

... και αιμορραγούν πεπτικό έλκος

Εμμανουήλ Αρχαύλης

Η αιμορραγία ανώτερου πεπτικού, που συχνότερο αίτιο της είναι το πεπτικό έλκος αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα. Παρά τις τεράστιες προόδους που έχουν γίνει τόσο στις τεχνικές ενδοσκοπικής αιμόστασης, όσο και στα φάρμακα [π.χ. Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ)] εξακολουθεί να έχει υψηλή θνητότητα και κυρίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας ή με συνοδές σοβαρές παθήσεις. Υπολογίζεται ότι 2-3% των ασθενών με έλκος βολβού ή στομάχου θα αιμορραγήσουν ανά έτος παρακολούθησης αν δεν λάβουν κατάλληλη αγωγή ή με άλλα λόγια κάθε ασθενής έχει πιθανότητα 10-14% να αιμορραγήσει μέσα σε 5 έτη.¹ Ακόμα όμως και στους ασθενείς στους οποίους θα γίνει επιτυχής αιμόσταση, το 10-30% των ασθενών θα επαναιμορραγήσουν. Επίσης, 33% των ασθενών θα επαναιμορραγήσουν χωρίς κατάλληλη θεραπεία μέσα σε 1-3 έτη. Παρ' όλες τις αναμφισβήτητες προόδους που έχουν γίνει στην αντιμετώπιση και πρόληψη του αιμορραγούντος έλκους η θνητότητα δεν έχει μεταβληθεί ουσιαστικά και παραμένει μεταξύ 6-14%.

Όπως το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*ΕΠ*) έχει αλλάξει τη φυσική πορεία του μη επιπλεγμένου έλκους το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση του έλκους που έχει αιμορραγήσει.

Η συσχέτιση του *ΕΠ* με το μη επιπλακέν πεπτικό έλκος είναι αναμφισβήτητη. Πάνω από 90% των ασθενών με έλκος δωδεκαδακτύλου και περίπου 60-84% των ασθενών με γαστρικό έλκος έχουν λοίμωξη από το *ΕΠ*. Ωστόσο

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Β', ΕΣΥ

σε περιπτώσεις αιμορραγίας από έλκος πεπτικού φαίνεται ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι υπεύθυνα για περισσότερες περιπτώσεις από ότι σε μη επιπλακέντα έλκη. Τέλος υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες ο ασθενής δεν έχει λοίμωξη από το *ΕΠ* και δεν έχει κάνει χρήση ΜΣΑΦ, που υπολογίζεται σε λιγότερες του 2%² έως 21-33%.³ Η συχνότητα ανεύρεσης *ΕΠ* σε αιμορραγούντες ασθενείς κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 46-100%.⁴ Η διαφορά αυτή εξαρτάται από το αν στη μελέτη περιλαμβάνονται αμιγώς δωδεκαδακτυλικά έλκη (τα οποία όπως και στα μη επιπεπλεγμένα συσχετίζονται πολύ ισχυρά με το *ΕΠ*, ενώ τα γαστρικά λιγότερο), αν περιλαμβάνονται ασθενείς που πήραν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή όχι. Και τέλος από το πόσες και ποιες τεχνικές χρησιμοποιήθηκαν για τη διαπίστωση της παρουσίας του *ΕΠ*. Ο επιπολασμός του *ΕΠ* σε αιμορραγία είναι μικρότερος από ότι στο μη επιπεπλεγμένο έλκος γεγονός που επηρεάζει τη θετική και αρνητική προγνωστική αξία των εξετάσεων. Όλες οι τεχνικές ανίχνευσης του *ΕΠ* παρουσιάζουν στους ασθενείς αυτούς μικρότερη διαγνωστική αξία από ότι στο γενικό πληθυσμό. Έτσι, η δοκιμασία ανίχνευσης ουρεάσης παρουσιάζει ευαισθησία 41-75% σε αιμορραγούντες, πολύ χαμηλότερη από το γενικό πληθυσμό. Σαν αίτια αυτού αναφέρονται οι πλύσεις στομάχου με τεράστιες ποσότητες υγρών, η προηγηθείσα λήψη ΑΑΠ και η μη ομοιογενής κατανομή του βακτηριδίου στο στόμαχο. Σημαντικά τέλος επηρεάζεται η ευαισθησία της από την παρουσία αίματος στον στόμαχο λόγω δράσης Buffering του αίματος και της αλβουμίνης και αντιμικροβιακής (αντι-ουρεάσης) δράσης αίματος. Παρόμοια προβλήματα υπάρχουν και για τις άλλες τεχνικές που γίνονται με ενδοσκόπηση και έτσι υπολείπονται των μη επεμβατικών μεθόδων σε περίπτωση αιμορραγίας.⁵ Ακόμα και αν χρησιμοποιηθούν 2 επεμβατικές τεχνικές η ευαισθησία δεν ξεπερνά το 50%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών που με ενδοσκοπικές τεχνικές δεν βρέθηκε λοίμωξη από *ΕΠ* έχουν θετική κάποια άλλη μη επεμβατική.^{6,7}

Η εκρίζωση του *ΕΠ* θα πρέπει να επιβεβαιώνεται σε κάθε ασθενή που αιμορράγησε (κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας 2 τεχνικές). Βεβαίως, η μέτρηση αντισωμάτων και πιθανότατα και η ανίχνευση αντισωμάτων του *ΕΠ* στα κόπρανα πρέπει να μην χρησιμοποιούνται μετά θεραπεία εκρίζωσης.

Πολλές μελέτες⁸⁻¹¹ έχουν συγκρίνει τη θεραπεία εκρίζωσης έναντι placebo (μετά επούλωση του έλκους με αντιεκκριτικά φάρμακα) για την πρόληψη της υποτροπής αιμορραγίας. Όλες εκτός μιας¹¹ έδειξαν ότι η θεραπεία εκρίζωσης μηδενίζει την πιθανότητα επαναιμορραγίας. Σημειώνεται ότι και στη μια εργασία¹¹ η οποία δεν έδειξε υπεροχή της εκρίζωσης οι 5 από τους 6 ασθενείς που αιμορράγησαν είχαν ενεργό λοίμωξη από το *ΕΠ*, γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη για επιβεβαίωση της επιτυχίας της θεραπείας. Αξίζει να ληφθεί υπόψη

ότι σύμφωνα με μια μεταανάλυση¹² των ως άνω μελετών αρκεί η θεραπεία 6 μόλις ασθενών για να προληφθεί ένα επεισόδιο αιμορραγίας. Τα ίδια θετικά αποτελέσματα υπήρχαν και για την πρόληψη της συμπτωματικής (με επιγαστραλγία-δυσπεψία) υποτροπής του έλκους.

Η θεραπεία εκρίζωσης σε συνδυασμό με επούλωση του έλκους έχει συγκριθεί με την αγωγή συντήρησης (που κυρίως είναι αναστολείς των H2 υποδοχέων της ισταμίνης) μετά την επούλωση του έλκους σε 3 μελέτες.¹³⁻¹⁵ Παρότι σε καμία από τις ανωτέρω μελέτες δεν υπήρχε διαφορά ως προς την πιθανότητα επαναιμορραγίας, η μεταανάλυση¹² των μελετών αυτών έδειξε ότι η εκρίζωση του *ΕΠ* υπερέιχε στατιστικά της θεραπείας συντήρησης. Σημειώνεται όμως ότι η διαφορά αυτή ήταν μικρή και έτσι υπολογίζεται ότι πρέπει να θεραπευθεί ένας σημαντικός αριθμός ασθενών (25) για να προληφθεί ένα επεισόδιο αιμορραγίας. Η ίδια υπεροχή της θεραπείας εκρίζωσης παρατηρήθηκε και για τη μη επιπεπλεγμένη υποτροπή του έλκους. Σε ανάλυση κόστους¹² φάνηκε ότι η επούλωση έλκους ήταν τελικά η πιο αντιοικονομική στρατηγική (αφού μεγάλος αριθμός των ασθενών θα επαναιμορραγήσουν αυξάνοντας κατά πολύ τελικά το κόστος), ενώ η θεραπεία εκρίζωσης ήταν πιο οικονομική από τη θεραπεία συντήρησης με H2RAs, εφόσον η επιβεβαίωση της εκρίζωσης γίνεται με τεχνικές που το συνολικό τους κόστος δεν ξεπερνά τα \$741. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι ενώ η θεραπεία εκρίζωσης έχει μόνο το κόστος της εκρίζωσης, το κόστος της θεραπείας συντήρησης αυξάνεται ανάλογα με το χρόνο που χορηγείται. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι υπάρχουν ευρήματα υπέρ της δημιουργίας φαρμακολογικής ανοχής με τη μακρά χορήγηση των H2RAs με αποτέλεσμα τη μείωση της δράσης τους.¹⁶ Μελέτες που να απευθύνονται στο ερώτημα αν η θεραπεία εκρίζωσης υπερέχει της θεραπείας συντήρησης με ισχυρότερα αντιεκκριτικά φάρμακα (όπως οι ΑΑΠ) δεν υπάρχουν. Βεβαίως τα φάρμακα αυτά είναι αρκετά ακριβότερα από τους H2RAs.

Σε άλλες μελέτες αξιολογήθηκε ο ρόλος της εκρίζωσης του *ΕΠ* για την επούλωση του αιμορραγήσαντος έλκους. Φάνηκε ότι οι ασθενείς που εκρίζωσαν το *ΕΠ* ήταν πιθανότερο να επουλώσουν το έλκος από τους ασθενείς που παρέμειναν θετικοί στο βακτήριο και βεβαίως οι αρνητικοί στο *ΕΠ* ασθενείς υποτροπίασαν λιγότερο συχνά από τους ασθενείς με ενεργό λοίμωξη.¹⁷ Είναι γνωστό ότι σε μη επιπλακέν έλκος βολβού η επιτυχής θεραπεία εκρίζωσης είναι αρκετή για την επούλωση του έλκους και έτσι δεν απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση αντιεκκριτικών παραγόντων. Η βιβλιογραφία σχετικά με τα έλκη που αιμορράγησαν είναι ακόμα πτωχή για να φτάσουμε σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο σε μια μελέτη από την Ταϊβάν βρέθηκε ότι οι ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος που αιμορράγησαν και ολοκλήρωσαν

τη θεραπεία εκρίζωσης κατάφεραν να επουλώσουν το έλκος. Αυτό, όμως, δεν συνέβη όταν επρόκειτο για γαστρικό έλκος όπου σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών το έλκος δεν είχε πλήρως επουλωθεί στις 8 εβδομάδες. Η ανάλυση έδειξε ότι η θέση του έλκους (γαστρικό έναντι βολβού) και το μέγεθος (μικρότερο ή μεγαλύτερο των 15 mm) ήταν προγνωστικοί δείκτες για τη μη επούλωση του έλκους.¹⁸

Διάφοροι συγγραφείς έχουν χορηγήσει βραχυχρόνια (3ήμερα) σχήματα εκρίζωσης αμέσως μετά την επιβεβαίωση της λοίμωξης από το *ΕΠ*, ελπίζοντας ότι όπως και σε άλλες λοιμώξεις η ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση των αντιβιοτικών παράλληλα με τους ΕΦ ΑΑΠ που θα χορηγούνται ούτως ή άλλως τις πρώτες ημέρες θα έχουν καλύτερη δράση από ότι τα από του στόματος σχήματα. Ωστόσο, σε όλες αυτές τις μελέτες παρά το ότι το *ΕΠ* εκριζώθηκε σε ένα ποσοστό των ασθενών αυτών, φάνηκε ότι ο χρόνος των 3 ημερών σχετίζεται με ποσοστά εκρίζωσης που υπολείπονται σημαντικά των αντιστοιχών μετά από κλασικές από του στόματος αγωγές.^{19,20} Η θεραπεία εκρίζωσης πρέπει να αρχίσει όσο το δυνατόν συντομότερο, αμέσως μόλις ο ασθενής μπορεί να τραφεί από του στόματος. Τα θεραπευτικά σχήματα εκρίζωσης δεν πρέπει να διαφέρουν από αυτά που χρησιμοποιούνται για ασθενείς που δεν αιμορράγησαν (ΑΑΠ ή σύμπλοκο Ρανιτιδίνης+Βισμουθιο μαζί με κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη ή μετρονιδαζόλη για 7 έως 14 ημέρες). Η βραχυχρόνια, συνήθως, περίοδος που ο ασθενής πρέπει να λάβει ΑΑΠ ΕΦ δεν φαίνεται να επηρεάζει τα ποσοστά εκρίζωσης, της από του στόματος αντι-*ΕΠ* αγωγής.²¹

Πάντοτε ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται για την επιτυχία της θεραπείας εκρίζωσης, τουλάχιστον 1,5 μήνα μετά το πέρας της αντιβιοτικής αγωγής και 20 ημέρες μετά τη διακοπή των ΑΑΠ. Το *ΕΠ* πρέπει να αναζητείται με 2 τουλάχιστον μεθόδους. Εννοείται ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ορολογικές δοκιμασίες όπως και η αναζήτηση αντιγόνων στα κόπρανα, μέθοδοι που έχουν χαμηλή διαγνωστική αξία μετά λήψη θεραπείας έναντι του *ΕΠ*.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mignon M, Penston JG, Deltenre M, Rusziewski P, et al. Natural history of duodenal ulcer disease: are we at a turning point *Gastroenterol Int* 1994;7:95-113.
2. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12: 635-40.

3. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1834-40.
4. 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;15(suppl1):2-7.
5. Tu TC, Lee CL, Wu CH, Chen TK, Chan CC, Huang SH, Lee MS SC Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:302-6.
6. Lai KC, Hui WM, Lam SK. Bleeding ulcers have high false negative rates for antral *Helicobacter pylori* when tested with urease test. *Gastroenterology* 1996;110:A167.
7. Archimandrites A, Tzivras M, Sougioultzis S, Papaparaskevas I, et al. High rates of false negative rapid urease (CLO) test in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1997;41(Suppl 1):A76.
8. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:939-42.
9. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, Rallis E, Giannikos N. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1995;41:1-4.
10. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar CH. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995;41:5-7.
11. Lai KC, Hui WM, Wong WM. Treatment of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal hemorrhage-a long term randomized controlled study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2225-32.
12. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1939-47.
13. Riemann JF, Schilling D, Schauwecker P. Cure with omeprazole plus amoxicillin versus long term ranitidine therapy in *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1997;46:299-304.
14. Sung JY, Leung WK, Suen R. One week antibiotics versus maintenance acid suppression therapy for *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 1997;42:2524-8.
15. Santander C, Gravalos RG, Gomez-Cedenilla A, Cantero J, Pajares JM. Antimicrobial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long term maintenance antisecretion treatment in the prevention of recurrent hemorrhage form peptic ulcer: prospective nonrandomized trial on 125 patients. *Am J Gastroenterol* 1995;91:1549-52.
16. Lachman L, Howden CE. Twenty four hour intragastric pH: Tolerance within 5 days of continuous ranitidine administration *Am J Gastroenterol* 2000;95:57-61.
17. Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* improves the healing rate and reduces the relapse rate *Am J Gastroenterol* 2003;98:2149-55.

18. Lai KC, Hui WM, Wong WHC, Lam SD. Ulcer healing drugs are required after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with gastric ulcer but not duodenal ulcer hemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1071-6.
19. Romero-Gomez M, Martinez-Delgado C, Hergueta P, et al. Three-day intravenous triple therapy is not effective for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastro-duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1023-9.
20. Sheu BS, Chi CH, Yang HB, Jen CM, Lin XZ. A three-day course of intravenous omeprazole plus antibiotics for *H. pylori*-positive bleeding duodenal ulcer. *Hepatology* 1999;46:2363-71.
21. Sheu BS, Chi CH, Huang CC, Kao AW, Wang YL, Yang HB. Impact of intravenous omeprazole on *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy in patients with peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:137-143.