

Strokovni prispevek/Professional article

KRVAVITVE IZ PREBAVNE CEVI – NEKATERE EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV V OBDOBJU 1994–2003

GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE – SOME EPIDEMIOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF PATIENTS IN THE PERIOD 1994–2003

Pavel Skok¹, Marija Skok², Andreja Ocepek¹, Davorin Čeranič¹

¹ Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

² Zdravstveni dom »dr. A. Drolca«, Ul. Talcev 7, 2000 Maribor

Prispelo 2006-06-07, sprejeto 2006-09-25; ZDRAV VESTN 2006; 75: Supl. II: 55–62

Ključne besede *krvavitve iz prebavne cevi; epidemiologija; peptična razjeda; zapleti; umrljivost*

Izvleček

- Izhodišča** *Krvavitve iz prebavne cevi je čest medicinski problem in pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti. V prospektivni raziskavi ugotoviti vzroke krvavitve iz prebavne cevi in umrljivost teh bolnikov v desetletnem obdobju v Splošni bolnišnici Maribor.*
- Bolniki in metode** *Pri bolnikih, vključenih v raziskavo, smo v obdobju od 1. januarja 1994 do 31. decembra 2003 opravili nujne endoskopske preiskave zgornje prebavne cevi in druge diagnostične postopke za opredelitev vzroka krvavitve iz prebavne cevi.*
- Rezultati** *Pregledali smo 6416 bolnikov: 2452 žensk (38,2 %) in 3964 moških (61,8 %), povprečne starosti 59,3 leta, v razponu od 1–106 let, SD 17,2 leta. Pri 2142 bolnikih (33,4 %) smo ob nujni endoskopski preiskavi zgornje prebavne cevi ugotovili sledove sveže ali pretekle krvavitve. Različne oblike endoskopske hemostaze smo izvršili pri 1486 bolnikih (23,2 %). Zapleti peptične razjede so bili vzrok krvavitve pri 36,4 % preiskovanceh. Med pogostimi vzroki so bile tudi vnetne, hemoragičnoeroziivne spremembe sluznice zgornjih prebavil (16,6 %), refluksna bolezen požiralnika (11,2 %) in raztrgane varice požiralnika (10,7 %). Med redkejšimi vzroki krvavitve iz zgornje prebavne cevi so bili različni tumorji (3,8 %), sindrom Mallory-Weiss (2,9 %), polipaste spremembe (1,4 %) in razjeda Dieulafoy (1,3 %). Pri 13,7 % bolnikov smo vzrok krvavitve ugotovili v debelem črevesu, pri 0,4 % pa v tankem črevesu. Več kot polovica naših bolnikov (53,4 %) je bila starejših od 60 let, 11,4 % pa starejših od 80 let. Skupna smrtnost naših bolnikov je bila 9,9 %, večina med njimi (8,5 %) je bila starejša od 60 let s pridruženimi boleznimi in zapleti med zdravljenjem.*
- Zaključki** *V predstavljenem obdobju so bili zapleti peptične razjede najpogostejši vzrok krvavitve iz prebavne cevi. Krvavitve iz prebavil so pogoste pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi, ki neugodno vplivajo na uspešnost zdravljenja in povečajo smrtnost teh bolnikov.*

Podatki so bili delno predstavljeni na Svetovnem gastroenterološkem kongresu, ki je bil od 10. do 14. 9. 2005 v Montrealu, Kanada. Izvleček je bil objavljen na zgoščenki kongresa: Global Goals in Gastroenterology – Expanding Horizons in the 21st Century.

Data were in part presented at the World Congress of Gastroenterology, which was held from 10.-14. 9. 2005, in Montreal, Canada. Abstract was published on the compact disc of the congress entitled: Global Goals in Gastroenterology – Expanding Horizons in the 21st Century.

Članek je ob 50. obletnici internistične gastroenterologije posvečen spominu na prim. Mirka Drobniča, dr. med., pokojnega predstojnika Oddelka za gastroenterologijo in endoskopijo Splošne bolnišnice Maribor.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Pavel Skok, dr. med., e-mail: pavel.skok@sb-mb.si

Key words *gastrointestinal hemorrhage; epidemiology; peptic ulcer; complications; mortality*

Abstract

Background *Gastrointestinal hemorrhage is a frequent medical problem and a significant cause of morbidity and mortality.*

The aim of this prospective, cohort study, which was carried out at our institution, was to establish the causes of hemorrhage from the digestive tract and mortality during a 10-year period.

Patients and methods

The study includes patients with emergency endoscopy of the upper gastrointestinal tract and other diagnostic procedures of the digestive tract due to gastrointestinal hemorrhage between January 1, 1994 and December 31, 2003.

Results

6416 patients were investigated: 2452 women (38.2 %) and 3964 men (61.8 %). The average age of our patients was 59.3 years (a 1–106 year span, $SD \pm 17.2$). In 2142 patients (33.4 %), endoscopic investigation of the upper digestive tube revealed signs of acute or traces of previous hemorrhage. Different methods of endoscopic hemostasis were carried out in 1486 cases (23.2 %). Sequelae of ulcer disease were the cause of hemorrhage in 36.4 % of investigated patients. Frequent causes of hemorrhage were also inflammatory, hemorrhagically-erosive changes of the gastric and duodenal mucosa (16.6 %), esophageal reflux disease (11.2 %), ruptured esophageal varices (10.7 %). Less frequent causes of hemorrhage from the upper digestive tract were different tumors (3.8 %), Mallory-Weiss tear (2.9 %), polyps (1.4 %) and Dieulafoy lesion (1.3 %). In 13.7 % of patients the cause of hemorrhage was in the large bowel and in 0.4 % in the small intestine. More than half of our patients (53.4 %) were aged over 60, 11.4 % older than 80 years. The total mortality of our patients was 9.9 %, the majority of them (8.5 %), were older than 60 years, with concomitant diseases and complications during treatment.

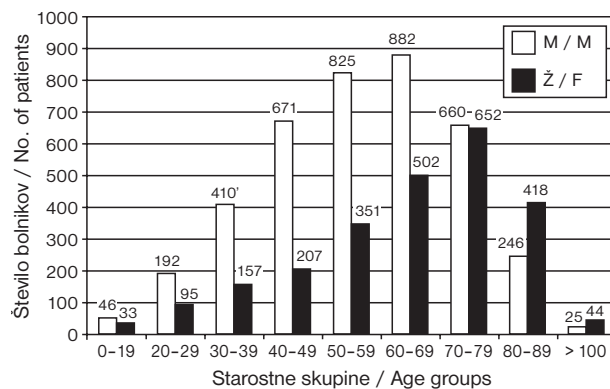
Conclusions

In the observed period, sequelae of ulcer disease were the most significant cause of gastrointestinal hemorrhage. Hemorrhages are frequent in elderly patients who usually have significant medical conditions which increase mortality.

Uvod

Akutne krvavitve iz prebavne cevi sodijo med nujna stanja, s katerimi se često srečujemo v splošni medicini, pri obravnavi bolnikov na terenu ter v gastroenterologiji (1–3). So resen zdravstveni problem in pogost vzrok umrljivosti v svetu in pri nas, še zlasti pri starejših bolnikih (4, 5). Po načinu nastanka krvavitve iz prebavne cevi razdelimo v akutne in kronične, po izvoru v krvavitve iz zgornje ali spodnje prebavne cevi (2, 6). Meja med zgornjim in spodnjim delom prebavne cevi je duodenojejunalni zavoj, Treitzov ligament. Akutne krvavitve iz prebavne cevi se običajno izrazijo z bruhanjem sveže krvi ali kavni usedlini podobne vsebine ter odvajanjem črnega, smolnatega blata, redkeje z odvajanjem sveže krvi.

Epidemiološke raziskave v preteklosti so potrdile, da so akutne krvavitve iz zgornje prebavne cevi pogostejše. Okoli 90 % virov naj bi bilo v tem delu prebavil, okoli 10 % v debelem črevesu, 1–2 % pa med duodenojejunalnim zavojem in ileocekalno zaklopko (2, 6). Med vzroki krvavitev prevladujejo peptične razjede dvanajstnika ali želodca (7–11) (Sl. 1). Pogosti vzroki so tudi vnetne, hemoragičnoerozivne spremembe sluznice, raztrgane varice požiralnika in/ali želodca, Mallory-Weissovo sindrom in tumorji v zgornji prebavni cevi. Med pogostejše vzroke krvavitev iz spodnje prebavne cevi sodijo divertikli, vnetne spremembe čre-



Sl. 1. Razporeditev 6416 preiskovancev po starosti in spolu, obravnavanih v obdobju 1994–2003 zaradi krvavitve iz prebavne cevi (M – moški, Ž – ženske).

Figure 1. Age and gender distribution of patients with gastrointestinal hemorrhage in the period 1994–2003 (M – male, F – female).

vesa, polipi, tumorji in rak črevesa ter angiodisplazije, med redkejšo pa aorto-enterične fistule in Meckelov divertikel (3, 9, 12, 13).

Akutna krvavitve iz prebavne cevi je običajno ogrožajoče stanje, ki zahteva skrbno klinično oceno bolnika, učinkovito simptomatsko zdravljenje in ciljane dia-

gnostične postopke za ugotovitev vzroka krvavitve (11, 14). Z endoskopijo odkrijemo pri večini bolnikov vzrok krvavitve, metoda pa omogoča tudi različne metode hemostaze, oceno ogroženosti za ponovno krvavitev ter olajša klinične odločitve o nadaljnjem zdravljenju (14, 15). Kljub napredku pri celoviti obravnavi teh bolnikov, ki vključuje boljše razumevanje patofizioloških mehanizmov in posledic krvavitve, učinkovitejše farmakološke učinkovine ter zdravljenje v usmerjenih intenzivnih enotah, je umrljivost teh bolnikov še vedno 8–14 %, zlasti zaradi vse večjega deleža starejših bolnikov s pridruženimi boleznimi (11, 13, 16–21). Pri njih običajno zapleti vplivajo na neuspeh zdravljenja, pa naj bo endoskopsko, radiološko ali kirurško.

Namen raziskave

V Splošni bolnišnici Maribor je bila 1. februarja 1993 uvedena nujna endoskopska služba za nudenje učinkovitejšega zdravljenja bolnikov z akutno krvavitvijo iz prebavne cevi.

Namen raziskave je zato bil:

- ugotoviti najpomembnejše epidemiološke značilnosti bolnikov s krvavitvami iz prebavne cevi, ki smo jih obravnavali v desetletnem obdobju v naši ustanovi;
- ugotoviti najpogostejše vzroke krvavitve;
- ugotoviti umrljivost teh bolnikov;
- ugotoviti delež bolnikov, pri katerih endoskopska hemostaza ni bila uspešna in so bili operirani.

Bolniki in metode dela

V prospektivno raziskavo smo vključili vse preiskovance, ki smo jih v obdobju od 1. januarja 1994 do 31. decembra 2003 obravnavali zaradi krvavitve iz prebavil na oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo Splošne bolnišnice Maribor. V ustanovi opravljamo nujne endoskopske preiskave prebavil le na tem oddelku. Obravnavamo tudi otroke. Organizacija dela pa zagotavlja 24-urno prisotnost zdravnika in endoskopske medicinske sestre. Pri vseh preiskovancih smo opravili nujne endoskopske preiskave zgornjih prebavil za ugotovitev izvira krvavitve neposredno po pregledu v nujni internistični ambulanti ali po napotitvi iz drugih oddelkov/ustanov. Pred posegom smo bolnike seznanili z namenom preiskave, svoj pristanek na endoskopski poseg so potrdili s podpisom bolniki ali njihovi skrbniki. Kot premedikacijo so pred preiskavo prejeli butilskopolamin 20 mg/ml v intravenski obliki (Buscopan, Boehringer Ingelheim) in lokalni anestetik lidokain v obliki 10-odstotnega pršila (Xylocain, Astra), običajno 1–2 vpiha. Uporabo spazmolitika in pršila smo leta 2000 zaradi možnih neželenih učinkov opustili. Vse preiskave smo v začetku obdobja opravili z upogljivimi endoskopskimi instrumenti Olympus GIF Q20, GIF Q30, GIF Q40 (Olympus, GmbH Hamburg), v zadnjih letih na videoendoskopskem sistemu EVIS (Endoscopic Video Information System, Olympus Optical, Hamburg GmbH). Pri endoskopski hemostazi smo uporabili različne meto-

de: injekcijsko sklerozacijsko zdravljenje (z razredčenim epinefrinom 1:10000 in 1-odstotnim polidokanolom, pripravek Sclerovein®), lasersko fotokoagulacijo (laser tipa Neodym-Yag, Medilas 2, MBB), elektrokoagulacijo z monopolarno elektrodo (instrument HF 120, Olympus, GmbH Hamburg) ali argonsko plazemsko koagulacijo – APK (instrument ARCO 2000, Söring Ltd, Quickborn). Za opredelitev virov krvavitve iz spodnje prebavne cevi, tankega in debelega črevesa, smo opravili dodatne diagnostične postopke: endoskopske in/ali rentgenske kontrastne preiskave spodnje prebavne cevi, angiografijo drobovnega ožila in/ali scintigrafske preiskave z označenimi eritrociti. Pri nekaterih bolnikih smo zaradi nepojasnjene ga vira krvavitve opravili tudi medoperativno endoskopijo tankega in/ali debelega črevesa.

Rezultati

V desetih letih smo pregledali 6416 bolnikov (povpr. starosti 59,3 leta, $SD \pm 17,2$) zaradi znakov krvavitve iz prebavne cevi. Najmlajši preiskovanec je bil star 1 leto, najstarejši pa 106 let. Med preiskovanci so prevladovali moški, 3864 bolnikov (61,8 %), (povpr. starosti 56,6 leta, $SD \pm 16,3$ v razponu od 1–96 let), bolnic je bilo 2452 (38,2 %), (povpr. starosti 63,8 leta, $SD \pm 17,7$, v razponu od 1–106 let). 3424 naših preiskovancev (53,4 %) je bilo starejših od 60 let, 11,4 % starejših od 80 let. 4877 preiskovancev (76 %) je bilo napotenih v bolnišnico zaradi znakov krvavitve iz prebavne cevi, ki se je razvila v domačem okolju, 122 preiskovancev (1,9 %) je bilo napotenih iz drugih ustanov, pri 1417 preiskovancih (22,1 %) pa se je krvavitev izrazila v bolnišničnem okolju.

Natančno razporeditev bolnikov po starosti in spolu prikazuje Slika 1.

Krvavitev iz prebavne cevi se je pri 52,6 % preiskovancev izrazila z odvajanjem črnega, smolnatega blata, pri 39,3 % z bruhanjem krvi, pri 6,1 % z odvajanjem črnega, smolnatega blata in bruhanjem krvi, pri 1 % s hemohezijo, 1 % bolnikov pa znakov krvavitve iz prebavne cevi ni zaznal.

Pri 2142 bolnikih (33,4 %) smo ob preiskavi v zgornji prebavni cevi ugotovili aktivno krvavitev ali sledove pretekle. Endoskopsko hemostazo smo izvršili pri 1486 bolnikih ali 23,2 % vseh preiskovancev. Najpogosteje smo uporabili injekcijsko metodo, pri 91,7 % bolnikov, druge metode hemostaze smo uporabili pri 8,3 % bolnikov. Kot učinkovito metodo endoskopske hemostaze v zadnjih letih (od 1999) uporabljamo APK, uspešno smo jo uporabili pri 4,8 % bolnikov z aktivno krvavitvijo.

Peptična razjeda je bila najpogostejši izvir krvavitve, in sicer pri 36,4 % preiskovancev. Najpogostejši vzrok je bila razjeda dvanajstnika, piloričnega kanala ali bulbosa dvanajstnika (pri 17,5 %), razjeda želodca ali krna želodca pri 14,9 %.

Natančno opredelitev vzrokov krvavitve iz prebavne cevi prikazujeta Razpredelnici 1 in 2.

Pri 74 bolnikih, ki predstavljajo 1,1 % vseh preiskovancev, 51 moških in 23 žensk, povpr. starosti 67 let, $SD \pm 11,5$, zdravljenje ni bilo uspešno. Zaradi neuspeha endoskopske hemostaze in podpornega zdravlje-

Razpr. 1. Vzroki krvavitve (v %) iz prebavne cevi pri 6416 preiskovancih.

Table 1. Sources of gastrointestinal hemorrhage (in %) in 6416 patients.

1. Peptična razjeda Peptic ulcer	36,4 %
razjeda dvanajstnika duodenal ulcer	17,5 %
razjeda želodca ali krna želodca gastric ulcer or gastric stump ulcer	14,9 %
razjeda požiralnika esophageal ulcer	1,4 %
razjeda želodca in dvanajstnika gastric and duodenal ulcer	1,3 %
razjeda Dieulafoya Dieulafoy ulcer	1,3 %
2. Erozijske spremembe želodca in/ali dvanajstnika Hemorrhagically erosive changes of gastric and duodenal mucosa	16,6 %
3. Refluksna bolezen požiralnika in/ali drsna kila Esophageal reflux disease and/or hiatal hernia	11,2 %
4. Raztrgane varice požiralnika in/ali želodca Ruptured esophageal and/or gastric varices	10,7 %
5. Tumorji zgornje prebavne cevi Tumors of upper gastrointestinal tract	3,8 %
6. Sindrom Mallory-Weiss Syndrom Mallory-Weiss	2,9 %
7. Polipaste spremembe zgornje prebavne cevi Polyps in the upper gastrointestinal tract	1,4 %
8. Drugi vzroki krvavitve (poškodbe, tujki ...) Other sources of hemorrhage (injuries, foreign bodies ...)	1,3 %
9. Vzrok krvavitve v debelem črevesu The source of hemorrhage in the large bowel	13,7 %
10. Vzrok krvavitve v tankem črevesu The source of hemorrhage in the small intestine	0,4 %
11. Bolnik je zavrnil endoskopsko preiskavo/odstranil instrument Patient refused endoscopy/pulled the instrument during investigation	1,1 %
12. Neugotovljen vir krvavitve (ob sledovih krvi) v zgornji prebavni cevi The source not identified (with traces of blood) during urgent upper endoscopy	0,5 %

Razpr. 2. Vzroki krvavitve iz debelega in tankega črevesa (v %) iz prebavne cevi pri 6416 preiskovancih.

Table 2. Sources of hemorrhage from large and small intestine (in %) in 6416 patients.

Krvavitve iz debelega črevesa / Large bowel hemorrhage	13,70 %
hemoroidi / hemorrhoidal disease	4,20 %
divertikli debelega črevesa / colonic diverticula	3,80 %
rak črevesa ali danke / colorectal neoplasm	2,80 %
vnetni, infektivni, ishemični kolitis / inflammatory, infectious, ischemic colitis	1,80 %
drugi vzroki (žilne spremembe, razjeda danke ...) / other causes (vascular anomalies, solitary rectal ulcer ...)	1,10 %
Krvavitve iz tankega črevesa / Small intestine hemorrhage	0,40 %
vnetna bolezen / inflammatory disease	0,20 %
angiodisplazije / angiodysplasia	0,08 %
tumorji, zasevki / tumors, metastases	0,06 %
drugi vzroki (polipi ...) / other causes (polyps ...)	0,05 %

nja smo sicer operativno zdravili 38 bolnikov, vendar jih je v pooperativnem poteku umrlo 42 % (16/38), pri 36 bolnikih z neuspešno hemostazo (0,6 % vseh preiskovancev) pa smo kot neposredni vzrok smrti obdukcijsko potrdili izkrvavitve v prebavno cev. Vsi umrli operirani bolniki so imeli pridružene bolezni, ki so pomembno vplivale na zaplete po posegu.

Skupna umrljivost bolnikov, ki smo jih obravnavali zaradi krvavitve iz prebavne cevi v naši ustanovi, je bila 9,9 %, za 0,4 % bolnikov, ki smo jih po nujnih endoskopskih preiskavah napotili nazaj v ustanove, kjer so se zdravili in so tam umrli, nismo mogli zanesljivo ugotoviti vzroka smrti, prav tako tudi za 0,3 % bolnikov, ki so umrli v domači okrožni nekaj dni po odpustu iz bolnišnice. Umrljivost bolnikov s krvavitvami iz prebavil, mlajših od 60 let, je bila praviloma povezana z napredovalo maligno boleznijo, dekompenzirano jetrno cirozo stopnje Child C, motnjami strjevanja krvi ter večorgansko odpovedjo. Večina umrlih v naši ustanovi (8,5 %) so bolniki, starejši od 60 let, s pridruženimi boleznimi, neuspešnim endoskopskim in/ali operativnim zdravljenjem ter usodnimi zapleti v poteku zdravljenja.

Razpravljanje

Uvedba endoskopskih preiskav z upogljivimi instrumenti v gastroenterologijo konec šestdesetih let prejšnjega stoletja, je omogočila uspešnejšo obravnavo bolnikov z različnimi boleznimi prebavne cevi (2, 8, 9, 11, 18, 21). Še zlasti tehnološki razvoj endoskopskih instrumentov, uvedba videoendoskopije in pripomočkov za endoskopske posege v osemdesetih letih prejšnjega stoletja je obogatil možnosti minimalno invazivnih operativnih posegov v prebavni cevi, na žolčnih izvodilih in v drugih votlih organih (22, 23). V sodobnih upogljivih endoskopskih instrumentih - videoendoskopih imamo dve delovni cevki (običajno širine 2,6–3,2 mm), skozi katere je mogoče potisniti različno oblikovane pripomočke ali cevke (sonde) v svetlino prebavne cevi, s katerimi lahko opravljamo posege, kot so zaustavljanje krvavitve, odstranjevanje tujkov, razširjanje zožitev in vstavljanje opornic, prerezanje izvodil, drobljenje in odstranjevanje kamnov, izrezanje polipov, vbrizgavanje zdravil in usmerjene odvzeme tkiva za histološke preiskave ter citološki pregled. Razvoj pripomočkov je omogočil tudi uvedbo različnih metod endoskopske hemostaze, v začetku injekcijskega zdravljenja (vazokonstriksijskih ali sklerozacijskih sredstev, fibrinskega lepila, faktorjev strjevanja krvi), kasneje pa tudi toplotne koagulacije (električne, laserske ali s toplotno sondo) in mehanskih pripomočkov (zanke, sponke, podvezovanje) (8, 11, 12, 23). Že v preteklosti so zaradi tega raziskovalci skušali oceniti vpliv endoskopskih posegov na uspeh zdravljenja pri različnih boleznih, najpogosteje pri bolnikih z akutnimi krvavitvami iz prebavne cevi (24–26). Običajno so skušali raziskovalci poiskati odgovore, kako je endoskopsko zdravljenje vplivalo na smrtnost obravnavanih bolnikov, kolikšen je bil delež bolnikov, ki so potrebovali operativno zdravljenje zaradi neuspeha endoskopije, in dejavnike, ki so vplivali na uspeh zdravljenja ali smrtnost. Med pogosto citiranimi raziskovalci v preteklosti so zlasti Forrest (1974), Silverstein (1981), Kurata (1984, 1997), Gilbert (1990), Katz (1991), Rockall (1995), v bližnji preteklosti pa Segal (1997), Fock (1997), Goldstein (2000), Palmer (2000), Aabakken (2001) in Kovacs (2002) (1, 2, 4, 6, 10, 14, 17, 18, 25, 27, 28).

Epidemiološke analize krvavitve iz prebavne cevi, ki so jih opravili v zadnjih desetletjih v razvitih zahodnih deželah, potrjujejo, da so akutne krvavitve iz prebavne cevi pogost vzrok boleznosti in umrljivosti. Po ocenah naj bi bila incidenca 100-150/100000 prebivalcev (14, 18, 19, 24, 26). Izsledki raziskav potrjujejo pomembne demografske spremembe in dejstvo, da starostniki predstavljajo večino preiskovancev zaradi krvavitve. Kljub drugačnim pričakovanjem je nepričakovan podatek, da se umrljivost zaradi krvavitve iz prebavne cevi v zadnjih 50 letih kljub napredku medicine tudi v razvitih deželah ni bistveno spremenila (14, 29, 30). V Veliki Britaniji je bila v obdobju 1940-1947 umrljivost 9,9 %, v obdobju 1972-1978 10,3 %, v obdobju 1984-1986 11,8 %, leta 1993 11,0 % (14). V tem petdesetletnem obdobju (1940-1991) se je bistveno povečal delež starostnikov, tj. bolnikov starejših od 60 let, od 15 % na 21 %. Analiza je potrdila tudi, da je bila peptična razjeda prevladujoč vzrok. V ZDA je bila koncem osemdesetih let ocenjena incidenca krvavitve zaradi ulkusne bolezni 50 bolnikov/100000 prebivalcev. Ugotovili so, da je peptična razjeda vzrok krvavitve iz prebavne cevi vsaj pri 35 % bolnikov (2, 4). Kasnejše raziskave so potrdile, da so bile te številke precej podcenjene (19, 24). Epidemiološki podatki iz različnih okolij in izsledki endoskopskih preiskav v preteklosti so potrdili, da je krvavitve zaradi peptične razjede najpogostejši vzrok krvavitve (Sl. 2), med čestimi vzroki so še hemoragičnoerozivne spremembe sluznice zgornjih prebavil, raztrganina sluznice v predelu ezofagogastrične stičnice - sindrom Mallory Weiss in krvavitve iz raztrganih varic požiralnika ali želodca. Te bolezni naj bi bile vzrok krvavitve iz prebavne cevi pri 75 % bolnikov (31, 32). Bolniki so običajno zakraveli v domačem okolju, raziskovalci pa so zabeležili tudi, da je vse večji delež bolnikov (nad 20 %) zakravel med bolnišničnim zdravljenjem, pogosto zaradi neželenih učinkov zdravil ali neustreznih kombinacij le-teh (21, 24, 25, 32). Analize so potrdile, da so obilne krvavitve iz spodnje prebavne cevi redke. V različnih okoljih prizadenejo med 10-15 % preiskovancev (3, 13, 29, 30). Za vire krvavitve iz spodnje prebavne cevi je sicer značilna različna starostna porazdelitev: v mladosti naj bi prevladovala krvavitve iz Meckelovega divertikla ali vnetnih sprememb črevesa, v odraslem obdobju krvavitve zaradi divertiklov in kronične vnetne črevesne bolezni, po šestdesetem letu pa krvavitve zaradi polipov, tumorjev, divertiklov in angiodisplazij (3, 12, 13, 29, 30). Izsledki potrjujejo zaskrbljujoče dejstvo, da je v zadnjih dveh desetletjih, v obdobju 1980-2000, zlasti velik porast krvavečih razjed želodca, ki se pojavljajo kot zaplet pri zdravljenju starejših bolnikov (15, 16, 21, 25, 32). Še zlasti prepogosta in nekritična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR), antiagregacijskih zdravil (salicilatov), kortikosteroidov in antikoagulacijskih zdravil ter njihovih kombinacij, pomembno poveča tveganje za nastanek peptične razjede in zapletov. NSAR na sluznici želodca zmanjšajo sekrecijo bikarbonata (HCO_3) in sluzi, zvišujejo bazalno in stimulirano izločanje želodčne kisline (HCl) in zmanjšajo krvni obtok v sluznici, kar upočasni njeno obnavljanje. Med NSAR obstajajo sicer pomembne razlike za nastanek poškodb



Sl. 2. Peptična razjeda želodca s krvnim strdkom.

Figure 2. Gastric peptic ulcer with clot in the ulcer base.

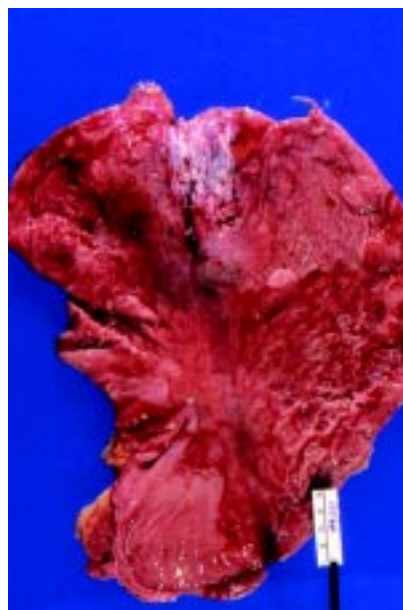
sluznice prebavne cevi (16, 21). V meta analizi 12 raziskav so avtorji ugotovili, da sta med najpogosteje predpisovanimi zdravili te skupine najmanj škodljiva ibuprofen v majhnih odmerkih in diklofenak, med bolj škodljive pa sodita ketoprofen in piroksikam (16). Izsledki naše analize potrjujejo, da je peptična razjeda najpogostejši vir akutne krvavitve iz prebavne cevi. Peptična razjeda in erozivne spremembe sluznice zgornje prebavne cevi so bile vzrok krvavitve pri skoraj 70 % preiskovancev. Med vzroki akutne krvavitve iz spodnje prebavne cevi so izstopali hemoroidi, divertikli in rak debelega črevesa in danke. Zlasti krvavitve iz divertiklov so bile občasno obilne in dramatične. Med preiskovanci so prevladovali moški v večini starostnih skupin, razen v skupinah bolnikov, starejših od 80 let. Starostna razporeditev potrjuje, da se krvavitve pogosto pojavljajo pri bolnikih, ki so starejši od 60 let. Med našimi preiskovanci jih je bilo 55 %. Bolnice so povprečno starejše in prevladujejo v višjih starostnih obdobjih. Več kot petina vseh obravnavanih preiskovancev (22 %) je zakravela med bolnišničnim zdravljenjem. Ta podatek je zaskrbljujoč. Nedvomno je več vzrokov za ta zaplet, med pomembne sodijo neželeni učinki zdravil, saj je znano, da so ti zapleti pri starostnikih s pridruženimi boleznimi in stresnih okoliščinah in s spremenjeno presnovo učinkovino pogostejši. Med vsemi bolniki, ki so bili vključeni v našo raziskavo, je 20,4 % vseh preiskovancev (1309/6416) v zadnjem tednu pred krvavitvijo redno uporabljalo zdravila, ki bi lahko vplivala na razvoj tega zapleta, žal del med njimi tudi v neprimernih kombinacijah, ki so razvoj neželenih učinkov zdravil pospešili (salicilati - NSAR, salicilati - oralna antikoagulacijska zdravila, kortikosteroidi - salicilati, NSAR - kortikosteroidi). Pri tem smo v analizi upoštevali le zdravila, ki so bila redno predpisana in ne tistih, ki jih bolniki lahko nabavijo brez receptov (zdravila »OTC«) in samoiniciativno uporabljajo. Seveda pri analizi nismo mogli ugotoviti, kako natančno so bolniki v domačem okolju odmerke priporočenih zdravil uporabljali. Analiza je potrdila, da je v obdobju do leta 2000 pomemben del bolnikov uporabljal NSAR ketoprofen, ki sodi med bolj škodljive. Ta pripravek je bil enako pogosto predpisan bolnikom med zdravljenjem v ustanovi in tistim v domači oskrbi. Žal smo klinično pomembne krvavitve iz prebavne cevi kot resen zaplet zabeležili tudi pri bolnikih, zdrav-

ljenih z oralnimi antikoagulacijskimi zdravili. Pomemben del med njimi je zakrvel ob INR (International Normalised Ratio) > 10 (32)!

Nedvomno predstavljajo sodobne endoskopske metode in izboljšano podporno zdravljenje v usmerjenih enotah intenzivne medicine pomemben napredek, ki je vplival na zmanjšanje smrtnosti bolnikov s krvavitvijo iz prebavne cevi in zmanjšal potrebo po operativnem zdravljenju (8, 11, 12, 19, 23, 33, 34). Pri podpornem zdravljenju je prišlo po obdobju zaviralcev receptorjev H_2 do farmakološkega napredka z uvedbo zaviralcev protonске črpalke, ki so v sedanjem trenutku najprimernejša zdravila za zaščito in celitev poškodb sluznice prebavne cevi, olajšajo pa tudi tvorbo in obstojnost strdkov (npr. z dvigom pH v svetlini želodca) na krvavečih virih (35). V Sloveniji imamo na voljo štiri različne učinkovine: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol in esomeprazol v različnih odmerkih in oblikah, ki jih lahko prilagajamo bolniku in poškodbam sluznice (36). Pri podpornem zdravljenju so postali dostopnejši tudi nekateri pripravki – faktorji strjevanja kri (22, 37). Uspešnejše je postalo endoskopsko (podvezovanje varic) in farmakološko (npr. somatostatin) zdravljenje bolnikov s krvavitvami iz raztrganih varic požiralnika in /ali želodca, ki sicer sodijo med tiste z najvišjo smrtnostjo ob akutni krvavitvi (28). Pri diagnostični obravnavi bolnikov s krvavitvami iz prebavne cevi je pomemben napredek brezžična kapsulna endoskopija (Wireless capsule endoscopy, proizvajalec Given Imaging Ltd, Yoquenam, Izrael). To je slikovna metoda, ki je bila uvedena konec devetdesetih let v razvitih deželah in je omogočila natančnejšo obravnavo bolnikov z boleznimi tankega črevesa ter sumom na vir krvavitve v tem delu prebavne cevi (38–42). Ta slikovna diagnostična metoda je od leta 2003 dostopna tudi v Sloveniji, na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Kliničnega centra Ljubljana, vendar je ne uporabljajo pri akutnih krvavitvah (40, 41). Dodatne možnosti pri obravnavi bolnikov s krvavitvami nam seveda ponuja tudi razvoj intervencijske radiologije s postopki angiografskega odkrivanja in zaustavljanja krvavitev (npr. embolizacija virov) (43).

Endoskopska preiskava omogoča ugotovitev vira in učinkovito hemostazo, oceno ogroženosti bolnika ter verjetnosti ponovitve krvavitve. S tem olajša in usmerja klinične odločitve (27, 28, 44–46). Na samo uspešnost endoskopskega posega vplivajo zlasti značilnosti vira krvavitve, bolnikove pridružene bolezni ali stanja (npr. motnje strjevanja krvi, učinki nekaterih zdravil), izkušnost preiskovalca in osebja v endoskopskih enotah ter ustrezni endoskopski instrumenti (27, 28, 31, 47). Učinkovito in dokončno endoskopsko hemostazo lahko dosežemo pri 95–99 % bolnikov, preostanek pa sodi kljub skrbnemu podpornemu zdravljenju in ponovljenim endoskopskim posegom med najbolj ogrožene (27, 28, 47). Pri njih je smrtnost visoka, saj pridružene bolezni vplivajo na neugoden potek zdravljenja in razvoj (ne)pričakovanih zapletov. Številne raziskave so potrdile, da so najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na neuspeh zdravljenja, zlasti starost nad 65 let, pridružene bolezni (ena ali več), značilnosti vira krvavitve, (krvavitve iz peptične razjede

ocenjujemo po Forrestovi klasifikaciji) in (pre)pozne odločitve za operativno zdravljenje (11, 22, 27–30, 33). Pri starostnikih so odločitve o zdravljenju pogosto težavne. Stremeti moramo, da jih oblikujemo na podlagi skrbne klinične ocene bolnika in predvidevanja, ne le na osnovi razvijajočih se zapletov (26). Žal kljub pravilnemu predvidevanju poteka zdravljenja pri starostnikih včasih ne uspejo izbrati najprimernejše oblike ali pa je ne izberemo najustreznejši trenutek. Izsledki naše raziskave so potrdili, da ima endoskopija ter različne metode hemostaze ob najustreznejšem podpornem zdravljenju svoje omejitve, ki se jih moramo zavedati, pa čeprav posege opravljajo preiskovalci, ki so izkušnje pridobivali vrsto let in bolnike zdravijo v enotah intenzivne medicine. Pri našem delu se včasih soočamo z izzivi, ki jim nismo kos, nedvomno tudi te obremenjujoče izkušnje oblikujejo in usmerjajo naše razmišljanje in ravnanje v prihodnosti (33) (Sl. 3).



Sl. 3. Raztrganina Mallory-Weiss z žilo.

Figure 3. Mallory – Weiss tear with vessel.

Zaključki

Akutte krvavitve iz prebavne cevi sodijo med nujna, ogrožajoča stanja, s katerimi se pogosto srečujemo pri kliničnem delu. Zapleti peptične razjede in hemoragičnoerozivne spremembe sluznice zgornjih prebavil so še vedno najpomembnejši vzroki krvavitev iz prebavne cevi. Često prizadenejo starejše bolnike s pridruženimi boleznimi, nastanejo pa žal (pre) pogosto tudi zaradi neželenih učinkov zdravil, neustreznih kombinacij pripravkov in nenatančnega uživanja. Izboljšane endoskopske tehnike so zmanjšale smrtnost bolnikov s krvavitvami iz prebavil, saj omogočajo natančno oceno vira krvavitve, učinkovito hemostazo, oceno ogroženosti bolnika in verjetnost ponovitve krvavitve. Z natančno oceno nam olajšajo klinične odločitve in predvidevanje morebitnih zapletov. Kljub te-

mu je zdravljenje zahtevno, saj številni dejavniki vplivajo na uspešnost tega procesa. Med najpomembnejše sodijo starost nad 65 let, pridružene bolezni, značilnosti vira krvavitve, (pre)pozne odločitve o operativnem zdravljenju in zapleti med zdravljenjem.

Napredek v razumevanju vzrokov in zdravljenju kroničnih bolezni bo v prihodnosti prispeval k povečanemu deležu starostnikov, soočili pa se bomo tudi z zapleti raznolikih zdravljenj, med katere sodijo žal tudi krvavitve iz prebavne cevi. Bolnike bomo morali obravnavati celostno in sprejemati odločitve o zdravljenju po skrbnem premisleku. V tem procesu pa bodo morali tvorno sodelovati tudi bolniki ali vsaj njihovi bližnji.

Zahvala

Avtorji se iskreno zahvaljujejo vsem, ki so sodelovali pri skrbni obravnavi in zdravljenju bolnikov, predstavljenih v raziskavi.

Literatura

- Forrest JN, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; II: 394-97.
- Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, et al. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. Clinical risk factors. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 80-93.
- Boley SJ, Brandt LJ, Frank MS. Severe lower gastrointestinal bleeding: diagnosis and treatment. *Clin Gastroenterol* 1981; 10: 65-91.
- Kurata JH, Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 145-57.
- McIntosh JH, Byth K, Tsang N, et al. Trends in peptic ulcer mortality in Sydney from 1971-1987. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 346-53.
- Gilbert DA. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S8-S13.
- Petterson WL. Clinical risk factors. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 514-15.
- Pitscher JL. Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers: historical overview. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S2-S7.
- Swain CP. Operative endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding - indications, techniques, prognosis. *Hepato-Gastroenterol* 1991; 38: 201-06.
- Katz J. The clinical course of peptic ulcer disease. *Med Clin North Am* 1991; 75: 831-40.
- Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, et al. Endoscopic therapy for acute non variceal upper gastrointestinal haemorrhage: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102: 139-48.
- Laine L. Rolling review: upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 207-232.
- Friedmann L, Martin P. The problem of gastrointestinal bleeding. *Gastro Clin North Am* 1993; 22: 717-21.
- Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311: 226-30.
- Kreiss C, Blum AL. Epidemiology and risk factors of gastroduodenal ulcer. *Chirurg* 1996; 67: 7-13.
- Henry D, Lim LY, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 12: 1563-6.
- Fock KM. Peptic ulcer disease in the 1990s: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: S23-8.
- Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 2-17.
- Segal WN, Cello JP. Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in the older patient. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 42-6.
- Hudson N. Excess long-term mortality in patients with ulcer complications. *Lancet* 1997; 349: 968-9.
- Guthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18-24.
- Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties - has anything changed? *Hepato-Gastroenterol* 1998; 24: 2228-33.
- Skok P. Endoscopic hemostasis in exulceratio simplex-Dieulafoy's disease hemorrhage: a review of 25 cases. *Endoscopy* 1998; 30(7): 590-4.
- Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998; 104(3A): 23S-29S.
- Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7): 1681-90.
- Skok P. Incidenca krvavitve iz zgornje prebavne cevi - petletna prospektivna študija. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 727-31.
- Palmer KR. Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy* 2000; 32: 118-23.
- Aabakken L. Nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2001; 33: 16-23.
- Collins D, Worthley LI. Acute gastrointestinal bleeding: Part I. *Crit Care Resusc* 2001; 3(2): 105-16.
- Collins D, Worthley LI. Acute gastrointestinal bleeding: Part II. *Crit Care Resusc* 2001; 3(2): 117-24.
- Kovacs TO, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal and colonic bleeding. *Med Clin North Am* 2002; 86: 1319-56.
- Skok P, Skok M. Krvavitve iz zgornje prebavne cevi in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) - 5-letna prospektivna študija. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 153-6.
- Skok P. Fatal hemorrhage from a giant Mallory-Weiss tear. *Endoscopy* 2003; 35: 635-5.
- Skok P, Križman I, Skok M. Argon plasma coagulation versus injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage - a prospective, controlled study. *Hepato-Gastroenterol* 2004; 51: 165-70.
- Rockey DC. Proton pump inhibitors in acute peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 756-7.
- Skok P. Poškodbe želodčne sluznice z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. *Gastroenterolog* 2005; 9: 71-6.
- Skok P. Krvavitve iz zgornje prebavne cevi kot posledica neželenih učinkov zdravil. In: Križman I ed. *Interna medicina 2005: novosti in aktualnosti. Zbornik predavanj 2. kongres Združenja internistov SZD; Oktober 21-22, 2005, Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje internistov; 2005. p. 113-8.*
- Green BT, Rockey DC. Lower gastrointestinal bleeding - management. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 665-78.
- Carey EJ, Fleischer DE. Investigation of the small bowel in gastrointestinal bleeding-enteroscopy and capsule endoscopy. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 719-34.
- Mrevlje Ž. Kapsulna endoskopija tankega črevesa: sistematičen pregled diagnostike tankega črevesa. *Gastroenterolog* 2005; 9(20): 17-23.
- Mrevlje Ž, Štabuc B, Sever M. Pasti pri diagnostiki karcinoida tankega črevesa. *Gastroenterolog* 2005; 9(21): 19-22.
- Rockey DC. Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2006; 130: 165-71.
- Matela J, Breznik S, Potrč S. Selektivna embolizacija vene porte kot uvod v kirurško zdravljenje. In: Kozak M, Blinc A, Šabovič M ed. *Žilne bolezni in rak; april 2006; Šmarješke toplice. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni; 2006. p. 21-5.*
- Kocijančič B. Endoskopsko zdravljenje krvavitve iz zgornjih prebavil. In: Omejc M, Repše S eds. *Zbornik simpozija Kirurgija želodca - standardi in novosti; oktober 13-15 2005; Ljubljana. Ljubljana: Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center; 2005. p. 65-73.*
- Kocijančič B. Endoskopsko in medikamentozno zdravljenje bolnikov z ulkusno boleznijo. In: Repše S, Tonin M, Tomažič A, et al. eds. *Zbornik predavanj 41. podiplomskega tečaja kirurgije; februar 10-11 2006; Ljubljana. Ljubljana: Kirurška klinika, Klinični center; 2006. p. 33-9.*
- Pennazio M. Bleeding update. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; 16(2): 251-66.
- Stiegmann GV. Endoscopic approaches to upper gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 2006; 72(2): 111-5.