Πίνακας 8: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών

	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)	Ιστορικό πεπτικού έλκους	Ιστορικό ΟΑΑΠ
	n		n (%)	n (%)
Σύνολο ασθενών	226		22 (9.7%)	37(16.4%)
Φύλο				
<i>Αρρεν</i>	154	68.1%	17 (11%)	28 (18.2%)
<i>Θήλυ</i>	72	31.9%	5 (7%)	9 (12.5%)
Ηλικία (έτη)				
<i>16-29</i>	8	3.5%	0	0
<i>30-44</i>	8	3.5%	1	2
<i>45-59</i>	34	15.0%	9	10
<i>60-74</i>	66	29.2%	5	10
<i>≥ 75</i>	98	43.4%	6	14

Κυρίαρχο σύμπτωμα κατά την προσέλευση

Το συχνότερο σύμπτωμα με το οποίο προσέρχονταν οι ασθενείς ήταν η μέλαινα κένωση, 126 ασθενείς (55.8%), μόνο αιματέμεση ανέφεραν 29 (12.8%), ενώ αιματέμεση και μέλαινα κένωση 22 (9.7%), βυσσινόχροες κενώσεις 17 (7.5%), βυσσινόχροες κενώσεις και αιματέμεση 3 (1.3%), αιματοχεσία 5 (2.2%), αιματοχεσία και αιματέμεση 3 (1.3%), εμετό με στοιχεία αίματος δίκην «κόκκων καφέ» 21 (9.3%). Αιμοδυναμική αστάθεια κατά την εισαγωγή παρατηρήθηκε σε 10 αρρώστους (4.4%). Ο πίνακας 9 δείχνει τα ποσοστά επανααιμορραγίας και δυσμενούς έκβασης με βάση το κυρίαρχο σύμπτωμα προσέλευσης.

Κατανάλωση φαρμάκων προ του αιμορραγικού επεισοδίου

Τις τελευταίες 15 ημέρες πριν την εισαγωγή φάρμακα που ενοχοποιούνται για αιμορραγίες πεπτικού ελάμβαναν συνολικά 133 εκ των 226 ασθενών (58.8%), ενώ 60 ασθενείς (26.5%) δεν έκαναν χρήση τέτοιων φαρμάκων. Για τους υπόλοιπους αρρώστους δεν είχαν καταγραφεί αξιόπιστα δεδομένα.

Αναλυτικότερα: ΜΣΑΦ χρησιμοποιούσαν 33 ασθενείς (14.6%), κορτιζόνη 2 (0.9%), ασπιρίνη 45 (19.9%), κλοπιδογρέλη 17 (7.5%), διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη 14 (6.2%), ακενοκουμαρόλη 17 (7.5%), ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους 4 (1.8%), ενώ άλλη αντιθρομβωτική αγωγή ένας άρρωστος (0.4%). Οι γυναίκες υπερτερούσαν έναντι των ανδρών στην κατανάλωση ΜΣΑΦ ή/και αντιθρομβωτικής αγωγής [39 στις 72 (54.2%) έναντι 75 στους 154 (48.7%) αντίστοιχα].

Στατιστικώς σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε και ως προς την ηλικία των ασθενών που ελάμβαναν τις προηγούμενες δύο εβδομάδες τέτοια φάρμακα, συγκριτικά με όσους δεν τα χρησιμοποιούσαν [μέσος όρος ηλικίας: 73.2 (\pm 12.9) και 65.9 (\pm 16.2) αντίστοιχα, ($p < 0.05$)]. Στον πίνακα 10 αναγράφονται τα ποσοστά υποτροπής της αιμορραγίας, επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης αυτής και δυσμενούς έκβασης αναφορικά με το φύλο των ασθενών και την κατανάλωση ή μη φαρμακευτικής αγωγής.

Πίνακας 9. Ποσοστό υποτροπής της αιμορραγίας και θανατηφόρας έκβασης με βάση το σύμπτωμα προσέλευσης

Κυρίαρχο σύμπτωμα	Αριθμός ασθενών n	Υποτροπή αιμορραγίας n (%)	Έκβαση θάνατος n (%)
Μέλαινα	126	10 (8%)	3 (2.4%)
Αιματέμεση	29	2 (6.9%)	2 (6.9%)
Αιματέμεση και μέλαινα	22	5 (22.7%)	1 (4.5%)
Βυσσινόχροες κενώσεις	17	2 (11.8%)	2 (11.8%)
Αιματοχεσία	5	1 (20%)	-
Αιματέμεση και αιματοχεσία	3	1 (33.3%)	-
Αιματέμεση και βυσσινόχροες	3	1 (33.3%)	1(33.3%)
Εμετός δίκην «κόκκων καφέ»	21	2 (9.5%)	-

Πίνακας 10. Ποσοστά υποτροπής της αιμορραγίας, επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης και θανατηφόρας έκβασης αναφορικά με το φύλο και τη λήψη ή μη φαρμακευτικής αγωγής

	Υποτροπή αιμορραγίας	Επείγον χειρουργείο	Έκβαση θάνατος
	n (%)	n (%)	n (%)
Σύνολο ασθενών (n=226)	24 (10.6%)	6 (2.7%)	9 (4%)
Φύλο			
Άρρεν (n=154)	21 (13.6%)	6 (3.9%)	6 (3.9%)
Θήλυ (n=72)	3 (4.2%)	0 (0%)	3 (4.2%)
Λήψη ΜΣΑΦ ή/ε αντιθρομβωτικής αγωγής			
Ναι (n=133)	13 (9.8%)	0 (0%)	2 (1.5%)
Όχι (n= 60)	9 (15%)	6 (10%)	6 (10%)

Ενδοσκοπικά ευρήματα – Αιτία της αιμορραγίας

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπικό έλεγχο ανωτέρου πεπτικού εντός του πρώτου 24ώρου από την εισαγωγή τους. Η συχνότερη διάγνωση ήταν το πεπτικό έλκος (53.6%), καθώς 55 ασθενείς (24.3%) είχαν έλκος στομάχου, 54 έλκος 12/λου (24%) και 12 (5.3%) έλκος στομάχου και 12/λου. Ο πίνακας 11 δείχνει τις διαγνώσεις που τέθηκαν και τα ποσοστά υποτροπής της αιμορραγίας και θανάτου αναφορικά με την ενδοσκοπική διάγνωση. Υπό τον τίτλο «άλλη διάγνωση» συμπεριελήφθησαν τα περιστατικά με αιμοχολία, γαστρικοί πολύποδες και watermelon stomach. Σε 23 αρρώστους (10.1%) καταγράφηκαν δύο διαγνώσεις.

Συγκεκριμένα, στους 12, όπως προαναφέρθηκε, ανευρέθηκε έλκος στομάχου και 12/λου, σε 2 έλκος 12/λου και οισοφαγίτιδα, σε 2 έλκος 12/λου και διαβρωτική γαστροπάθεια, σε 1 έλκος στομάχου και διαβρωτική γαστροπάθεια, σε 1 έλκος στομάχου και αγγειοδυσπλασίες, σε 1 έλκος στομάχου και οισοφαγίτιδα, σε 1 οισοφαγίτιδα και Mallory Weiss tear και σε 3 οισοφαγίτιδα και διαβρωτική γαστροπάθεια. Υπήρξαν και 15 άρρωστοι (6.6%) στους οποίους αφενός στη γαστροσκόπηση δεν εντοπίστηκε η αιτία της αιμορραγίας, αφετέρου δεν

πιθανολογήθηκε απώλεια αίματος από το κατώτερο πεπτικό. Συγκεκριμένα, στους 6 καμία πιθανή εστία δεν ανευρέθηκε και στους 9 παρατηρήθηκε μια ήπια γαστρίτιδα ή/και βολβίτιδα, όμως μη διαβρωτική.

Πίνακας 11. Ποσοστά υποτροπής της αιμορραγίας και θανατηφόρας έκβασης αναφορικά με την ενδοσκοπική διάγνωση

Ενδοσκοπική διάγνωση	Αριθμός ασθενών n (%)	Υποτροπή αιμορραγίας n (%)	Έκβαση θάνατος n (%)
Διαβρωτική γαστροπάθεια	16 (7.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Έλκος στομάχου	55 (24.3%)	6 (11%)	1 (1.8%)
Έλκος 12/λου	54 (24%)	3 (5.5%)	1 (1.85%)
Οισοφαγίτιδα	12 (5.3%)	1 (8.3%)	0 (0%)
Mallory Weiss tear	4 (1.8%)	1 (25%)	1 (25%)
Κακοήθεια	17 (7.5%)	7 (41.2%)	3 (17.6%)
Έλκη τύπου Cameron	5 (2.2%)	1 (20%)	0 (0%)
Αγγειοδυσπλασίες	9 (4%)	2 (22.2%)	0 (0%)
Δύο διαγνώσεις	23 (10.1%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)
Άλλη αιτία	16 (7.1%)	1 (6.25%)	2 (12.5%)
Μη διαγνωστική ενδοσκόπηση	15 (6.6%)	1 (6.7%)	0 (0%)
Σύνολο ασθενών	226 (100%)	24	9

Θεραπεία και κλινικό αποτέλεσμα

Σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που εισήχθησαν με διάγνωση οξείας αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού έγινε αναζωογόνηση με χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων (Normal saline ή διάλυμα Ringer's Lactate) και μετάγγιση αίματος, όπου αυτή κρίθηκε απαραίτητη, ώστε να αναπληρωθεί ο απολεσθέν ενδαγγειακός όγκος υγρών και να αποκατασταθούν στο φυσιολογικό τα ζωτικά σημεία. Επίσης, οι περισσότεροι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ενδοφλέβια χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (80 mg bolus και 8 mg/h για 3 ημέρες).

Θεραπευτική ενδοσκόπηση έλαβε χώρα σε 52 από τους 226 αρρώστους (23%) που υπεβλήθησαν σε γαστροσκόπηση. Αναλυτικότερα, σε 28 διενεργήθηκε έγχυση μόνο διαλύματος αδρεναλίνης 1/10000 στην περιοχή του έλκους, σε 2 τοποθετήθηκαν ενδοσκοπικά clips για απολίνωση, σε 15 πραγματοποιήθηκε έγχυση αδρεναλίνης σε συνδυασμό με εφαρμογή ενδοσκοπικών clips, σε 2 εφαρμόστηκε διπολική ηλεκτροκαυτηρίαση, σε 1 χρησιμοποιήθηκε η διπολική ηλεκτροκαυτηρίαση μαζί με διάλυμα αδρεναλίνης, σε 1 η διπολική ηλεκτροκαυτηρίαση και τα clips απολίνωσης, σε 1 έγινε έγχυση αδρεναλίνης μαζί με χρήση της διπολικής ηλεκτροκαυτηρίασης και των ενδοσκοπικών clips, σε 1 τοποθετήθηκε με ERCP ενδοπρόθεση και τέλος σε 1 άρρωστο διενεργήθηκε έγχυση σκληρυντικής ουσίας (αιθανολαμίνης).

Έξι ασθενείς από τους 226 (2.7%) υπεβλήθησαν σε επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση. Επρόκειτο για αρρώστους που δεν βρισκόταν υπό αγωγή με ΜΣΑΦ ή/και αντιθρομβωτικά φάρμακα (LR: 13.26, P=0.001) και ήταν όλοι τους άνδρες (Πίνακας 10). Εξ αυτών, στους 2 το χειρουργείο πραγματοποιήθηκε για να ελέγξει την υποτροπή της αιμορραγίας, επί εδάφους κακοήθειας στη μία περίπτωση και έλκους στομάχου με ύποπτους χαρακτήρες στη δεύτερη. Από τους άλλους τέσσερις ασθενείς που χειρουργήθηκαν, σε 1 έγινε για την αντιμετώπιση διαιτηραίνοντος έλκους 12/λου, σε 1 διαιτηραίνοντος έλκους στομάχου με αποστηματική συλλογή, σε 1 εξαιτίας κακοήθειας και τέλος σε 1 ασθενή λόγω έλκους στομάχου και ύποπτους ενδοσκοπικά χαρακτήρες.

Ανάγκη για μετάγγιση μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών - Ημέρες νοσηλείας

Μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών σημειώνεται ότι χορηγήθηκαν σε 72 από τους συνολικά 226 ασθενείς (32%), 133 ασθενείς δεν φαίνεται να έχριζαν μετάγγισης, ενώ δεν αναφέρονται αξιόπιστα δεδομένα για τους υπόλοιπους 21 αρρώστους. Σε αυτούς τους 72 ασθενείς ο μέσος όρος των μονάδων που έλαβαν ήταν 0.87 (95% ΔΕ:0.66-1.08). Στους αρρώστους, όμως, στους οποίους η αιμορραγία υποτροπίασε και χρειάστηκαν συμπυκνωμένα ερυθρά, συγκριτικά μεταγγίσθηκαν σημαντικά περισσότερες μονάδες (μέσος όρος:4, 95% ΔΕ:2.06-5.94, p<0.01). Επίσης, στατιστικώς σημαντική διαφορά υπήρχε στις μονάδες ερυθρών που χορηγήθηκαν

στους αρρώστους που βρίσκονταν τις τελευταίες δυο εβδομάδες υπό αγωγή με ΜΣΑΦ ή/και αντιθρομβωτικά φάρμακα σε αντίθεση με εκείνους που δεν έκαναν χρήση τέτοιων φαρμάκων [κατά μέσο όρο: 1.27 (\pm 1.7) και 0.69 (\pm 1.2) μονάδες αντίστοιχα, ($P < 0.05$)].

Η μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο για τους αρρώστους εκείνους που έχρηζαν νοσηλείας για τη σταθεροποίηση και περαιτέρω αντιμετώπιση της αιμορραγίας τους ήταν 3.8 (\pm 3.6) ημέρες. Ωστόσο, οι ασθενείς που επαναιμορράγησαν νοσηλεύθηκαν για 6.88 (\pm 4.95) ημέρες κατά μέσο όρο, σε αντίθεση με εκείνους στους οποίους η αιμορραγία δεν υποτροπίασε που νοσηλεύθηκαν για 3.34 (\pm 3.24) ημέρες ($P < 0.0001$). Εκείνοι που τελικά κατέληξαν παρέμειναν στο νοσοκομείο κατά μέσο όρο για 6.9 (\pm 6.3) ημέρες, ενώ όσοι ασθενείς επέζησαν για 3.69 (\pm 3.45) ημέρες ($P < 0.01$).

Υποτροπή της αιμορραγίας

Επαναιμορραγία μετά την αρχική αιμόσταση διαπιστώθηκε σε 24 ασθενείς (10.6%), με μέση ηλικία τα 71.9 έτη (εύρος ηλικιών 46-84). Από αυτούς, οι 21 (13.6%) ήταν άνδρες και οι 3 (4.2%) γυναίκες, (LR:5.44, $P < 0.05$). Υποτροπή της αιμορραγίας παρατηρήθηκε σε 13 (9.8%) από τους αρρώστους που βρισκόταν τις τελευταίες 2 εβδομάδες υπό αγωγή με ΜΣΑΦ ή αντιθρομβωτικά φάρμακα και σε 9 (15%) από όσους δεν ελάμβαναν τέτοια αγωγή (Πίνακας 10). Συγκεκριμένα, 5 ασθενείς έπαιρναν κλοπιδογρέλη, 6 ασπιρίνη, 1 κορτιζόνη και 1 ακενοκουμαρόλη. Οι ασθενείς που έπαιρναν κλοπιδογρέλη είχαν μεγαλύτερη τάση να επαναιμορραγούν συγκριτικά με εκείνους που δεν έπαιρναν (LR:3.4, $P < 0.05$). Οι ασθενείς που κατά την εισαγωγή είχαν αιμοπετάλια λιγότερα από 150000/mm³ είχαν μεγαλύτερη τάση για υποτροπή της αιμορραγίας (LR:4.43, $P < 0.05$) σε αντίθεση με όσους είχαν αιμοπετάλια περισσότερα ή ίσα με 150000. Υψηλότερα ποσοστά επαναιμορραγίας παρατηρήθηκαν και σε εκείνους τους αρρώστους που προσήλθαν με αιματέμεση και αιματοχεσία (33.3%) ή με αιματέμεση και βυσσινόχρωες κενώσεις (33.3%), καθώς και σε εκείνους που η αιμορραγία συνέβη επί εδάφους κακοήθειας (41.2%), (Πίνακες 9 και 11). Από τους 24 αρρώστους που επαναιμορράγησαν, 2 (8.3%) χρειάστηκαν επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση. Επίσης από τους 24 αυτούς αρρώστους οι 4

(16.7%) κατέληξαν, σε σύγκριση με 5 από τους 202 (2.5%) που δεν είχαν υποτροπή της αιμορραγίας (LR:7.8, P<0.001). Όπως προαναφέρθηκε στατιστικώς σημαντικές διαφορές υπήρχαν ως προς τις μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών και τις ημέρες νοσηλείας μεταξύ των ασθενών με υποτροπή και εκείνων χωρίς υποτροπή της αιμορραγίας (εκτενής αναφορά στην προηγούμενη παράγραφο). Η πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε (general linear model) ανέδειξε ως ανεξάρτητα σημαντικά παράγοντα για υποτροπή της αιμορραγίας τον χαμηλό αριθμό των αιμοπεταλίων στην εισαγωγή (PLT<150000/mm³, P= 0.029).

Έκβαση – Θνητότητα

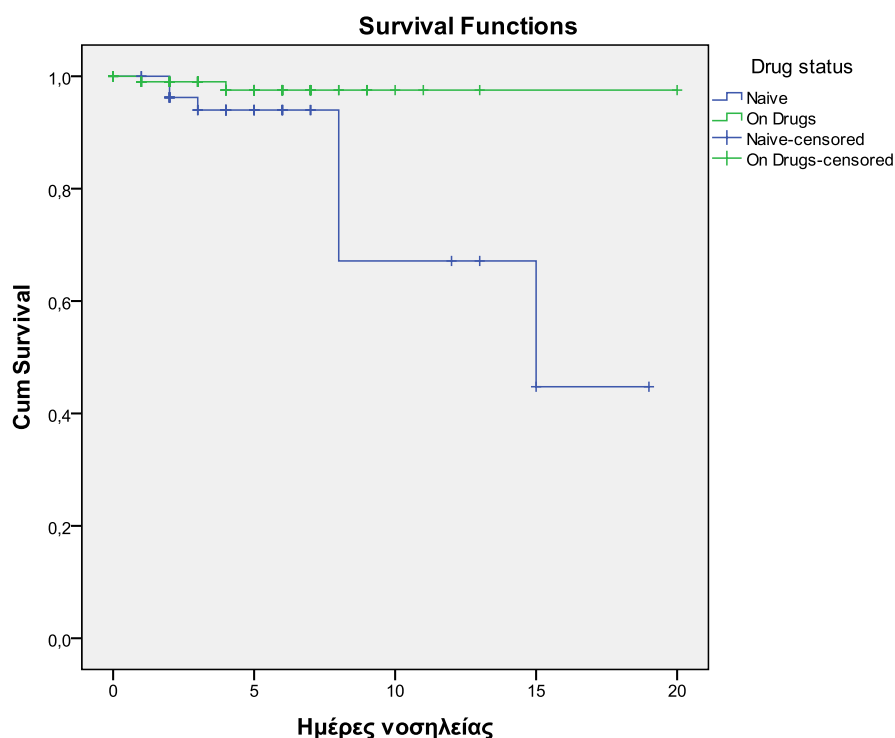
Εννέα άρρωστοι (6 άνδρες και 3 γυναίκες) πέθαναν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, με τη συνολική θνητότητα να υπολογίζεται στο 4%. Όπως αναφέρεται και στον πίνακα 10, δύο εξ αυτών ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή (ο ένας ακενοκουμαρόλη και ο άλλος διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη), οι 6 δεν έπαιρναν φάρμακα, ενώ για έναν ασθενή που κατέληξε δεν υπήρχαν ακριβή δεδομένα. Φάνηκε, λοιπόν, πως οι άρρωστοι που δεν βρισκόταν τελευταία υπό αντιθρομβωτική αγωγή είχαν δυσμενέστερη πρόγνωση από εκείνους που έπαιρναν τέτοια φάρμακα (LR:6.19, P=0.01). Η καμπύλη επιβίωσης Kaplan Meier (Εικόνα 4) καταδεικνύει με σαφήνεια την καλύτερη πρόγνωση των ασθενών που έκαναν χρήση αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε σύγκριση με όσους δεν έκαναν. Οι άντρες είχαν διπλάσιο ρυθμό θνητότητας συγκριτικά με τις γυναίκες, ακριβώς όπως και με την πιθανότητα εκδήλωσης οξείας αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού. Όλοι οι θάνατοι προέκυψαν σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών.

Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών που απεβίωσαν ήταν 71.9 (±9.7), ωστόσο, δεν διέφερε σημαντικά από εκείνο των αρρώστων που επέζησαν 69 (±16.6). Οι ασθενείς που στην εισαγωγή είχαν χαμηλή αιμοσφαιρίνη (Hb<10g/dl) είχαν υψηλότερο ρυθμό θανατηφόρας έκβασης από εκείνο των ασθενών με Hb≥10g/dl, (LR:9.72, P=0.011). Χειρότερη πρόγνωση είχαν επίσης οι άρρωστοι με INR>1.3 καθώς και εκείνοι που στην εισαγωγή η τιμή της αλβουμίνης ήταν χαμηλή (Alb<2.5g/dl), αφού η πιθανότητα θανάτου ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με όσους είχαν INR≤1.3 και Alb≥2.5g/dl, [LR:8.76, P<0.001 και LR:8.92, P<0.001

αντίστοιχα]. Σημαντικά υψηλό ποσοστό θανάτου παρατηρήθηκε στους ασθενείς που προσήλθαν με κυρίαρχο σύμπτωμα τις βυσσινόχροες κενώσεις (LR:4.78, P=0.006). Όπως σημειώνεται και στον πίνακα 9, από εκείνους που προσήλθαν με βυσσινόχροες κενώσεις και αιματέμεση, ένα ποσοστό 33.3% κατέληξαν. Αυξημένος κίνδυνος θανάτου παρατηρήθηκε επίσης στους αρρώστους που υπεβλήθησαν σε θεραπευτική ενδοσκοπική παρέμβαση σε αντίθεση με εκείνους που δεν έχριζαν τέτοιας αντιμετώπισης (LR:9.12, P=0.002).

Άλλωστε, όπως προαναφέρθηκε, διαφορά διαπιστώθηκε ως προς το ρυθμό θανατηφόρας έκβασης και ανάμεσα στους ασθενείς που επαναιμορράγησαν συγκριτικά με όσους δεν παρουσίασαν υποτροπή της αιμορραγίας. Συγκεκριμένα, 4 από τους 24 αρρώστους (16.7%) με επαναιμορραγία κατέληξαν σε αντίθεση με 5 από τους 202 (2.5%) που δεν είχαν υποτροπή της αιμορραγίας (LR:7.8, P<0.001). Η πολυπαραγοντική ανάλυση (general linear model) αποκάλυψε ότι ανεξάρτητα σημαντικοί παράγοντες για θανατηφόρα έκβαση ήταν η υποτροπή της αιμορραγίας (P= 0.015), η μη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής (P= 0.036), η χαμηλή τιμή αλβουμίνης (Alb<2.5g/dl, P=0.002) και η παράταση του INR (INR>1.3, P=0.003).

Εικ.4: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan Meier ασθενών με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού με βάση τη λήψη (on drugs) ή όχι (naïves) αντιθρομβωτικής αγωγής.



Συζήτηση

Η οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως, με την επίπτωσή της διεθνώς να κυμαίνεται από 36 έως 172 περιστατικά ανά 100000 ενηλίκων ατόμων, ενώ πρόσφατα ελληνικά δεδομένα την προσδιορίζουν στο 116-160/100000^[2,3]. Παρά τη χορήγηση σήμερα φαρμάκων που καταστέλλουν ισχυρά την έκκριση του οξέος, καθώς και την εφαρμογή σύγχρονων θεραπευτικών ενδοσκοπικών παρεμβάσεων, η θνητότητά της συνεχίζει να παραμένει τα τελευταία χρόνια σταθερή στο 5-10%^[3,20]. Το πεπτικό έλκος αποτελεί ακόμη τη συχνότερη αιτία αιμορραγίας, ενώ η επίπτωσή της νόσου αυξάνει δραματικά στους ηλικιωμένους ασθενείς^[11]. Σύμφωνα με Ελληνικά δεδομένα, η μέση ηλικία των αρρώστων είναι τα 62-66 έτη και οι άντρες αιμορραγούν 1.7-3 φορές συχνότερα συγκριτικά με τις γυναίκες^[2,3].

Εκτός από τη μεγάλη ηλικία και το άρρεν φύλο^[2,3], την επίπτωση της αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού αυξάνουν επίσης η πρόσφατη λήψη ΜΣΑΦ ή/και αντιθρομβωτικών φαρμάκων, καθώς και η παρουσία σοβαρών προβλημάτων υγείας^[2,6]. Άλλωστε, η μεγάλη ηλικία, τα πολλαπλά συνοδά νοσήματα, τα στίγματα πρόσφατης αιμορραγίας και η αποτυχία της ενδοσκοπικής παρέμβασης, που οδηγούν συχνά και σε υποτροπή της αιμορραγίας, συνιστούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν και τη θνητότητα των ασθενών με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού^[2,3,20,68].

Η αντιπηκτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας από πεπτικό έλκος και ενισχύει τη βλαπτική δράση των ΜΣΑΦ στο γαστρικό βλεννογόνο σε περιπτώσεις συγχορήγησης [σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας από πεπτικό έλκος 12.7 (95%CI 6.3-25.7)]^[1]. Το πρόβλημα φαίνεται να λαμβάνει ανησυχητικές διαστάσεις καθώς στις ΗΠΑ το 50% του πληθυσμού άνω των 65 ετών χρησιμοποιεί ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ, όταν στην Ελλάδα το αντίστοιχο ποσοστό είναι περίπου 30%^[12]. Η συστηματική λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75-325 mg/ημέρα) φαίνεται πως διπλασιάζει τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας [2.07 (95% CI: 1.61–2.66)]^[8,16], ενοχοποιείται για το 30% των περιστατικών αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού, με συχνότερη αιτία απώλειας αίματος τα γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη^[12,15].

Αφενός οι διαρκώς αυξανόμενες ενδείξεις χορήγησης ΔΑΑ, αφετέρου η εισαγωγή νέων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, έχουν πολλαπλασιάσει τον αριθμό των αρρώστων που κάνουν χρήση αυτών των φαρμάκων και δυνητικά μπορούν να εμφανίσουν επιπλοκές από το γαστρεντερικό. Με δεδομένη την ευρεία συνταγογράφηση της αντιθρομβωτικής αγωγής από γιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, ακόμη και εκείνων που εργάζονται στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, έγινε προσπάθεια με τη μελέτη αυτή να διερευνηθεί ο ρόλος της συγκεκριμένης αγωγής στην πορεία των ασθενών με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού.

Συμπεριελήφθη το σύνολο των περιστατικών με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού που αντιμετωπίστηκαν από την Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας σε διάστημα 16 μηνών. Διαπιστώθηκε ότι οι άρρενες αιμορραγούσαν περίπου δύο φορές συχνότερα από ότι οι γυναίκες, γεγονός που αποτελεί σταθερό εύρημα στις περισσότερες προηγούμενες μελέτες^[2,3]. Η αυξημένη επίπτωση σοβαρών συνοδών νοσημάτων και η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ από τους άνδρες, καθώς και η καλύτερη ακεραιότητα του γαστρικού βλεννογόνου συνεπεία της κυτταροπροστατευτικής δράσης των οιστρογόνων στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πιθανόν να ερμηνεύουν το φαινόμενο αυτό. Βέβαια, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διαλευκανθεί το ζήτημα. Ποσοστό πάνω από 70% των αρρώστων ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνει παλαιότερες μελέτες που επισημαίνουν τον ουσιώδη ρόλο της ηλικίας στην εκδήλωση αιμορραγικού επεισοδίου εκ του ανωτέρου πεπτικού^[2,3,20,68]. Η λήψη πολλών φαρμάκων επιβλαβών για τον πεπτικό σωλήνα, ο υψηλός ρυθμός λοίμωξης από το *Helicobacter Pylori* και οι ισχαιμικές βλάβες του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου που παρατηρούνται στους γηραιότερους ασθενείς ίσως να αποτελούν την εξήγηση.

Ποσοστό 9.7% των αρρώστων είχαν ιστορικό πεπτικού έλκους και 16.4% προηγηθείσας αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού. Διάφορες πληθυσμιακές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί καταδεικνύουν ευρεία διακύμανση ως προς τη συχνότητα του ιστορικού ελκωτικής νόσου που κυμαίνεται από 19 έως 45%. Μάλιστα αναφέρεται πως το ιστορικό πεπτικού έλκους αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά 5 φορές^[69]. Ιδιαίτερα στους ασθενείς που παίρνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης φαίνεται πως κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση αιμορραγίας εκ του ανωτέρου

πεπτικού είναι η ταυτόχρονη λήψη και άλλης αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής, στεροειδών ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και το θετικό ιστορικό πρόσφατου επιπλεγμένου ή ανεπίπλεκτου πεπτικού έλκους. Η λοίμωξη από το *Helicobacter pylori* πολλαπλασιάζει επίσης τον κίνδυνο αιμορραγίας από τον γαστρεντερικό σωλήνα στους χρήστες ασπιρίνης^[13-15,26,70]. Στους ασθενείς, λοιπόν, οι οποίοι λαμβάνουν ήδη ή πρόκειται να τους χορηγηθεί ασπιρίνη ή/και κλοπιδογρέλη και έχουν ιστορικό πεπτικού έλκους ή/και αιμορραγίας, συστήνεται μετά την επούλωση του έλκους, εκρίζωσή του *Helicobacter pylori* και θεραπεία συντήρησης με φάρμακα που καταστέλλουν την έκκριση οξέος^[71].

Η ενδοσκόπηση δεν υπήρξε διαγνωστική για την πιθανή εστία της αιμορραγίας σε 6.6% των ασθενών, ποσοστό που δεν διαφέρει από αυτό που βρέθηκε (5.3%) σε άλλη πρόσφατη Ελληνική μελέτη^[2]. Βέβαια, είναι χαμηλότερο από εκείνο που αναφέρουν προγενέστερες μελέτες^[3,6,11] πιθανόν επειδή τα πεπτικά έλκη και οι διαβρώσεις, χωρίς ενεργό αιμορραγία ή στίγματα πρόσφατης αιμορραγίας, έγιναν δεκτά ως η αιτία της οξείας αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού, εφόσον ήταν κλινικά συμβατά. Το διαγνωστικό προφίλ των αρρώστων ποικίλει σημαντικά στις διάφορες μελέτες. Το πεπτικό έλκος παραμένει η συχνότερη αιτία οξείας αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού σχεδόν σε όλες τις μελέτες, με ποσοστό που κυμαίνεται από 35 έως 50%, ενώ το δωδεκαδακτυλικό έλκος φαίνεται να είναι πιο συχνό από το γαστρικό^[2,3,6,11,72]. Στην παρούσα μελέτη το πεπτικό έλκος ευθύνονταν για το 53.6% του συνόλου των περιστατικών οξείας αιμορραγίας. Παρόλα αυτά, δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στη συχνότητα του έλκους στομάχου από εκείνη του δωδεκαδακτύλου (24.3% και 24% αντίστοιχα), ενώ 5.3% των αρρώστων είχαν έλκη και στο στομάχι και στο δωδεκαδάκτυλο. Το διαγνωστικό προφίλ των αρρώστων αυτής της μελέτης μοιάζει με εκείνο που ανευρέθηκε σε άλλες Ελληνικές μελέτες^[2]. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε παρόμοια αναλογία γαστρικού έλκους (24.3% vs 22.7%), αρκετά μικρότερη αναλογία δωδεκαδακτυλικού έλκους (24% vs 34.9%), παρόμοιο ποσοστό διαβρωτικής γαστροπάθειας (7.1% vs 10.6%) και οισοφαγίτιδας (5.3% vs 4.5%), ενώ μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό των ασθενών με κακοήθεια (7.5% vs 3.8%).

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύει τον ουσιώδη ρόλο των φαρμάκων όπως ΜΣΑΦ, ασπιρίνη ή άλλη αντιθρομβωτική αγωγή

στον κίνδυνο εκδήλωσης οξείας αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού^[8,9,12,13,16]. Βέβαια, ο κίνδυνος εξαρτάται από το είδος του φαρμάκου, την ημερήσια δόση καθώς και από ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή. Στη συγκεκριμένη μελέτη 14.6% των αρρώστων ελάμβαναν ΜΣΑΦ, 0.9% κορτιζόνη και 19.9% ασπιρίνη, ενώ μεγάλο ποσοστό ασθενών (23.4%) βρισκόταν υπό αγωγή με κάποιον άλλο αντιθρομβωτικό παράγοντα (κλοπιδογρέλη, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη, ακενοκουμαρόλη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους). Παρατηρήθηκε, μάλιστα, ότι οι γυναίκες υπερεπερούσαν έναντι των ανδρών στην κατανάλωση ΜΣΑΦ ή/και αντιθρομβωτικής αγωγής [54.2% έναντι 48.7% αντίστοιχα]. Αυτά τα στοιχεία επιβεβαιώνουν τον αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης πεπτικού έλκους στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας^[73]. Παρόλα αυτά, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες, δεν διαπιστώθηκε υψηλότερο ποσοστό υποτροπής της αιμορραγίας και θανάτου στους αρρώστους που έκαναν χρήση ΜΣΑΦ ή/και ασπιρίνης, τουναντίον διαφάνηκε η καλύτερη πρόγνωση των αρρώστων αυτών^[2].

Αναλυτικότερα, όσο αναφορά τη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής, επιβεβαιώθηκε μόνο για την κλοπιδογρέλη ότι αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για υποτροπή της αιμορραγίας, όχι όμως και για θανατηφόρα έκβαση. Στους ασθενείς που ελάμβαναν άλλη αντιθρομβωτική αγωγή, διάφορη της κλοπιδογρέλης, όχι μόνο δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος επαναιμορραγίας και θανάτου, αλλά τουναντίον διαφάνηκε ότι είχαν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους που δεν έπαιρναν (Εικόνα 4. Καμπύλη επιβίωσης Kaplan Meier). Η ερμηνεία πιθανόν να έγκειται στο γεγονός ότι μετά το αιμορραγικό επεισόδιο τα αντιθρομβωτικά φάρμακα διακόπτονται άμεσα, επομένως η βλαπτική τους επίδραση στο γαστρικό βλεννογόνο, στους μηχανισμούς επούλωσης του έλκους καθώς και η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλούν αναστρέφονται. Αντιθέτως, οι άρρωστοι που δεν έκαναν χρήση τέτοιων φαρμάκων φαίνεται πως έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση αφού η αιμορραγία οφείλεται σε άλλους παράγοντες μη αναστρέψιμους. Ωστόσο, πριν τη χορήγηση ΜΣΑΦ ή/και αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς οι γιατροί επιβάλλεται να σταθμίζουν τους κινδύνους και τα αναμενόμενα οφέλη και να συγχωρηθούν ανταγωνιστές της αντλίας πρωτονίων, όπου απαιτείται, ώστε να προλαμβάνονται τα αιμορραγικά επεισόδια εκ του ανωτέρου πεπτικού.

Στο παρελθόν οι περισσότεροι άρρωστοι με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού αντιμετωπίζονταν χειρουργικά, με υψηλή όμως θνητότητα που έφτανε το 30%^[24]. Αν και υπολογίζεται ότι το 80% των ασθενών με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού αναρρώνουν χωρίς καμία ειδική παρέμβαση, η ευρεία χορήγηση τα τελευταία χρόνια φαρμάκων που αναστέλλουν την έκκριση οξέος και η εφαρμογή θεραπευτικών ενδοσκοπικών παρεμβάσεων περιόρισε το ποσοστό των ασθενών που οδηγούνται στο χειρουργείο^[2,11]. Έτσι, μόλις το 5-10% των αρρώστων που η αιμορραγία τους δεν ελέγχεται με τη συνήθη φαρμακευτική και ενδοσκοπική αγωγή αντιμετωπίζονται χειρουργικά^[1]. Προηγούμενες Ελληνικές μελέτες κατέδειξαν ακόμη μικρότερα ποσοστά προσφυγής στο χειρουργείο (3.3%)^[3]. Ομοίως, και στη δεδομένη μελέτη μόνο το 2.7% των αρρώστων υπεβλήθησαν σε επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ ενδοσκοπικά περιορίστηκε η αιμορραγία σε 23% των ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό υποτροπής της αιμορραγίας ήταν 10.6%. Σε παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη Θεσσαλία και στην Κρήτη επαναιμορραγία διαπιστώθηκε σε 7.9-12% των αρρώστων αντίστοιχα^[2,3]. Γαστροσκόπηση διενεργήθηκε σε όλους τους αρρώστους εντός 24 ωρών από την εισαγωγή τους και θεραπευτική ενδοσκόπηση στο 23% αυτών. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος μέσα στο πρώτο 24ωρο και η επιτυχής αιμόσταση των ασθενών πιθανόν να είναι υπεύθυνα για τα χαμηλά ποσοστά υποτροπής της αιμορραγίας. Διάφορα συστήματα έχουν αναπτυχθεί για να προβλεφθεί ποιοι άρρωστοι έχουν χαμηλό και ποιοι υψηλό κίνδυνο επαναιμορραγίας ή θανάτου. Το πιο δημοφιλές είναι το Rockall score που είναι απλό αριθμητικό σύστημα και βασίζεται σε πέντε μεταβλητές για να προβλέψει την υποτροπή της αιμορραγίας και την θανατηφόρα έκβαση: ηλικία, shock, συνοδά νοσήματα, ενδοσκοπική διάγνωση και στίγματα πρόσφατης αιμορραγίας^[11]. Η αξία των διαφόρων προγνωστικών συστημάτων έχει ελεγχθεί σε προηγούμενη μελέτη^[74]. Στην παρούσα μελέτη η μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε ότι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για επαναιμορραγία ήταν το άρρεν φύλο, η πρόσφατη αγωγή με κλοπιδογρέλη και ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στην εισαγωγή.

Παρά τις προόδους που έχουν συντελεστεί τις τελευταίες δεκαετίες στη φαρμακευτική και ενδοσκοπική αντιμετώπιση των ασθενών με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού, η θνητότητά της παραμένει σταθερή στο 5-10% χωρίς σημαντική

βελτίωση^[3,20]. Αυτή η δυσάρεστη παρατήρηση ίσως σχετίζεται με την αδυναμία μας να επηρεάσουμε τους σημαντικότερους παράγοντες που συντελούν σε αύξηση της θνητότητας, όπως η μεγάλη ηλικία και τα σοβαρά συνοδά νοσήματα. Στη συγκεκριμένη μελέτη η συνολική θνητότητα υπολογίστηκε στο 4%, όταν σε άλλες ελληνικές μελέτες η θνητότητα κυμαίνονταν από 7.2-9%^[2,3]. Όπως προαναφέρθηκε, όλοι οι ασθενείς, εντός 24 ωρών από την εισαγωγή τους και μετά την αρχική αναζωογόνηση τους, υπεβλήθησαν σε έλεγχο με γαστροσκόπηση. Επιπλέον, η ενδοσκόπηση επαναλήφθηκε στις περιπτώσεις εκείνες που η αιμορραγία υποτροπίασε, ενώ στο 23% των αρρώστων έγινε θεραπευτική ενδοσκοπική παρέμβαση. Αυτή η αντιμετώπιση μπορεί να αποτελεί την εξήγηση για την χαμηλή θνητότητα που βρέθηκε^[11]. Ωστόσο, υπήρξαν κάποιοι άρρωστοι που εξετάστηκαν με ενδοσκοπικά στην Γαστρεντερολογική Κλινική αλλά ήταν νοσηλεύόμενοι σε άλλες κλινικές και έτσι δεν κατέστη δυνατό να επιβεβαιωθεί με ακρίβεια η τελική έκβαση τους, γεγονός που πιθανόν να μείωσε ψευδώς το συνολικό ποσοστό θνητότητας. Πολλές μελέτες προσπάθησαν να προσδιορίσουν τους παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τη θνητότητα των αρρώστων μετά από επεισόδιο οξείας αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού^[20,21,68]. Στην παρούσα μελέτη η μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση κατέδειξαν ότι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για θανατηφόρα έκβαση ήταν η υποτροπή της αιμορραγίας ($P= 0.015$), η μη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής ($P= 0.036$), η χαμηλή τιμή αλβουμίνης ($\text{Alb}<2.5\text{g/dl}$, $P=0.002$) και η παράταση του INR πάνω από 1.3 ($P=0.003$).

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με προγενέστερες μελέτες που επισημαίνουν την αυξημένη επίπτωση της μη κίρσικης αιτιολογίας αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού στο άρρεν φύλο, στους ασθενείς μεγάλης ηλικίας καθώς και σε εκείνους που έκαναν πρόσφατη λήψη ΜΣΑΦ ή/και αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη καταδείχθηκε πως οι άρρωστοι που βρίσκονται υπό αγωγή με αυτή την κατηγορία φαρμάκων και εκδηλώνουν επιπλοκή από το ανώτερο πεπτικό έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους που αιμορράγησαν ενώ δεν ελάμβαναν τέτοια φάρμακα. Η εξήγηση για τη διαπίστωση αυτή

πιθανολογείται πως έγκειται στο γεγονός ότι η άμεση διακοπή των φαρμάκων ευθύς μετά το αιμορραγικό επεισόδιο αίρει τη βλαπτική τους επίδραση στο γαστρικό βλεννογόνο, στους μηχανισμούς επούλωσης του έλκους και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αντίθετα, στους αρρώστους που αιμορράγησαν ενώ δεν έκαναν χρήση τέτοιων φαρμάκων η αιμορραγία οφείλεται σε άλλους παράγοντες μη αναστρέψιμους.

Όπως και σε παλαιότερες μελέτες, έτσι και στην παρούσα, επιβεβαιώθηκε ότι η συχνότερη διάγνωση ήταν το πεπτικό έλκος, ενώ παρατηρήθηκαν χαμηλά ποσοστά υποτροπής της αιμορραγίας και επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης, ίσως ως συνέπεια της έγκαιρης διενέργειας ενδοσκοπικού ελέγχου σε όλους τους αρρώστους και της ευρείας εφαρμογής ενδοσκοπικής θεραπευτικής παρέμβασης σε μεγάλο ποσοστό εξ αυτών. Ιδιαίτερη προσοχή, όμως, απαιτείται να δείχνουν οι θεράποντες στους ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού που προσέρχονται με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, καθώς διαφάνηκε ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας. Τελειώνοντας, εκτός από τη μη πρόσφατη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής, η παράταση του INR, η χαμηλή τιμή αλβουμίνης και η υποτροπή της αιμορραγίας συνιστούν τους σημαντικότερους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για θανατηφόρα έκβαση.

Οι διαρκώς αυξανόμενες ενδείξεις χορήγησης σήμερα από γιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων φαρμάκων όπως η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη, συχνά και ο συνδυασμός τους, αλλά και η εισαγωγή νέων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων έχουν πολλαπλασιάσει τον αριθμό των αρρώστων που κάνουν χρήση των φαρμάκων αυτών και δυνητικά μπορούν να εμφανίσουν επιπλοκές από το γαστρεντερικό. Είναι λοιπόν απαραίτητο, αφού αυτή η κατηγορία των φαρμάκων αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινότητά μας, να γίνει προσπάθεια να εντοπισθούν τρόποι πρόληψης των επιπλοκών τους με περισσότερες μελέτες που να περιλαμβάνουν μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Ίσως η συγχορήγηση ανταγωνιστών της αντλίας πρωτονίων να συνεισφέρει προς την κατεύθυνση αυτή.

Περιορισμοί της μελέτης

- Πρόκειται για αναδρομική μελέτη και τα δεδομένα ελήφθησαν από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών όπου πολύτιμες πληροφορίες μπορεί να έλειπαν.
- Συμπεριελήφθησαν μόνο οι ασθενείς που εξετάστηκαν στην Πανεπιστημιακή Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου της Λάρισας.
- Καθώς δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία από το ιστορικό δεν κατέστη δυνατό να μελετηθεί ο ρόλος του καπνίσματος και της λήψης αλκοόλ.
- Επίσης δεν ελέγχθηκε ο πιθανός ρόλος των συνοδών νοσημάτων στην έκβαση των ασθενών με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού.

Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

- Για να εξετασθεί ενδελεχώς ο ρόλος της αντιθρομβωτικής αγωγής στην οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού, στο μέλλον, χρήσιμο θα ήταν να διενεργηθεί μια προοπτική μελέτη για αυτούς τους ασθενείς.
- Προκειμένου δε να συμπεριληφθεί το σύνολο των ασθενών με οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού που εξετάζονται στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας, σε μια καινούρια μελέτη θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη Γαστρεντερολογική Κλινική του ΕΣΥ.
- Ο πιθανός ρόλος των έξεων, όπως κάπνισμα και λήψη αλκοόλ, καθώς και των σοβαρών συνοδών νοσημάτων θα ήταν φρόνιμο να διερευνηθεί λεπτομερέστερα.
- Η εισαγωγή νέων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και οι επιπλοκές από το γαστρεντερικό που αυτά προκαλούν αποτελούν ένα ενδιαφέρον πεδίο μελλοντικής έρευνας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η οξεία αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Η θνητότητά της παραμένει τα τελευταία χρόνια σταθερή στο 5-10%^[3,20]. Το πεπτικό έλκος συνιστά τη συχνότερη αιτία αιμορραγίας^[11]. Η μεγάλη ηλικία, το άρρεν φύλο^[2,3], η πρόσφατη λήψη ΜΣΑΦ ή/και αντιθρομβωτικών φαρμάκων, καθώς και η παρουσία σοβαρών προβλημάτων υγείας αυξάνουν την επίπτωση της νόσου^[6].

Σκοπός: Να διερευνηθεί ο ρόλος της αντιθρομβωτικής αγωγής στη μη κίρσικης αιτιολογίας αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού αναφορικά με την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας, την τελική έκβαση των ασθενών και τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας.

Υλικά και μέθοδος: Από 1/1/2010-29/4/2011 συμπεριελήφθησαν οι ασθενείς άνω των 16 ετών στους οποίους διαπιστώθηκε ενδοσκοπικά στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας ότι έπασχαν από μη κίρσικης αιτιολογίας αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη έλαβαν μέρος 226 άρρωστοι με μέσο όρο ηλικίας 69.23 ± 16.2 έτη. Η αναλογία ανδρών-γυναικών ήταν 2.14:1 και η συχνότερη διάγνωση ήταν το πεπτικό έλκος (53.6%). Υποτροπή της αιμορραγίας παρατηρήθηκε σε 10.6% των αρρώστων. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για επαναιμορραγία ήταν το άρρεν φύλο (LR:5.44, $P<0.05$), η πρόσφατη αγωγή με κλοπιδογρέλη (LR:3.4, $P<0.05$) και ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων ($PLT<150000/mm^3$) στην εισαγωγή (LR:4.43, $P<0.05$). Σε επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση υπεβλήθησαν έξι ασθενείς (2.7%), ενώ η συνολική θνητότητα υπολογίστηκε στο 4%. Οι άρρωστοι που δεν βρισκόταν υπό αγωγή με αντιθρομβωτικά φάρμακα είχαν χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με εκείνους που έκαναν τελευταία χρήση των φαρμάκων αυτών (LR:6.19, $P=0.01$). Άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για θανατηφόρα έκβαση ήταν η $Hb<10g/dl$ (LR:9.72, $P=0.01$), ο $INR>1.3$ (LR:8.76, $P<0.001$), η $Alb<2.5g/dl$ (LR:8.92, $P<0.001$), οι βυσσινόχροες κενώσεις (LR:4.78, $P=0.006$), η ανάγκη για θεραπευτική

ενδοσκοπική παρέμβαση (LR:9.12, P=0.002) και η επαναιμορραγία (LR:7.8, p<0.001).

Συμπέρασμα: Παρά τον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μη κίρσικης αιτιολογίας αιμορραγία από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα στους ασθενείς που βρίσκονται υπό αντιθρομβωτική αγωγή, η πρόγνωσή τους είναι καλύτερη από εκείνους που δεν λαμβάνουν τέτοια φάρμακα, πιθανόν, επειδή ο παράγοντας που ενοχοποιείται για την αιμορραγία διακόπτεται μετά το αιμορραγικό επεισόδιο πάραυτα.

(3)ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Rockey D. Gastrointestinal bleeding. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds): *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, diagnosis and management*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 211- 248.
- (2) Kapsoritakis A, Ntounas E, Makrigiannis E, *et al.* Acute upper gastrointestinal bleeding in Central Greece: The role of clinical and endoscopic variables in bleeding outcome. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 333-341.
- (3) Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, *et al.* An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12: 1215-1220.
- (4) Estrailian E, Gralnek IM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005; 34: 589-605.
- (5) Gisbert JP, Legido J, Castel I, *et al.* Risk assessment and outpatient management in bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 129-134.
- (6) Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, Gatopoulou AG, Kartalis GN, Nikolopoulou VN. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 1365-1368.
- (7) Leclaire S, Di Fiore F, Merle V *et al.* Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients. Epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39: 321-327.
- (8) Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001; 120: 594-606.
- (9) Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta - analysis. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 787-796.
- (10) Κρικέλης Γ. Φυσική εξέταση και διάγνωση. Πεπτικό σύστημα. Συμπτώματα παθήσεων κοιλιακών οργάνων. 4^η έκδοση, Αθήνα: Γρ. Παρισιάνου, 1989; 483- 4.
- (11) British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut*. 2002; 51(Suppl IV): iv1-iv6.

- (12) Papatheodoridis G, Archimandritis A. Role of Helicobacter pylori eradication in aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs users. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 3811-3816.
- (13) Huang JQ, Sridhar S and Hunt R. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002; 359:14-22.
- (14) Papatheodoridis G, Papadelli D, Cholongitas E, Vassilopoulos D, Mentis A, Hadziyannis S. Effect of Helicobacter pylori infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2004; 116: 601-605.
- (15) Bretagne JF. Risk and prevention of gastrointestinal complications due to low-dose aspirin and other antiplatelet agents. *Rev Prat.* 2008; 58(13): 1434-6, 1439-40.
- (16) Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin-what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 897-908.
- (17) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, *et al.* Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364 (9431): 331-7.
- (18) Yasuda H, Yamada M, Sawada S, *et al.* Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Inter Med.* 2009; 48: 1725-1730.
- (19) Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, *et al.* Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess.* 2007; 11(51): iii-iv, 1-164.
- (20) Marmo R, Koch M, Cipolletta L, *et al.* Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(7): 1639-47; quiz 1648.
- (21) Imperiale T, Dominitz J, Provenzale D, *et al.* Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1291-1296.
- (22) Ferguson CB, Mitchell RM. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ulster Med J.* 2006; 75:32-9.

- (23) Lanas A, Bajador E, Serrano P, *et al.* Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2000; 343 (12): 834-839.
- (24) Schoenberg MH. Surgical therapy for peptic ulcer and nonvariceal bleeding. *Arch Surg.* 2001; 386: 98-103.
- (25) Chan FK, Ching JY, Hung LC, *et al.* Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005; 352(3): 238-44.
- (26) Scheiman JM. Strategies to reduce the GI risks of antiplatelet therapy. *Rev Cardiovasc Med.* 2005; 6 (Suppl 4): S23-31.
- (27) Whiteman T, Hassouna HI. Hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14: 355-377.
- (28) Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003; 17: 313-341.
- (29) Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337(10): 688-698.
- (30) Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, *et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005; 165(10): 1095-106.
- (31) Shehab N, Sperling L, Kegler S, Budnitz D. National estimates of emergency department visits for haemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. *Arch Intern Med.* 2010;170(21):1926-1933.
- (32) Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl): 204S-233S.
- (33) Γαλανοπούλου-Κούβαρη Π, Λιάπη Χ. Φαρμακολογία. Φάρμακα και αίμα. Διαταραχές της αιμόστασης. Αθήνα: Πασχαλίδης, 2000; 203-211.
- (34) Γαλανοπούλου-Κούβαρη Π, Λιάπη Χ. Φαρμακολογία. Φάρμακα και καρδιαγγειακό σύστημα. Στηθάγχη. Αθήνα: Πασχαλίδης, 2000; 163-169.
- (35) De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane*

- (36) Savi P, Zacharyus JL, Delesque-Touchard N, *et al.* The active metabolite of Clopidogrel disrupts P2Y₁₂ receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 2006; 103(29): 11069-11074.
- (37) "FDA Announces New Boxed Warning on Plavix: Alerts patients, health care professionals to potential for reduced effectiveness". Food and Drug Administration (United States). March 12, 2010.
- (38) <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm204253.htm>. (accessed on September 15, 2012)
- (39) "FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug". Drug Safety and Availability. Food and Drug Administration (United States). March 12, 2010. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>. (accessed on September 15, 2012).
- (40) Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360(4): 354-62.
- (41) Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl. J Med* 2009; 360(4): 363-75.
- (42) Collet J, Hulot JS, Pena A, *et al.* Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet.* 2009; 373(9660): 309-17.
- (43) Roberts J, Wells G, Le May M, *et al.* Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2012; 379(9827): 1705-1711.
- (44) Schafer AI, Ali NM, Levine GN. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001; 2099-2129.
- (45) Julian D G, Chamberlain D A, Pocock S J. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the

- AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ*. 1996; 313(7070): 1429-1431.
- (46) Krumholz H, Radford M, Ellerbeck E, *et al.* Aspirin in the treatment of acute myocardial infarction in elderly medicare beneficiaries: Patterns of use and outcomes. *Circulation*. 1995; 92(10): 2841-2847.
- (47) Rothwell P, Price J, Fowkes F G, *et al.* Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: Analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012; 37(9826): 1602-1612.
- (48) Rothwell P, Wilson M, Price J, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: A study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012; 379(9826): 1591-1601.
- (49) Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: A systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncology*. 2012; 13(5): 518-527.
- (50) Paterson J, Baxter G, Dreyer J, Halket J, Flynn R, Lawrence J. Salicylic Acid sans Aspirin in Animals and Man: Persistence in Fasting and Biosynthesis from Benzoic Acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008; 56 (24): 11648-11652.
- (51) Sneader W. The discovery of aspirin: A reappraisal. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2000; 321(7276): 1591–1594.
- (52) Douthwaite AH, Lintott GA. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on stomach. *Lancet*. 1938; ii 1222-1225.
- (53) Vane J R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature - New Biology*. 1971; 231(25): 232-5.
- (54) Hawkey CJ, Wight NJ. *Clinician's Manual on NSAIDs and Gastrointestinal Complications*. 2nd ed. London: Science Press Ltd, 2006; 1-20.
- (55) Tohgi H, Konno S, Tamura K, Kimura B, Kawano K. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A₂ and prostacyclin. *Stroke* 1992; 23(10): 1400-1403.
- (56) Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. *CAPRIE*

- Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf.* 1999; 21 (4): 325-35.
- (57) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348 (9038): 1329-39.
- (58) Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *Journal of the American Medical Association.* 2009; 301(9): 937- 44.
- (59) Stockl KM, Le L, Zakharyan A, *et al.* Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med.* 2010; 170(8): 704-710.
- (60) Wathion Noël. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors.
- (61) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500014409.pdf. (accessed on 31 March 2012).
- (62) Hughes, Sue. "EMEA issues warning on possible clopidogrel-PPI interaction, but is there really a problem?"
- (63) <http://www.theheart.org/article/980779.do>. (accessed on 31 March 2012).
- (64) Abraham N, Hlatky M, Antman E. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 56 (24): 2051–2066.
- (65) Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002; 99(21): 13926-31.
- (66) Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature.* 1994; 367(6460): 243-9.
- (67) Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, *et al.* Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature.* 1996; 384(6610): 644-8.

- (68) Martínez-González J, Badimon L. Mechanisms underlying the cardiovascular effects of COX-inhibition: benefits and risks. *Curr Pharm Des.* 2007; 13(22): 2215-27.
- (69) Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50(5): 470-9.
- (70) Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet.* 1996; 348(9039): 1413-6.
- (71) Chiu PW, Ng EK. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009; 38(2): 215-30.
- (72) Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, *et al.* Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 914-920.
- (73) Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(1): 163-73.
- (74) Liberopoulos EN, Elisaf MS, Tselepis AD, *et al.* Upper gastrointestinal haemorrhage complicating antiplatelet treatment with aspirin and/or clopidogrel: where we are now? *Platelets.* 2006;17(1):1-6.
- (75) Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22(2): 209-24.
- (76) Wilcox CM, Clark WS. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with outcome in upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 985-989.
- (77) Camellini L, Merighi A, Pagnini C, *et al.* Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2004; 36: 271-277.