

UTJECAJ FIBRINOLITIČKE I HEPARINSKE TERAPIJE U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA NA GASTROINTESTINALNO KRVARENJE KOD ASIMPTOMATSKIH ULKUSNIH BOLESNIKA

THE INFLUENCE OF FIBRINOLYTIC AND HEPARIN THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION UPON GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC ULCEROUS DISEASE

DAVOR HORVAT, IGOR FRANCETIĆ*

Deskriptori: Infarkt miokarda – farmakoterapija; Gastrointestinalno krvarenje – kemijski izazvano; Fibrinolitički – terapijska uporaba, neželjeni učinci; Heparin – terapijska uporaba, neželjeni učinci; Ulkusna bolest – komplikacije

Sažetak. *Svrha rada:* utvrditi učestalost hematemeze i melene (H/M) kod asimptomatskih ulkusnih bolesnika kao komplikacije fibrinolitičke i heparinske terapije u akutnom infarktu miokarda sa ST-elevacijom (STEMI). *Metode:* bolesnici sa STEMI-em su prema terapiji heparinom ili streptokinazom bili podijeljeni u dvije skupine, a svaka je skupina imala ispitivanu podskupinu s asimptomatskim ulkusnim bolesnicima i kontrolnu podskupinu s bolesnicima bez ulkusne bolesti. *Rezultati:* kod heparinske terapije nije bilo značajnijeg povećanja H/M u bolesnika s ulkusnom bolesti i bez nje (3,4 vs 2,8%, n.s.), a isto tako ni kod fibrinolitičke terapije (5,9 vs 6,8%, n.s.). Fibrinolitička terapija uzrokuje više H/M u odnosu na heparinsku terapiju kod ulkusnih bolesnika (5,9 vs 3,4%; $\chi^2=6,389$; $p=0,011$), ali i bolesnika bez ulkusne bolesti (6,8 vs 2,8%; $\chi^2=6,16$; $p=0,013$). Kod bolesnika s H/M bilo je nesigifikantno više žena (42,4% vs 57,6%, n.s.). *Zaključak:* asimptomatski ulkusni bolesnici mogu dobivati fibrinolitičku i heparinsku terapiju u liječenju STEMI-a bez značajnijeg rizika od pojave H/M u odnosu na bolesnike bez ulkusne bolesti.

Descriptors: Myocardial infarction – drug therapy; Gastrointestinal hemorrhage – chemically induced; Fibrinolytic agents – therapeutic use, adverse effects; Heparin – therapeutic use, adverse effects; Peptic ulcer – complications

Summary. *Aim.* To determine in patients with asymptomatic ulcerous disease frequency of hematemesis and melena (H/M) as complications of fibrinolytic and heparin therapy in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Methods.* According to heparin and streptokinase therapy, STEMI patients were divided into two groups. Each group consisted of case study subgroup with patients who had asymptomatic ulcerous disease and a control study subgroup with patients who did not have ulcerous disease. *Results.* In heparin therapy there was no significant increase of H/M in patients with and without ulcerous disease (3.4% vs 2.8%, n.s.) as well as in fibrinolytic therapy (5.9% vs 6.8%, n.s.). Fibrinolytic therapy causes more H/M in relation to heparin therapy in patients with ulcerous disease (5.9 vs 3.4%; $\chi^2=6.389$; $p=0.011$) as well as in patients without ulcerous disease (6.8 vs 2.8%; $\chi^2=6.16$; $p=0.013$). In patients with H/M there were insignificantly more women than men (42.4% vs 57.6%, n.s.). *Conclusion.* Patients with asymptomatic ulcerous disease can be exposed to fibrinolytic and heparin therapy when treating STEMI without a significant risk to H/M occurrence in relation to patients without ulcerous disease.

Liječ Vjesn 2009;131:119–121

Glavni terapijski cilj u liječenju akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom (STEMI) jest prevencija ireverzibilnog oštećenja miokarda. U svrhu toga se uz hitnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) s ugradnjom mehaničke potporne ili bez nje rabe i lijekovi poput acetilsalicilne kiseline (ASK) i heparina, a fibrinolitički, koji su nekada bili prvi izbor, danas su samo alternativa PCI zahvatu.¹ Najopasnije komplikacije fibrinolitičke terapije su intracerebralno, gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje.² U slučaju prevencije gastrointestinalnog krvarenja kod ulkusnih bolesnika važnu ulogu imaju inhibitori protonске pumpe (IPP) ili blokatori histaminskih 2 receptora.^{3,4} Ta profilaktička terapija djeluje na smanjenje želučanog aciditeta čime se reducira mogući nastanak gastrointestinalnog krvarenja.⁵

Svrha ovoga istraživanja je bila istražiti učestalost hematemeze i melene (H/M) kao komplikacije fibrinolitičke i heparinske terapije kod bolesnika sa STEMI-em i asimptomatskom ulkusnom bolesti (UB) te utvrditi činjenicu da se

tom terapijom praktički ne povećava učestalost H/M u tih bolesnika.

Metode

Ispitivanje je provedeno od 1998. do 2007. godine u koronarnoj jedinici Opće bolnice u Karlovcu. Ukupno je u ovo opservacijsko istraživanje s prigodnim uzorkovanjem bilo uključeno 826 bolesnika, a zbog nezadovoljavanja kriterija je isključeno 378 bolesnika. Ukupno su bila 522 muškarca u dobi od 36 do 82 godine, srednje dobi 64,1 godina (SD=10,802) i 304 žene u dobi od 40 do 83 godine, srednja dob 69,2 godine (SD=8,082).

* Služba za unutarnje bolesti, Opća bolnica Karlovac (mr. sc. Davor Horvat, dr. med.), Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb (prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Horvat, Služba za unutarnje bolesti, OB Karlovac, Andrije Štampara 3, 47000 Karlovac

Primljeno 5. kolovoza 2008., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

Svi su bolesnici s obzirom na terapiju heparinom ili streptokinazom bili podijeljeni u 2 skupine, a svaka je skupina imala ispitivanu podskupinu s asimptomatskim ulkusnim bolesnicima i kontrolnu podskupinu s bolesnicima bez ulkusne bolesti.

Uključeni su bili samo bolesnici s novim STEMI-em dijagnosticiranim elektrokardiogramom i kliničkom slikom ili najmanje trostrukim porastom aktivnosti enzima kreatinofosfokinaze ili troponina I od normalnih vrijednosti. Liječenje fibrinolitikom provelo se samo onda ako je bol u prsima trajala manje od 6 h, a liječenje heparinom ako je bol trajala do 3 dana. Svi bolesnici s UB morali su imati potvrđenu dijagnozu ranije učinjenom endoskopskom pretragom i tipičnu ulkusnu bol unatrag 2 godine, a zadnja 3 mjeseca morali su biti bez simptoma. Pojavu hematemeze ili melene ili oboje zajedno smo pratili od početka bolničkog liječenja pa do desetog dana hospitalizacije. Kriteriji su bili makroskopska vidljivost H/M, a same promjene je utvrđivao liječnik odmah nakon dojave medicinske sestre ili na izjavu bolesnika o promjeni boje iskašljaja ili stolice.

Bolesnici su prvog dana boravka liječeni ASK-om u dozi od 300 mg te kasnije u dozi od 100 mg na dan. Od fibrinolitika je korištena streptokinaza ukupne doze 1,500.000 internacionalnih jedinica (ij), primijenjena u infuziji tijekom 60 min. Od heparina je primijenjen isključivo niskomolekularni heparin. U ovisnosti o dostupnosti primjenjivani su nadroparin, enoksaparin i dalteparin u dozi od 100 ij/kg tijekom prvih 48–72 h hospitalizacije. Bolesnici s UB su profilaktički dobivali parenteralnu antisekretornu terapiju do 48–72 h, a korišteni su IPP (pantoprazol u jednokratnoj dozi od 40 mg iv.) ili inhibitor histaminskih 2 receptora (ranitidin u 3 doze po 50 mg iv.).

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su prehospitalno uzimali veće količine alkoholnih pića, kortikosteroide, peroralne antikoagulanse i nesteroidne antiinflatorne lijekove, a ni oni sa značajnom trombocitopenijom (trombociti ispod $100 \times 10^9/l$) i koagulopatijom (produženo protrombinsko vrijeme ispod 0,70 i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme iznad 40 s).

U osnovnoj analizi kvantitativnih podataka korištena je deskriptivna statistika. Određene su aritmetička sredina i medijan kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Usporedba kvalitativnih podataka provedena je hi-kvadrat testom, dok je u slučaju malih frekvencija pojedinih pojava primijenjen Fisherov egzaktni test. U obradi neovisnih kvantitativnih podataka korišten je i Mann-Whitneyev test.

Rezultati

Fibrinolitikom terapiju je dobilo ukupno 239 bolesnika. Od toga je bilo 205 bolesnika bez UB kod kojih je 14 bolesnika ili 6,8% imalo H/M. Nasuprot tomu su kod 34 bolesnika s UB samo 2 bolesnika imala H/M ili 5,9% (6,8 vs 5,9%, n.s.) (tablica 1).

Tablica 1. Učestalost H/M u fibrinolitikom terapiji
Table 1. Frequency of H/M according to fibrinolytic therapy

Bolesnici/Patients (n=239)	Bez H/M Without H/M (%)	S H/M With H/M (%)
Bez UB / Without UD (n=205)	191 (93,2)	14 (6,8)
S UB / With UD (n=34)	32 (94,1)	2 (5,9)

H/M = hematemeza/melena / hematemesis/melena
UB/UD = ulkusna bolest / ulcerous disease

Tablica 2. Učestalost H/M u heparinskoj terapiji
Table 2. Frequency of H/M according to heparin therapy

Bolesnici/Patients (n=587)	Bez H/M Without H/M (%)	S H/M With H/M (%)
Bez UB / Without UD (n=499)	485 (97,2)	14 (2,8)
S UB / With UD (n=88)	85 (96,6)	3 (3,4)

H/M = hematemeza/melena / hematemesis/melena
UB/UD = ulkusna bolest / ulcerous disease

Tablica 3. Usporedba bolesnika s H/M prema spolu
Table 3. Comparison of the patients with H/M according to sex

Bolesnici/Patients (n=826)	Muškarci/Men (%)	Žene/Women (%)	P
Bez H/M / Without H/M (n=793)	508 (64,1)	285 (35,9)	<0,001
S H/M / With H/M (n=33)	14 (42,4)	19 (57,6)	n.s.

H/M=hematemeza/melena / H/M=hematemesis/melena

Ukupno je 587 bolesnika dobilo heparinsku terapiju. Bez UB bilo je 499 bolesnika od kojih je 14 bolesnika ili 2,8% imalo H/M, a 88 bolesnika je bilo s UB od kojih su 3 bolesnika imala H/M ili 3,4% (2,8 vs 3,4%, n.s.) (tablica 2).

Usporedbom podataka dobiva se značajno više H/M kod bolesnika liječenih fibrinolitikom nego heparinom kod bolesnika s UB (5,9 vs 3,4%; $\chi^2=6,389$; $df=1$; $p=0,011$), ali i kod bolesnika bez UB (6,8 vs 2,8%; $\chi^2=6,16$; $df=1$; $p=0,013$) (tablice 1. i 2)

Kod ukupno 793 bolesnika bez H/M bilo je 508 muškaraca i 285 žena (64,1 vs 35,9%, $p<0,001$), a kod 33 bolesnika s H/M bilo je 14 muškaraca i 19 žena (42,4 vs 57,6%, n.s.) (tablica 3).

Prosječna dob muškaraca s H/M nije bilo značajno veća u odnosu na muškarce bez H/M (64,1 vs 70,2 godine, n.s.). Ni prosječna dob žena s H/M nije bila značajno veća od prosječne dobi žena bez H/M (69,2 vs 74,5 godine, n.s.).

Rasprava

Ovo ispitivanje nije verificiralo veću učestalost H/M u tretmanu fibrinolitikom i heparinom kod asimptomatskih bolesnika s UB u odnosu na bolesnike bez UB, a veći broj H/M u tretmanu fibrinolitikom u odnosu na heparin bio je očekivan sukladno dosadašnjim istraživanjima.^{1,2} Nadalje, verificirali smo nešto veću učestalost H/M nakon fibrinolize u odnosu na dosadašnja istraživanja. Npr., prema Meissneru i sur. kod 84 bolesnika tretirana streptokinazom bilo je samo 1 krvarenje iz duodenalnog ulkusa,⁶ a prema Erlemeieru i sur. u liječenju fibrinolitikom bilo 6,5% slučajeva ukupnih krvarenja.⁷ Razloge za nešto veću učestalost H/M možda možemo djelomično objasniti nedovoljno dugim korištenjem antisekretorne terapije u naših ulkusnih bolesnika ili zbog korištenja ranitidina u nekih bolesnika, a koji je ipak slabije djelotvoran u odnosu na pantoprazol.^{3,4} No, s obzirom na to da s druge strane postoje i mišljenja da se IPP-i u ovakvim slučajevima prečesto daju,⁸ ipak će za potpunije objašnjenje trebati provesti dodatna istraživanja.

U tretmanu heparinom kod bolesnika s UB nismo verificirali značajno više H/M negoli kod bolesnika bez UB. Ti su podaci sukladni dosad objavljenim podacima. Npr. i u studiji FRAX.I.S je nadroparinska skupina imala nakon 14

dana 3,5% velikih krvarenja.⁹ Prema Ngu i sur. bilo je 2,7% slučajeva gastrointestinalnog krvarenja u tretmanu enoksaparinom.¹⁰

Nadalje, kod bolesnika bez H/M verificirali smo značajno veći broj muškaraca od žena. No, kod bolesnika s H/M taj je trend bio suprotan. Iako ta razlika zbog veličine uzorka nije bila dovoljno značajna, možemo reći da se H/M ipak nešto češće javlja u ženskog spola. Ti rezultati odgovaraju rezultatima dosadašnjih istraživanja. Npr., prema Smartu i Langmanu je kod UB također bila nešto veća osjetljivost za pojavu H/M kod žena u odnosu na muškarce (21% vs 14%).¹¹

Razlika u prosječnoj dobi naših muškaraca i žena s H/M i bez njih nije bila značajna. No, prema Farrellu i Friedmanu u starijih bolesnika opće populacije bila je povećana učestalost H/M u starijoj dobi, a razlog su bili češći komorbiditeti i veća upotreba lijekova.¹² Razloge takvim našim rezultatima možemo također tražiti u eventualno manjem uzorku ispitanika ili možda u regionalnim osobitostima uzorka što bi se moglo istražiti u nekim budućim istraživanjima.

Kao slabosti ovoga rada možemo navesti sljedeće činjenice. Prvo, neki ulkusni bolesnici su za prevenciju krvarenja dobivali inhibitore histaminskih 2 receptora koji su slabije djelotvorni u odnosu na inhibitore protonske pumpe.^{13,14} Drugo, nije bilo preciznih podataka o prisutnosti infekcije *Helicobacter pylori* što je također moglo utjecati na rizik od nastanka H/M.¹⁵ Treće, kod bolesnika s H/M nije bilo sasvim preciznih podataka o postojanju gastričnog ili duodenalnog ulkusa. Naime, prema Slatteryju i sur. postoji veći rizik od H/M kod duodenalnog ulkusa.¹⁶

Zaključno, učestalost H/M u fibrinolitičkoj i heparinskoj terapiji asimptomatskih ulkusnih bolesnika sa STEMI-em nije veća negoli u istih bolesnika bez ulkusne bolesti.

Kod tih bolesnika nema povećanja učestalosti H/M ni s obzirom na dob i spol. Stoga možemo reći da asimptomatski ulkusni bolesnici mogu dobivati fibrinolitičku i heparinsku terapiju u liječenju STEMI-a bez značajnijeg rizika od pojave H/M.

L I T E R A T U R A

1. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:588–636.
2. Ribichini F, Wijns W. Acute myocardial infarction: reperfusion treatment. *Heart* 2002;88:298–305.
3. Hudson N, Taha AS, Russell RI i sur. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1997;112:1817–22.
4. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727–34.
5. Metz DC. Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric acid secretion. *Digestion* 2000;62:73–81.
6. Meissner AJ, Misiak A, Huszcza S, Ziemiński JM. Analiza powikłań ogólnych i krwotocznych po leczeniu ostrej, proksymalnej zakrzepicy żyl głębokich kończyn dolnych antykoagulantami, streptokinazą lub trombektomią. *Pol Merk Lek* 2000;9:767–71.
7. Erlemeier HH, Zangemeister W, Burmester L, Schofer J, Mathey DG, Bleifeld W. Bleeding after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1989;10:16–23.
8. Barada K, Karrowni W, Abdallah M, Shamseddeen W, Sharara AI, Dakik HA. Upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: clinical predictors and prophylactic role of proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:368–72.
9. The Frax. I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553–62.
10. Ng FH, Wong SY, Lam KF i sur. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1–7.
11. Smart HL, Langman MJ. Late outcome of bleeding gastric ulcers. *Gut* 1986;27:926–8.
12. Farrell JJ, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in older people. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:1–36.
13. Lanas A, Artal A, Blas JM, Arroyo MT, Lopez-Zaborras J, Sainz R. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:103–6.
14. Villanueva C, Balanzo J, Torras X i sur. Omeprazole versus ranitidine as adjunct therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers. *Endoscopy* 1995;27:308–12.
15. Rosenstock S, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease. *Gut* 2003;52:186–93.
16. Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ, Langman MJ. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin-analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut* 1995;37:509–11.