

Pregled hospitaliziranih bolnikov zaradi akutne krvavitve iz zgornjih prebavil v letu 2014 na KO za gastroenterologijo v Ljubljani

Retrospective analysis of patients with upper gastrointestinal bleeding at Department of gastroenterology, Ljubljana, in 2014

Jan Drnovšek*, Samo Plut, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; 1: 12–25

Ključne besede: *krvavitve iz zgornjih prebavil, varikozne, nevarikozne, H.pylori, NSAR*

Key words: *upper gastrointestinal bleeding, variceal, non-variceal, H.pylori, NSAR*

IZVLEČEK

Krvavitve iz zgornjih prebavil so definirane kot krvavitve iz zgornje prebavne cevi vse do Treitzovega ligamenta. Predstavljajo velik delež nujnih gastroenteroloških stanj. Pomembno vplivajo na umrljivost in pomenijo veliko obremenitev za zdravstveni sistem. Krvavitve lahko glede na izgubo krvi razdelimo na prikrite, manjše ali življenje ogrožujoče. Razdelimo jih na varikozne in ne-varikozne. K slednjih prištevamo gastroduodenalne razjede, ki so najpogostejši vzrok krvavitve iz zgornjih prebavil in so pogosto posledica okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in jemanja nesteroidnih antirevmatikov. V diagnostičnem postopku ima osrednjo vlogo endoskopski poseg, ki omogoča hitro postavitev diagnoze in hkrati nudi tudi možnost terapevtskega ukrepanja. V sledečem prispevku smo analizirali vse

ABSTRACT

Upper gastrointestinal bleeding is defined as bleeding proximal to ligament of Treitz. The classification of upper gastrointestinal bleeding can be based on the amount of blood lost into mild, moderate and severe. It is one of the most common emergencies in gastroenterology, related with significant mortality and represents a big financial burden for health system. They are divided into non-variceal and variceal bleeding. Risk stratification is based on clinical assessment and endoscopic findings. Peptic ulcers, which are primarily due to *Helicobacter pylori* infection or the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs, occur in the stomach or duodenum and are the most frequent cause of upper gastrointestinal bleeding. Early upper endoscopy is recommended in most patients because it confirms the diagnosis and allows

*Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan_drnovsek@yahoo.de

bolnike, ki so bili v letu 2014 hospitalizirani na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani zaradi akutne krvavitve iz zgornjih prebavil.

targeted endoscopic treatment. The following article analyses the patients who were admitted due to upper gastrointestinal bleeding to Gastroenterology department at University clinical center in Ljubljana in 2014.

UVOD

Krvavitve iz zgornjih prebavil zajemajo pomemben delež akutnih gastroenteroloških stanj in pomenijo veliko obremenitev za zdravstveni sistem. Krvavitev iz zgornje prebavne cevi je definirana kot krvavitev iz prebavne cevi od požiralnika do dvanajstnika nad Treitzovim ligamentom.

Incidenca se razlikuje glede na svetovno regijo. V Združenem Kraljestvu je ta ocenjena na 84–172/100.000 prebivalcev in je vzrok za približno 25.000 hospitalizacij na leto (1). V ZDA je incidenca krvavitev 82–96/100.000 prebivalcev, a so akutne krvavitve kljub upadu incidence glede na prejšnja leta odgovorne za 300.000 hospitalizacij na leto (2, 3). So dvakrat pogostejše pri moških kot pri ženskah, incidenca narašča s starostjo (4, 5). Umrljivost je v svetovnem merilu ocenjena na 3–11 % (6). Slabšo prognozo imajo starejši, polimorbidni bolniki (6, 7). Umrljivost, ki je posledica neuspešnega zdravljenja in posledičnega hemoragičnega šoka je v ZDA 2 % (6, 7), pri nas pa ocenjena na manj kot 1 %.

Krvavitve lahko glede na količino izgubljene krvi delimo na prikrita, ki so dokazljive z testom na prikrito krvavitev (test po Guaiacu), manjše ali življenjsko ogrožajoče. Krvavitve iz zgornjih prebavil razdelimo na varikoze in nevarikoze (Tabela 1). Vzrok varikoznih krvavitev so krvavitve iz varic požiralnika in želodca. K nevarikoznim krvavitvam prištevamo ulkusne in erozivne lezije, žilne malformacije, travmatske in iatrogene vzroke ter tumorje. Najpogostejši vzroki krvavitve iz zgornjih prebavil so (Tabela 1) gastroduodenalna ulkusna bolezen (20–67 %), ezofagogastrične varice (4–20 %) in erozivni ezofagitis (3–12 %).

Klinična slika je odvisna od jakosti krvavitve in lokacije izvora. Kaže se s sledečimi manifestacijami. *Hematemeza* je bruhanje sveže krvi, lahko z videzom kavne vsebine. *Melena* je črno, mazavo blato, z značilnim vonjem. *Hematohezija* je prisotnost sveže krvi v stolici. Prikrito krvavitev lahko dokažemo s testi na prikrito krvavitev (angl. Feccal occult blood test), s hitrim hematestom, pogosto pa je ugotovljena laboratorijsko kot mikrocitna sideropenična anemija.

Tabela 1. Najpogostejši vzroki krvavitve iz zgornjih prebavil

Vzrok	Incidenca (%)	Mehanizem nastanka
Peptična razjeda	20–67	Erozija želodčne ali duodenalne sluznice
Varice	4–20	Portalna hipertenzija in dilatacija kolateralnega krvnega obtoka
Erozivni ezofagitis	3–12	Vnetne bolezni
Mallory-Weiss	4–12	Raztrganina sluznice požiralnika zaradi obilnega bruhanja
Neoplazme	2–8	Krvavitev iz neoplazme
Žilne malformacije	2–8	Vaskularne malformacije
Idiopatski, neznani vzroki	3–19	

Sum na gastrointestinalno krvavitev postavimo z usmerjeno anamnezo, kliničnim pregledom (vključno z digitorektalnim pregledom) in laboratorijskimi preiskavami (vključno z parametri koagulacije). V diagnostičnem postopku ima osrednjo vlogo endoskopski poseg, ki nam omogoča hitro in zanesljivo postavitev diagnoze in hkrati nudi možnost terapevtskega ukrepanja. Urgentna endoskopija se na osnovi ogroženosti bolnika svetuje v roku 24 ur (pri varikozni krvavitvi v roku 12h) in se opravi po hemodinamski stabilizaciji bolnika. V približno 10 % so najdbe pri EGDS nediyagnostične (17). V kolikor krvavitve ni mogoče obvladati endoskopsko je smiselno opraviti CT angiografijo, ki pokaže krvavitve z izgubo krvi vsaj 0,5 ml/min. Hkrati omogoča embolizacijo žile v povirju krvavitve. Kiruško zdravljenje je nujno v primeru življensko-ogrožujočih in endoskopsko ali radiološko neobvladljivih krvavitev, a je povezano z veliko umrljivostjo in številnimi perioperativnimi zapleti.

Jemanje antiagregacijskih in antikoagulantnih zdravil je znan dejavnik tveganja za krvavitve iz prebavil. Gre za pogosto predpisovana zdravila, saj so v Sloveniji štiri odstotki prebivalcev zdravljeni z acetilsalicilno kislino, druga antiagregacijska zdravila pa prejema odstotek populacije (11,12). Glede na mehanizem delovanja delimo oralna antiagregacijska zdravila na inhibitorje ciklooksigenaze (acetilsalicilna kislina - ASK), inhibitorje fosfodiesteraze (dipiridamol) in zaviralce ADP receptorja P2Y12 (tiklopidin, klopidogrel.). Antiagregacijske učinkovine zvišujejo tveganje za vse vrste krvavitev in so vzrok 14,5 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil. Tveganje za krvavitve iz prebavil je pri bolnikih, ki prejema ASK dvakrat večje kot pri bolnikih brez ASK in tudi večje kot pri bolnikih s klopidogrelom. Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje v primerjavi z ASK poveča tveganje za krvavitve iz prebavil za dva do trikrat (13).

Oralna antikoagulantna zdravila lahko po mehanizmu delovanja delimo na antagonist vitamina K (varfarin) in direktne oralne antikoagulate (dabigatran - zaviralec trombina, rivaroksaban in apiksaban

- zaviralca faktorja Xa). Glede na mehanizem delovanja ta zdravila zvišujejo tveganje za vse vrste krvavitev. Iz prebavil vsako leto zakrvavi 2 % bolnikov, ki so zdravljeni z oralnimi antikoagulantimi zdravili (14). Tveganje za krvavitve iz prebavil je pri zdravljenju z novimi antikoagulantimi zdravili v primerjavi z varfarinom 1,45-krat višje (15).

Pomembne neželjene stranke učinke na prebavila imajo tudi nesteroidni antirevmatiki (NSAR). Tuje metaanalize ugotavljajo pojavnost krvavitev iz zgornjih prebavil ob NSAR med 2,7 do 33,9 %. Bolniki, ki prejema NSAR, imajo štirikrat večje tveganje za nastanek peptične razjede želodca in dvanajstnika. Tveganje se poveča s sočasnim jemanjem acetilsalicilne kisline (ASK), višjem odmerku NSAR ter pri bolnikih z drugimi nevarnostnimi dejavniki, npr. okužbo z *Helicobacter pylori* (6).

Posebno pozornost namenjamo starejšim bolnikom, ki jemljejo nesteroidne antirevmatike, salicilate, antiagregacijska in antikoagulantna zdravila, saj je njihova uporaba povezana z večjim tveganjem za krvavitve.

Evropske smernice (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) svetujejo uporabo Glasgow-Blatchford-ovega Score (GBS) točkovnika za oceno potrebe po ukrepih kot so nujni endoskopski pregled, transfuzija ali operativno zdravljenje. Bolniki z nizkim tveganjem (0 točk) namreč ne potrebujejo hospitalizacije ali urgentne gastroskopije.

METODE

Pregledali smo dokumentacijo bolnikov, ki so bili od 1. 1. 2014 do 31. 12. 2014 hospitalizirani na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOGE) Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) v Ljubljani zaradi krvavitve iz zgornjih prebavil. Zbrane podatke smo analizirali glede na starost, spol in pridružene bolezni. Spremljali smo, ali so pacienti prejeli antiagregacijsko in antikoagulantno zdravljenje, kortikosteroide, nesteroidne antirevmatike ali selektivne inhibitorje ponovnega privzema sero-

tonina (SSIR). Kot zanesljive podatke smo tolmačili eksplicitno negativno anamnezo, zanesljivo anamnezo redne terapije iz dokumentacije ter seznam redne terapije pri pacientih, ki so bili napoteni iz negovalnih ustanov ali premeščeni iz drugih bolnišničnih oddelkov, sicer smo pridobljene podatke tolmačili kot nepopolne. V luči kriterijev za oceno potrebe po urgentnem endoskopskem posegu in transfuzije pri pacientu s krvavitvijo iz zgornjih prebavil smo retrospektivno v medicinski dokumentaciji bolnikov iskali znake šoka pred endoskopijo (hipotenzija, tahikardija in kolaps) ter beležili vrednosti hemoglobina in sečnine pred posegom.

Dodatno smo paciente razvrstili glede na klinično sliko, vrsto lezije, njihovo število in lokacijo ter vrsto endoskopskega zdravljenja. Primerjali smo rezultate hitrih ureaznih testov za določitev bakterije *H.pylori* s histološkimi izvidi in serologijo na *H. pylori*. Intenzivnost akutne krvavitve smo posredno ovrednotili glede na potrebo po transfuziji. Analizirali smo, pri koliko pacientih je prišlo do recidivne krvavitve in v kolikem času po prvi endoskopski intervenciji. Beležili smo še povprečno trajanje hospitalizacije, premestitve na kirurške oddelke oziroma oddelke intenzivne terapije ter umrljivost.

REZULTATI

V letu 2014 je bilo na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo, UKC Ljubljana zaradi krvavitve iz zgornjih prebavil hospitaliziranih 310 bolnikov, kar je predstavljalo 11,4 % vseh hospitalizacij. Izmed njih je bilo 201 moških (65 %) in 109 žensk (35 %).

Povprečna starost bolnikov je bila $67 \pm 15,7$ let. Najstarejši pacient je bil star 99 let, najmlajši pa 20 let. Glede na skupno število prebivalcev v osrednje-slovenski regiji, ki jih oskrbuje UKC Ljubljana, ocenjujemo incidenco hospitaliziranih bolnikov zaradi krvavitve iz zgornjih prebavil na 57,7 na 100.000 prebivalcev.

Dejavniki tveganja za krvavitev iz zgornjih prebavil

Ugotovili smo, da je 5 bolnikov (2 %) bilo zdravljeno s kortikosteroidi. 54 bolnikov (17 %) je jemalo nesteroidne antirevmatike. 103 pacienti (33,2 %) je prejelo antiagregacijsko zdravljenje. Izmed bolnikov z antiagregacijskim zdravljenjem je 89 bolnikov (86 %) prejelo le acetilsalicilno kislino (ASK), 14 bolnikov (13 %) pa ASK v kombinaciji z drugimi antiagregacijskimi zdravili (predvsem s klopidogrelom, prasugrelom, redkeje tikagrelorjem). Najpogostejši indikaciji za uporabo acetilsalicilne kisline sta bili primarna preventiva asimptomatske aterosklerotične bolezni ali antiagregacijska monoterapija več kot leto dni po vstavitvi koronarne žilne opornice. Najpogostejša indikacija za kombinirano antiagregacijsko terapijo je bila vstavljena s citostatikom prevlečena koronarna žilna opornica, vstavljena v manj kot letu dni pred krvavitvijo.

Antikoagulantna zdravila smo razdelili na antagoniste vitamina K (varfarin), nizkomolekularni heparin in skupino novih peroralnih antikoagulantnih zdravil (NOAK). Antikoagulantno terapijo je prejelo 50 bolnikov, od teh pa 40 bolnikov varfarin, 4 bolniki zaščitni odmerek nizkomolekularnega heparina in 6 bolnikov nova antikoagulantna zdravila (NOAK).

Obravnavali smo tudi 2 pacienta, ki sta prejela terapevtski odmerek nizkomolekularnega heparina. Šlo za starejši pacientki, prva z akutnim koronarnim sindromom in druga s pljučno embolijo. Skupaj predstavljata 1 % vseh pacientov, ki smo jih obravnavali zaradi krvavitve iz zgornjih prebavil.

Pri 65 bolnikih (21 %) smo ugotavljali sindrom odvisnosti od alkohola. Podatke smo pridobili direktno iz anamneze ali posredno preko kliničnega stanja, do katerega je zloraba alkohola privedla, npr. etilčna jetrna ciroza. V tej skupini pacientov je bila najpogostejša varikozna krvavitev, krvavitev zaradi portalne hipertenzivne gastropatije, v posameznih primerih pa krvavitev iz antralnih gastričnih venektazij. Bolniki z anam-

nezo zlorabe alkohola so v naši skupini krvaveli iz ulkusov želodca ali dvanajstnika v 11,1 %.

Izmed obravnavnih pacientov je bilo 58 pacientov (19 %) kadilcev, v manjšem deležu ali pri 16 pacientih (5 %) podatka nismo imeli, ostali so bili nekadilci.

Pridružene bolezni

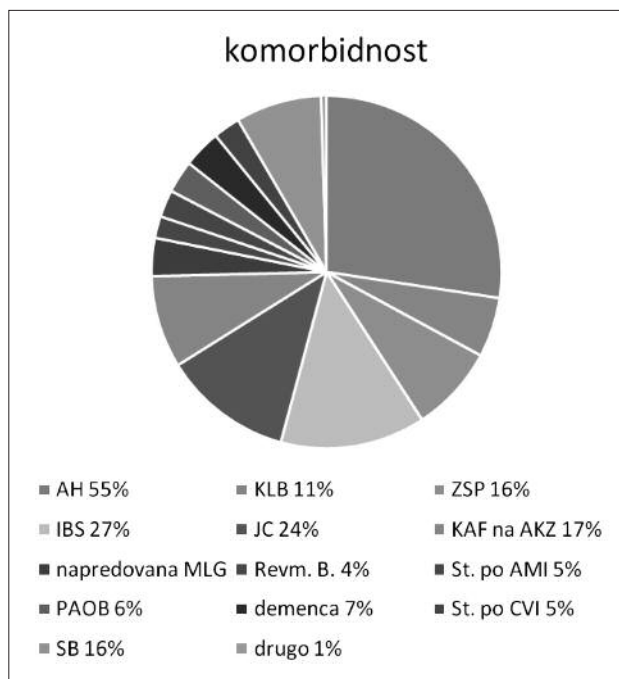
258 pacientov ali 83 % vseh, ki so bili hospitalizirani zaradi akutne krvavitve iz zgornjih prebavil, so imeli vsaj eno pridruženo bolezen, le 52 pacientov (17 % vseh), je bilo brez pridruženih bolezni. Arterijsko hipertenzijo je imelo 170 ali 55 % vseh pacientov, kronično ledvično bolezen 34 (11 %), srčno popuščanje je imelo 51 (16 %), ishemično bolezen srca pa 83 pacientov (27 %).

74 pacientov ali 24 % pacientov je imelo jetrno cirozo, od teh je bilo 61 etilične etiologije, 5 pacientov je imelo kriptogeno jetrno cirozo, pri 2 pacientih je šlo za kombinirano etilično in posthepatitično jetrno cirozo, pri 3 pacientih za izključno posthepatitično jetrno cirozo in pri 3 pacientih za primarno biliarno cirozo.

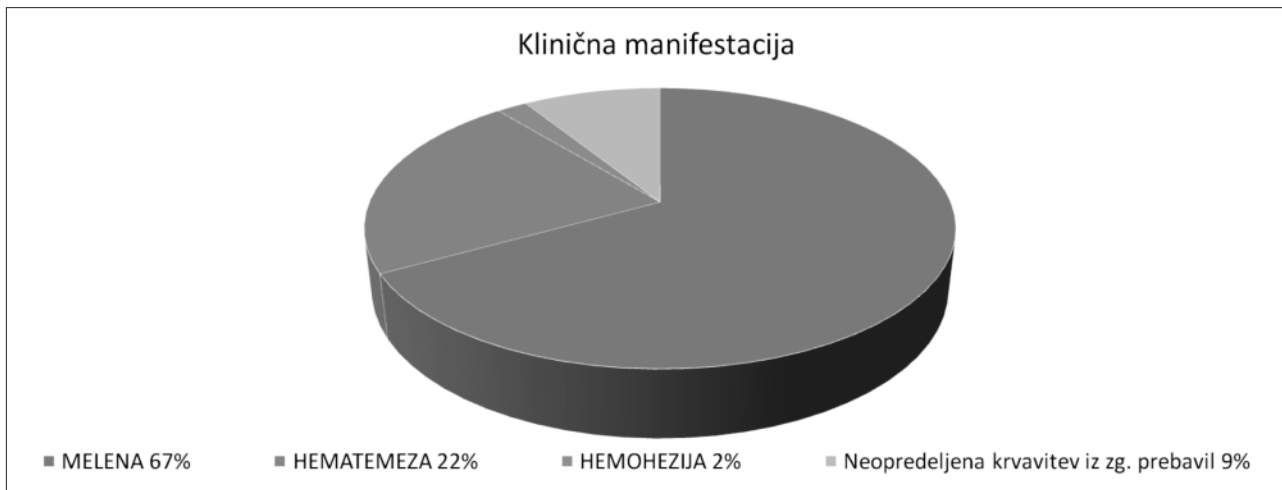
54 pacientov (17 %) je imelo kronično atrijsko fibrilacijo na antikoagulantnem zdravljenju, 22 pacientov (7 %) je imelo napredovano maligno bolezen. Pri 12 pacientih (4 %) smo beležili revmatološko bolezen, 15

pacientov (5 %) je prebolelo akutni miokardni infarkt v preteklosti. 20 pacientov (6 %) je imelo periferno arterijsko obstruktivno bolezen, 23 pacientov (7 %) je imelo napredovano demenco, 17 pacientov (5 %) je bilo po cerebrovaskularnem inzultu v preteklosti.

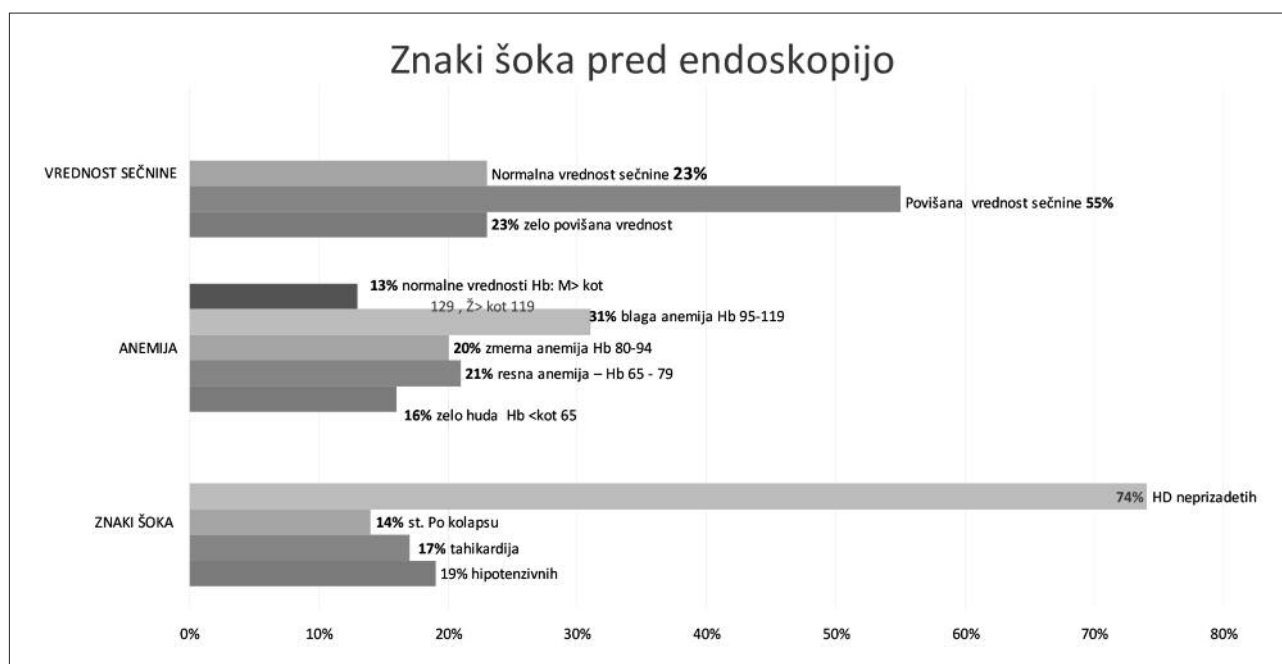
Sladkorna bolezen je bila prisotna pri 51 pacientih, kar predstavlja 16 %. 2 pacienta sta imela levkemijo in 1 pacient znan limfom (Slika 1).



Slika 1. Pridružene bolezni bolnikov, ki so bili zaradi akutne krvavitve iz zgornjih prebavil hospitalizirani na KOGE v letu 2014



Slika 2. Klinična manifestacija akutne krvavitve iz zgornjih prebavil



Slika 3. Znaki šoka ob sprejemu, pred endoskopskim zdravljenjem

Klinična manifestacija

207 pacientov ali 67 % vseh, ki so bili v letu 2014 hospitalizirani zaradi krvavitve iz zgornjih prebavil, je imelo klinično sliko melene, 62 pacientov (20 %) je imelo meleno in hematemezo, 70 pacientov (22 %) je imelo hematemezo, 9 le hemohezijo (2 %). 27 bolnikov oziroma 9 % je bilo sprejetih zaradi neopredeljene krvavitve iz zgornjih prebavil.

Znaki šoka pred endoskopijo

Pri pacientih smo retrogradno vrednotili znake šoka in laboratorijske parametre pred endoskopskim posegom. Hipotenzijo smo opredelili kot vrednost sistolnega krvnega tlaka manj od 100 mmHg, tahikardijo več kot 100 utripov na minuto, beležili smo tudi, ali je pacient kolabiral.

Akutno anemijo smo po smernicah Svetovne zdravstvene organizacije opredelili kot blago (vrednost hemoglobina od 95–119 g/l), zmerno (Hb 80–94 g/l), resno (Hb 65–79 g/l) ter zelo hudo (Hb manj kot 65 g/l). Kot normalne vrednosti hemoglobina smo upoštevali vrednosti več kot 129 g/l pri moških in več kot 119 g/l pri ženskah.

Vrednosti sečnine smo vrednotili kot povišane, v kolikor je bila ta med normalno vrednostjo in 18.2 mmol/l, ter kot zelo povišane, v kolikor je bila vrednost sečnine več kot 18.2 mmol/l.

Ob sprejemu v urgentno zdravniško službo, pred tekočinskim zdravljenjem z infuzijami ali transfuzijami, je bilo 19 % pacientov (60) hipotenzivnih, 17 % (52) tahikardnih in 14 % (42) jih je imelo anamnezo kolapsa. Večina pacientov, 230 ali 74 % vseh, je bilo hemodinamsko neprizadetih (Slika 3).

Ugotovili smo, da je 39 pacientov ali 13 % vseh imelo normalne vrednosti hemoglobina pred endoskopijo. Blaga anemija je bila prisotna pri 95 pacientih ali v 31 %, zmerno anemijo je imelo 61 (20 %). Resno anemijo smo ugotavljali pri 64 pacientih (21 %) ter zelo hudo anemijo pri 51 bolnikih (16 %).

Povišane vrednosti sečnine pred endoskopskim posegom smo ugotavljali v 55 % ali pri 172 pacientih. V vzorcu pacientov je imelo 23 % normalne vrednosti sečnine, 23 % pacientov pa zelo povišane vrednosti.

Endoskopske lezije in oblike zdravljenja

Tabela 2 prikazuje incidenco posameznih endoskopskih lezij, ki so bile opredeljene kot izvor akutne krvavitve iz zgornjih prebavil.

V izoliranih primerih smo ugotavljali krvavitev iz ležišča PEG pelode, angiodisplazij distalnega duodenuma, NSAR enteropatijo ter krvavitev iz nekroze požiralnika po ligaturah varic.

Glede na anatomsko lokacijo v zgornjih prebavilih je bil izvor krvavitve v 22 % v požiralniku in v 5 % na ezofagogastričnem stiku. Izvor krvavitve v želodcu smo ugotavljali pri 125 pacientih (40 %), od tega pri 2 % v fundusu, 15 % v korpusu, 4 % na angularni gubi in v 16 % v antrumu. V bulbusu je bil origo krvavitve pri 105 pacientih, oziroma v 34 %.

Pri 205 pacientih (66 %) smo opravili endoskopsko hemostazo. V primeru gastro-duodenalne ulkusne bolezni je bila v 69 % opravljena kombinirana skleroterapija z adrenalinom in polidokanolom, le v 2 primerih je bila hemostaza opravljena zgolj z adrenalinom. Dodatno smo pri 39 pacientih na lezijo postavili mehanski klip.

Pri akutni varikozni krvavitvi smo pri 28 pacientih aplicirali tkivni adherens, pri 15 pacientih pa krvavečo varico ligirali.

Krvaveče angiodisplazije želodca in dvanajstnika smo v vseh primerih koagulirali z argonsko plazmo.

Pri 105 pacientih, v 34 %, endoskopska hemostaza ni bila potrebna.

Tabela 2. Najpogostejši izvori krvavitve iz zgornjih prebavil, opisani pri prvem endoskopskem pregledu

Endoskopska lezija	Število bolnikov (N)	Relativni delež (%)
Ezofagitis	13	4 %
Varice požiralnika	47	15 %
Mallory-Weiss poka	13	4 %
Varice želodca	6	2 %
Ulkus želodca	101	33 %
Ulkus Bulbusa	60	19 %
Akutni erozivni gastritis	15	4 %
Angiodisplazije želodca	13	4 %
Sindrom GAVE	3	
Krvavitev iz biopsijskih mest	3	
Karcinom pankreasa z lok. preraščanjem	2	

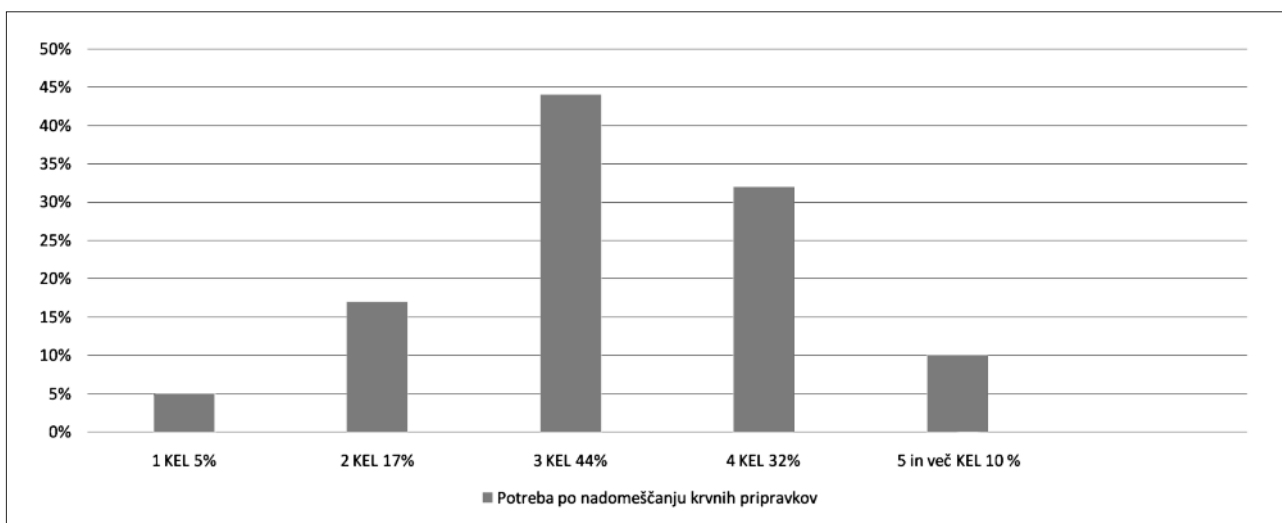
Endoskopska lezija	Število bolnikov (N)	Relativni delež (%)
Ležišče PEG pelode	1	
Akutni erozivni duodenitis	1	0 %
Angiodisplazije dvanajstnika	4	1 %
Portalna hipertenzivna gastropatija	0	0 %
Polip	5	2 %
Malignom	15	5 %
Crohnova bolezen	0	0 %
Dieulafoy ulkus	4	
Ulkus na G_E anastomozi	2	
Ulkus požiralnika	4	
Neopredeljen origo	2	

H. pylori

Hitri ureazni test (HUT) na bakterijo *Helicobacter pylori* (H.p.) je bil odvzet pri eni tretjini vseh bolnikov ob prvem endoskopskem posegu (100 bolnikov, 32 %) oziroma pri 52 % bolnikov z ulkusno boleznijo želodca ali dvanajstnika. V tej skupini smo s HUT smo potrdili prisotnost bakterije pri 64 %. Pri 36 % bolnikov je bil odvzet HUT negativen. Dodatno smo izpeljali serološko diagnostiko okužbe s HP pri 36 bolnikih. Negativen hitri ureazni test (HUT) smo potrdili z negativno serologijo pri 6 bolnikih. Pri treh bolnikih je bil HUT negativen, serologija pa pozitivna. V 27 primerih, kjer HUT ni bil odvzet, ker je pacient že prejemal zaviralec protonske črpalke pred posegom, je odvzeta je bila zgolj serologija na H. pylori., ki je bila pozitivna v pri 9 bolnikih in negativna pri 18 bolnikih.

Potreba po nadomeščanju krvnih pripravkov

179 pacientov (58 %) je v času hospitalizacije zaradi posthemoragične anemije potrebovalo transfuzijo (Slika 4). Izmed njih je eno enoto koncentriranih eritrocitov (KE) potrebovalo 5 % bolnikov, 2 enoti KE 17 % bolnikov. Največ, 44 % bolnikov, je prejelo 3 enote KEL. 4 enote transfuzije je prejelo 32 % pacientov, 10 % vseh ali 32 bolnikov pa je potrebovalo 5 in več enot transfundirane krvi.



Slika 4. Delež bolnikov, ki so zaradi posthemoragične anemije potrebovali nadomeščanje koncentriranih eritrocitov (KEL)

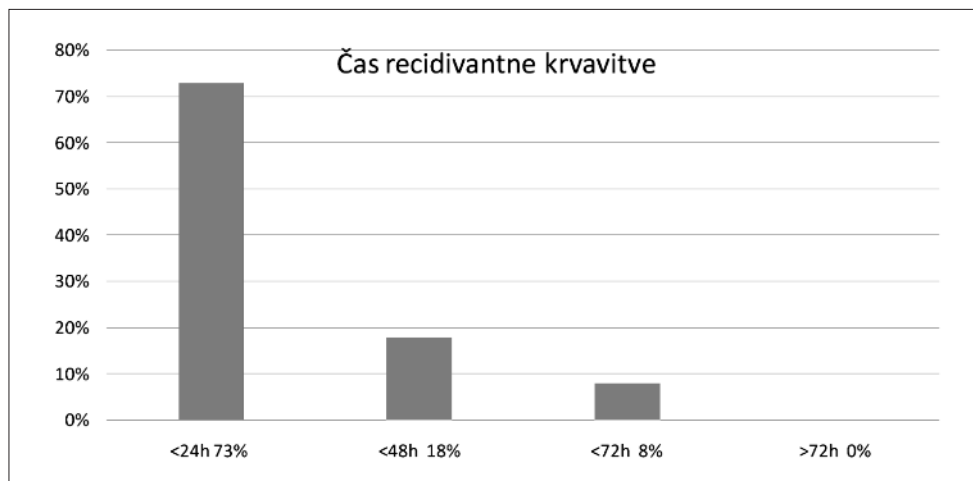
Kontrolni endoskopski pregled

Pri 37 pacientih ali v 12 % je prišlo do ponovne krvavitve v času hospitalizacije (Slika 5). Znotraj 24 ur smo ponovni terapevtski endoskopski poseg opravili pri 27 pacientih, kar predstavlja 73 % delež vseh bolnikov z recidivantno krvavitvijo. V manjšem deležu je prišlo do ponovne krvavitve kasneje, in sicer pri 7 (18 %) pacientih je prišlo do ponovne krvavitve v 48 urah, pri 3 pacientih (8 %) v 72 urah. Kasneje, po 72h pri nobenem bolniku nismo beležili ponovne krvavitve. Pri ostalih pacientih smo predvideli kontrolno gastroskopijo glede na primarno lezijo za spremljanje celjenja lezije. Vsi pacienti z ulkusom želodca so opravili kontrolno gastroskopijo.

Povprečno trajanje hospitalizacije, premestitve, umrljivost

Povprečno trajanje hospitalizacije naših bolnikov z nevarikozno krvavitvijo je bilo 7,6 dni, pri bolnikih z varikozno krvavitvijo pa 9,3 dni.

26 pacientov oziroma 8 % obravnavanih smo za nadaljnjo bolnišnično obravnavo premestili v druge hospitalne enote. Na oddelek intenzivne interne medicine smo premestili 16 bolnikov in na abdominalno kirurgijo 5 pacientov. Zaradi pridruženih bolezenjskih stanj smo po sanirani krvavitvi



Slika 5. Časovni interval v primeru recidivantne krvavitve od prvega endoskopskega posega

2 bolnika premestili na kardiološki oddelek ter po enega bolnika na torakalno kirurgijo, travmatološki oddelek ter na kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja.

12 bolnikov ali 3,9 % hospitaliziranih bolnikov z akutno krvavitvijo iz zgornjih prebavil je umrlo. Potrebno poudariti, da je bil hemoragičen šok kot neposreden vzrok smrti prisoten samo pri 2 bolnikih (0,6 %), v obeh primerih je šlo za varikozno krvavitev. Pri preostalih 11 bolnikih je bila krvavitev iz zgornjih prebavil endoskopsko ustavljena, vendar je bolnik umrl zaradi poslabšanja osnovne ali pridruženih bolezni.

RAZPRAVA

Pregledali smo medicinsko dokumentacijo 310 bolnikov, ki so bili v letu 2014 hospitalizirani na KO za gastroenterologijo UKC Ljubljana zaradi akutne krvavitve iz zgornjih prebavil.

Če predpostavimo, da UKC Ljubljana oskrbuje osrednjeslovensko regijo, ki po zadnjih podatkih Statističnega urada Republike Slovenije šteje 537.712 prebivalcev, je ocenjena incidenca hospitaliziranih bolnikov zaradi krvavitve iz zgornjih prebavil 57,7 bolnikov na 100.000 prebivalcev. Potrebno je poudariti, da so v retrospektivni raziskavi zajeti samo bolniki, ki so bili hospitalizirani v naši ustanovi zaradi krvavitve, ne pa tudi bolniki,

ki so bili hospitalizirani zaradi druge osnovne bolezni in so zakraveli med obravnavo na drugih kliničnih oddelkih, ter bolniki, ki bili po endoskopskem posegu zdravljeni ambulantno. V kolikor bi všteli tudi bolnike omenjenih dveh skupih, bi bila skupna incidenca bolnikov s krvavitvijo iz

zgornjih prebavil nekoliko višja in s tem primerljiva z letno incidenco v tuji literaturi.

Podobno kot v literaturi je tudi v naši skupini bolnikov krvavitev dvakrat pogostejša pri moških kot pri ženskah. (65 % proti 35 %). Večinoma so to starejši bolniki s povprečno starostjo 67 let, več kot 80 % bolnikov je imelo vsaj eno pridruženo bolezen.

Sočasno jemanje zdravil je znan dejavnik tveganja za krvavitev. Ugotovili smo, da je 17 % bolnikov jemalo nesteroidne antirevmatike. Dobljeni rezultati so primerljivi s tujimi rezultati, ki ugotavljajo pojavnost krvavitev ob NSAR med 2,7 do 33,9 %. Tuje metaanalize so pokazale, da imajo bolniki, ki jemljejo NSAR, štirikrat večje tveganje za nastanek peptične razjede želodca in dvanajstnika. Tveganje se poveča s sočasnim jemanjem acetilsalicilne kisline (ASK) in višjem odmerku ter pri bolnikih z drugimi nevarnostnimi dejavniki.

33,2 % naših bolnikov je prejelo antiagregacijsko zdravljenje. 86 % njih je jemalo le acetilsalicilno kislino, 13 % pa v kombinaciji z drugimi antiagregacijskimi zdravili, predvsem s klopidogrelom, prasugrelom, redkeje pa tikagrelorjem. Dobljene rezultate smo primerjali s tujo literaturo, ki ugotavlja, da so antiagregacijske učinkovine vzrok 14,5 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil. Tveganje za krvavitev iz prebavil je pri bolnikih, ki prejemajo ASK, dva krat večje kot pri bolnikih brez terapije z ASK in tudi večje kot pri bolni-

kih na terapiji s klopidogrelom. Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje v primerjavi z ASK poveča tveganje za krvavitev iz prebavil še za 2- do 3-krat (11). Življenje ogrožujoči zapleti, kot so predrtje stene želodca in dvajstnika, krvavitev iz razjede in zapora prebavne cevi, nastanejo pri 1–4 % bolnikov. Erozijske, razjede dvajstnika in želodca nastanejo pri 30 % bolnikov, vendar so v večini primerov asimptomatske (16).

Tveganje za krvavitev je večje tudi pri uporabi anti-koagulantnega zdravljenja (AKZ) (17). Ugotovili smo, da je skupno 50 bolnikov prejelo AKZ (16,1 %). Izmed njih je 40 bolnikov prejelo antagonist vitamina K, šest bolnikov nova antikoagulantna zdravila (NOAK) in štirje bolniki preventivni odmerek nizkomolekularnega heparina (NMH).

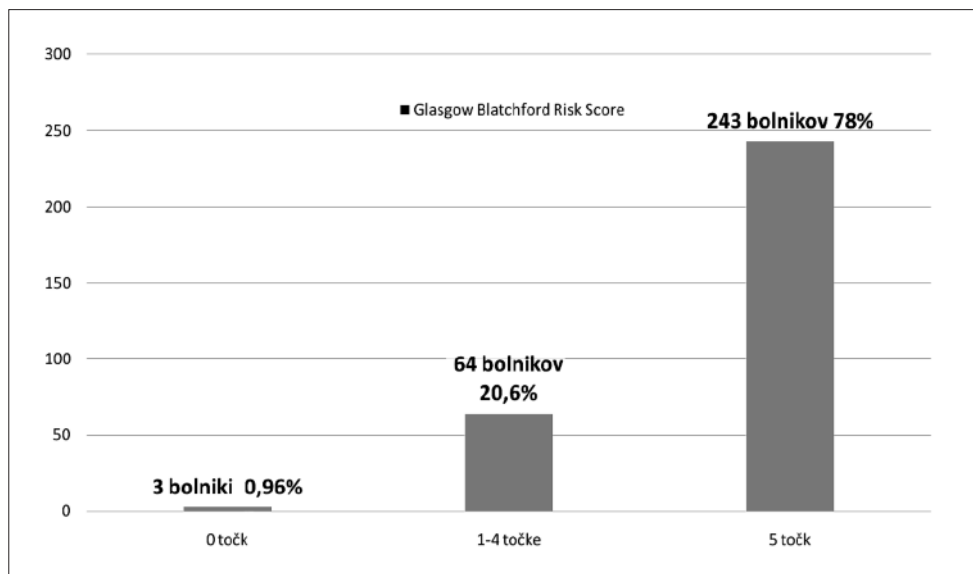
Tri mednarodne študije (ROCKET-AF, ARISTOTLE, RE-LY) so preučevale incidenco krvavitev ob novih peroralnih anti-koagulantih (rivaroksaban, apiksaban in dabigatran) napram varfarinu. (17, 18). Izsledki pravijo, da terapevtski odmerek varfarina poveča tveganje za veliko gastrointestinalno (GIT) krvavitev za približno 3x v primerjavi s placebom (19). Sočasno jemanje acetilsalicilne kisline ali drugega antiagregacijskega zdravila z varfarinom poveča tveganje za GIT krvavitev za 2x v primerjavi z monoterapijo z varfarinom (19). Rivaroksaban in dabigatran, slednji v odmerku 150 mg dvakrat dnevno povečata tveganje za pomembno GIT krvavitev za približno 1,5krat napram terapiji z varfarinom (dabigatran 150mg/12h 1,85 proti 1,36 %/leto, rivaroksaban 2,0v primerjavi 1,24 %/leto - Rocket AF študija). Izsledki raziskave ARISTOTLE ugotavljajo, da apiksaban v standardnem odmerku (5 mg dvakrat dnevno) v primerjavi z varfarinom bistveno ne poveča tveganja za krvavitev, enako velja za dabigatran v odmerku 110 mg dvakrat dnevno (14).

Istovrstno ugotavljajo tudi, da je pri vseh treh skupinah NOAK tveganje za intrakranialno krvavitev manjše kot pri terapiji z varfarinom, dodatno je pri dabigatranu (110 mg dvakrat dnevno) in apiksabanu nižje tudi celokupno tveganje za katerokoli krvavitev v primerjavi z varfarinom (19).

Zgodnja ocena tveganja pri pacientih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil predvidi endoskopski poseg in opredeli druge potrebne ukrepe, predvsem ali je potreben sprejem v bolnišnico, intenzivno zdravljenje ali potreba po transfuziji. Pri tem si lahko pomagamo z različnimi točkovniki (ang. *risk assessment scales*), v klinični praksi se največkrat uporabljata Glasgow Blatchford in Rocall točkovnika. Sistem Rockall temelji na starosti, pridružene bolezni in znakih šoka pred endoskopijo. Blatchford-ovi kriteriji dodatno upoštevajo še klinično manifestacijo, pridružene bolezni in vrednost sečnine ter hemoglobina pred endoskopijo, vendar ne vključujejo starosti pacienta.

Glede na seštevek danih kriterijev, razdeli Glasgow Blatchford-ov točkovnik paciente v tri razrede glede na verjetnost nujnega endoskopskega posega in sprejema v bolnišnico. V prvi skupini so bolniki z 0 točkami. To so bolniki moškega spola z vrednostjo hemoglobina vsaj 129g/l in bolnice z hemoglobinom vsaj 119 g/l, sistolnim krvnim tlakom nad 109 mmHg, srčno frekvenco manjkot 100 na minuto, normalno serumsko sečnino, brez melene, sinkope ali pridružene srčno-žilne ali jetrne bolezni. Pri teh bolnikih je verjetnost, da bodo potrebovali urgentno endoskopsko preiskavo, transfuzijo ali operativni poseg minimalna. Običajno zadošča zgolj ambulantna obravnava. Retrospektivno smo ugotovili, da so bili izmed vseh obravnavanih bolnikov, samo 3 bolniki z 0 točkami glede na Glasgow Blatchford točkovnik in pri njih hospitalizacija ne bi bila potrebna. V drugi skupini so bolniki z seštevkom točk 1 do manj kot 5 glede na dane kriterije. Ti bolniki so bolj ogroženi, verjetno bodo potrebovali urgentni endoskopski poseg, transfuzijo ali celo kirurško zdravljenje. Takih bolnikov je bilo 64 (20,6 %). Verjetnost intervencije ter ogroženost bolnikov dodatno naraste pribolnikih, ki imajo glede na Glasgow Blatchford-ove kriterije 5 točk in več. Takih bolnikov je bilo glede na zbrane podatke 243, (78 %) in predstavljajo večino vseh hospitaliziranih zaradi krvavitve iz zgornjih prebavil v naši ustanovi.

Glede na Glasgow Blatchford točkovnik je bila velika večina bolnikov ustrezno obravnavana, saj smo le pri



Slika 6. delež hospitaliziranih bolnikov glede na seštevek točk po klinično-laboratorijski oceni Glasgow-Blatchford

3/310 oziroma v manj kot odstotku vseh obravnav zabeležili 0 točk, kar po validiranem kriteriju in veljavnih smernicah pomeni, da hospitalizacija ne bi bila potrebna (Slika 6). Večina bolnikov (78 %) je dosegla 5 ali več točk. Če bi upoštevali vse krvavitve, tudi pri tiste, zaradi katerih bolniki niso bili hospitalizirani, bi bil relativni delež hudih krvavitev gotovo manjši.

Najpogostejši izvor krvavitve iz zgornjih prebavil pri naših bolnikih je bil ulkus želodca (33 %), sledi ulkus dvanajstnika (19 %), varice požiralnika (15 %),

literaturi, je bila tudi pri naših bolnikih, najpogostejša klinična manifestacija krvavitve iz zgornjih prebavil, melena, in sicer pri 67 % bolnikov.

Pri bolnikih z ulkusno boleznijo želodca in dvanajstnika (skupno 161 bolnikov, oziroma 52 % vseh hospitaliziranih zaradi akutne krvavitve iz zgornjih prebavil) so prevladovali bolniki z ulkusom želodca. Teh bolnikov je bilo 63 %, bolnikov z ulkusom dvanajstnika pa 37 %. Glede na Forrestovo klasifikacijo (Slika 7) so prevladovale lezije Forrest IIa (34,8 %), sledijo lezije F Ib (25,5 %), F III (16,8 %), F IIc (13 %), F IIb (9,9 %).

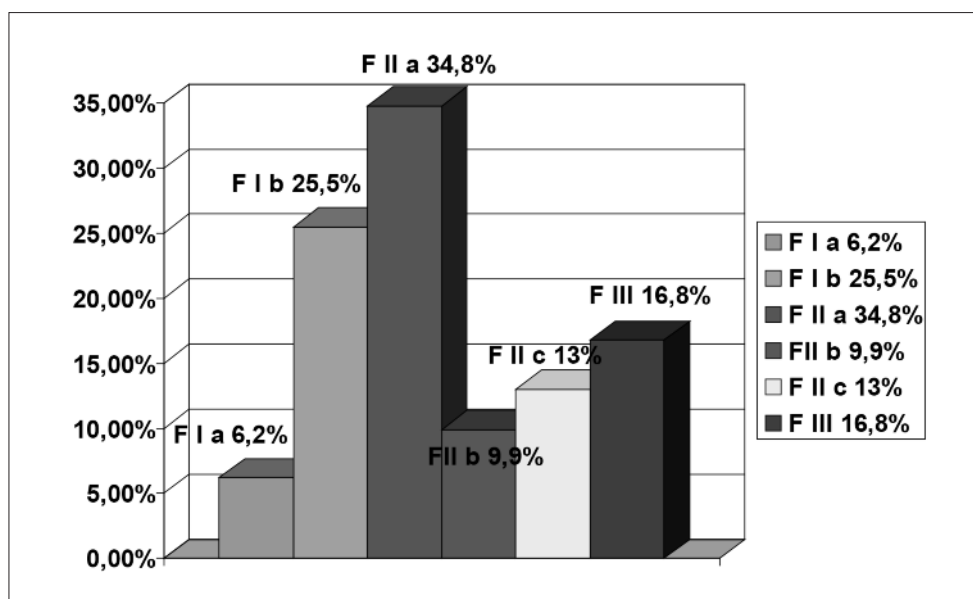
Delež akutnih krvavitev po arterijskem tipu, Forrest Ia je bil najmanjši in sicer 6,2 %.

Rezultati, ki smo jih pridobili, so primerljivi s tujimi raziskavami, ki prav tako ugotavljajo, da so ulkusi želodca pogostejši kot ulkusi dvanajstnika (54,4 % proti 37,1 %) (20). Dodatno ugotavljajo, da je v 52 %

malignom želodca (5 %), v manjšem deležu še erozivni gastritis (4 %) in ezofagitis (4 %).

Pridobljeni podatki so primerljivi s tujimi, ki ugotavljajo, da so gastroduodenalne razjede izvor 20–67 % krvavitev iz zgornjih prebavil, sledijo ezofagealne varice (4–20 %) in erozivni ezofagitis (3–12 %) (6, 8–10).

Podobno kot v tuji



Slika 7. Bolniki z gastroduodenalnim ulkusom - razdelitev glede na Forrestovo klasifikacijo

je šlo za ulkuse s čistim dnom(20). V naših izsledkih prevladujejo bolniki z ulkusi Forrest IIa, vendar smo zajeli samo bolnike, ki so bili zaradi krvavitve hospitalizirani. Če bi upoštevali tudi bolnike z ulkusom želodca ali dvanajstnika, ki so bili v naši ustanovi obravnavani ambulantno in po endoskopski intervenciji odpuščeni domov, bi bil delež ulkusov s čistim dnom verjetno večji.

Naš pristop k akutni krvavitvi iz zgornjih prebavil sledi mednarodnim smernicam ESGE. Te pravijo, da je monoterapija z aplikacijo adrenalina sicer boljša kot zgolj medikamentozno zdravljenje, ostaja pa manj učinkovita napram drugim oblikam hemostaze, tako monoterapiji s termokoagulacijo, injekcijskimi sklerozacijskimi sredstvi, fibrinskim lepilom ali v kombinaciji z mehanskim klipom. Aplikacija adrenalina je tako smiselna v kombinaciji z dodatno drugo obliko endoskopske hemostaze. Ugotovili smo, da smo mednarodna priporočila uporabljali v vsakdanji praksi, kajti praktično pri vseh bolnikih z razjedo želodca ali dvanajstnika, pri katerih je bila indicirana endoskopska hemostaza (69%), je bila opravljena kombinirana skleroterapija, pri 39 bolnikih pa dodatno postavljen mehanski klip. Pri akutni varikozni krvavitvi bi lahko našo prakso izboljšali, saj smo pri 28 pacientih aplicirali tkivni adherens, pri 15 pacientih pa krvavečo varico ligirali. Mednarodna priporočila (Baveno VI) kot primarno obliko endoskopske hemostaze pri krvavitvi iz varic požiralnika priporočajo postavitve ligatur, v kolikor to tehnično ni možno je sprejemljiva tudi skleroterapija z tkivnim adhezivom (npr *N*-butil-cianoakrilat), ki pa je terapija izbora pri krvavitvi iz izoliranih gastričnih varic ali ezofago-gastričnih varic, ki prehajajo preko kardije na veliko krivino želodca (GOV tip 2).

Hitri ureazni test smo opravili le pri polovici pacientov z razjedo želodca ali dvanajstnika. Tuja literatura ugotavlja okužbo s *H. Pylori* pri dveh tretjinah bolnikov z krvavitvijo iz gastroduodenalnega ulkusa (21). Glede na evropske smernice (ESGE 2015) je testiranje na *H. pylori* potrebno pri vseh bolnikih z akutno nevarikozno krvavitvijo iz zgornjih prebavil. Pri vseh bolnikih, kjer v akutni

fazi krvavitve dobimo negativni test na *H. pylori*, je potrebno testiranje ponoviti zaradi možnosti lažno negativnega rezultata. Pri bolnikih, pri katerih smo z enim izmed testov potrdili okužbo z bakterijo in bolnika antibiotično zdravili pa je čez 6–8 tednov po zaključeni terapiji z zaviralcem protonske črpalke smiselno ponoviti neinvazivno testiranje na *H.p.* za oceno uspešnosti eradikacije.

Iz dobljenih rezultatov je razbrati, da smo HUT odvzeli le pri polovici bolnikov z razjedo želodca ali dvanajstnika. S testom smo potrdili okužbo pri 54 bolnikih (64%). Dodatno smo pri 28 bolnikih, pri katerih ni bil odvzet HUT, odvzeli še serologijo na HP, ki je bila pozitivna pri 15 bolnikih (19,5%). Negativni serološki izvid smo prejeli pri dodatnih 14 bolnikih, pri katerih HUT ni bil odvzet ali pa je bil negativen.

Hitrega ureaznega testa smo se ob akutni krvavitvi posluževali v omejenem obsegu.

Razlog za to je morda nezanesljivost testa ob krvavitvi zaradi možnosti lažno negativnega rezultata ob prisotnosti krvi v lumnu želodca ali predhodne terapije z zaviralcem protonske črpalke, vendar pa to ne zmanjšuje pozitivne napovedne vrednosti testa. Morda bi kazalo tu obstoječo prakso izboljšati. Ker smo vse bolnike z ulkusom želodca kontrolno gastrokopirali je upati, da so bili vsaj ob tej kontroli odvzeti ustrezni histološki vzorci za določitev okužbe (poleg ulkusne lezije tudi biopti antruma in korpusa). Večji problem so bolniki z ulkusno boleznijo dvanajstnika, ki po smernicah ne potrebujejo kontrolne gastroskopije in smo lahko okužbo s *H. pylori* spregledali.

Recidivantno krvavitev iz gastroduodenalnega ulkusa smo ugotavljali pri 22 bolnikih (13,7%). Ugotovili smo, da je bilo največ ponovnih krvavitev pri ulkusih, ki so bili glede na Forrest klasifikacijo opredeljeni kot Ib in IIa. Teh bolnikov je bilo v vsaki skupini 7. Recidivantna krvavitev se je v večini primerov pojavila v prvih 24 urah po prvem endoskopskem posegu (9 bolnikov), v redkeje v 48

urah (trije bolniki) ali 72 urah (en bolnik). Kasneje po tretjem dnevu ni zakravel nihče več. Le pri enem bolniku z ulkusom Forrest Ia smo ugotavljali ponovno krvavitev, pravtako le pri enem z F III lezijo. Glede na dobljene izsledke lahko zaključimo, da lezija Forrest Ia ne pomeni večjega tveganja za ponovno krvavitev. Možen vzrok je verjetno optimalno opravljena hemostaza pri prvem endoskopskem posegu oziroma bi morda bolniki z FIb in FIIa potrebovali boljšo hemostazo ob prvem endoskopskem posegu.

Povprečno trajanje hospitalizacije naših bolnikov z nevarikozno krvavitvijo je bilo 7,6 dni, pri bolnikih z varikozno krvavitvijo pa 9,3 dni. Po mednarodnih priporočilih je svetovana hospitalizacija 5 dni po hudi nevarikozni krvavitvi. Glede na naše podatke bi pri akutni nevarikozni krvavitvi pri bolniku brez druge indikacije za hospitalizacijo zadostovala 3 dnevna hospitalizacija, saj po 72 urah po prvem endoskopskem posegu ni ponovno zakravel nihče več. Pomembno je poudariti, da je šlo večinoma za starejše, polimorbidne bolnike, trajanje hospitalizacije pa ni odvisno zgolj od akutne krvavitve, temveč tudi od pridruženih boleznih ali njihovega sočasnega poslabšanja.

“**Second look**” endoskopski poseg je opredeljen kot rutinski kontrolni endoskopski poseg, ki sledi 24 ur po opravljeni endoskopski hemostazi pri akutni nevarikozni krvavitvi iz zgornjih prebavil. Mednarodne smernice (ESGE) rutinske endoskopske kontrole ne priporočajo, razen v primeru kliničnih in laboratorijskih znakov ponovne krvavitve (14).

Rutinsko se kontrolnega endoskopskega posega nismo posluževali, vendar smo rizične paciente in paciente z želodčno razjedo z izjemo nekaj izoliranih primerov, ambulantno endoskopsko spremljali do zacelitve lezije.

Umrljivost

12 bolnikov ali 3,9 % hospitaliziranih bolnikov z akutno krvavitvijo iz zgornjih prebavil je umrlo. Potrebno je poudariti, da je bil hemoragičen šok kot neposreden vzrok smrti prisoten samo pri 2 bolnikih (0,6 %), v obeh primerih je šlo za varikozno krvavitev. Pri preostalih 10 bolnikih je bila krvavitev iz zgornjih prebavil endoskopsko ustavljena, vendar je bolnik umrl zaradi poslabšanja osnovne ali pridruženih bolezni. (18)

Tuje analize ugotavljajo umrljivost zaradi akutne krvavitve iz ezofagealnih varic v 15–20 %. (17). Umrljivost zaradi krvavitve iz gastroduodenalnega ulkusa je ocenjena na 4 do 12 % in se razlikuje glede na regijo v svetu (18). Razlike med spoloma ni. (19). Na umrljivost vplivajo starost, spol, pridružene bolezni (predvsem maligne in srčno-žilne bolezni ter jetrna okvara) in uporaba tveganih ali zaščitnih zdravil (ZPČ, ASK, varfarin). Pomemben dejavnik je ureditev zdravstvenega sistema. Na umrljivost tudi vpliva namreč dostopnost do urgentne zdravniške službe, do prejetja krvnih pripravkov, urgentnega endoskopskega ali operativnega zdravljenja in časovnega intervala do slednjih.

ZAKLJUČEK

Retrospektivno smo analizirali bolnike, ki so bili v letu 2014 hospitalizirani zaradi akutne krvavitve iz zgornjih prebavil. Dobljeni rezultati so v veliki meri primerljivi z izsledki iz tuje literature, vsakdanja praksa pa temelji na priporočilih iz mednarodnih smernic. Ogroženi so predvsem starejši, polimorbidni bolniki. Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* in uporaba nesteroidnih antirevmatikov predstavljata pomemben dejavnik tveganja za krvavitev iz gastroduodenalne razjede. Umrljivost zaradi krvavitve iz zgornjih prebavil je majhna in v večini primerov vzročno povezana z stanjem telesne zmogljivosti ali poslabšanjem pridruženih bolezni ob krvavitvi.

Literatura

1. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut* 2010; 59: 1022–9.
2. Button LA, Roberts SE, Evans PA, Goldacre MJ, Akbari A, Dsilva R, et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: A record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 64–76.
3. Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 136: 376–86
4. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part I: Overall and Upper Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 376–86.
5. Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 568–73.
6. Lau JY, Sung J, Hill C, et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011; 84:102.
7. DeLaney M, Green JC. Emergency Department Evaluation And Management Of Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding. *Emerg Med Pract* 2015; 17: 1–17.
8. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* Elsevier Inc; 2015; 25: 415–28.
9. Loren L, Gastrointestinal Bleeding. In: Longo LD, Fauci SA, Kasper LD, Hauser LS, Jameson LJ, Loscalzo J. *Harrison's Principles Of Internal Medicine.* 18th edition. New York: McGraw Hill Medical; 2012. p. 320 – 323.
10. DeLaney M, Green JC. Emergency Department Evaluation And Management Of Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding. *Emerg Med Pract* 2015; 17: 1–17.
11. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 3–15.
12. Fürst J, Samaluk V. Predpisovanje protivnetnih in protibolečinskih zdravil v Sloveniji. *ZZZS*, 2008.
13. Mc Quaid KR, Laine L. Systematic review and metaanalysis of adverse events of low dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624–38.
14. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol* 2012; 35: 730–7.
15. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013 Jul; 145: 105–112.
16. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206.
17. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J ThrombHaemost* 2015; 13: 2012.
18. Jairath V, Martel M, Logan R, Barkun A. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. 2012; 34: 129–32.
19. Desai J, Kolb J, Weitz J; Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost.* 2013; 110: 205–12.
20. Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA, Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Enestvedt BK1.* 2008; 67:422–9.
21. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38: 2–9.