

# Povezanost gastrointestinalnih krvarenja i primjene antikoagulantne terapije

---

**Goričanec, Karla**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:756753>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Karla Goričanec

POVEZANOST GASTROINTESTINALNIH KRVARENJA I PRIMJENE  
ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Karla Goričanec

POVEZANOST GASTROINTESTINALNIH KRVARENJA I PRIMJENE  
ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u  
sastavu:

1. prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)
2. doc.dr.sc. Tamara Turk Wensveen, dr.med.
3. doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med.

Rad sadrži 46 stranica, 5 slika, 7 tablica, 71 literaturni navod.

## **ZAHVALA**

Prije svega, veliko hvala mom mentoru, doc. dr. sc. Goranu Poropatu, na stručnom vodstvu, utrošenom vremenu, trudu i velikoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na pruženoj potpori, razumijevanju i strpljenju.

Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama koji su mi uvijek bili podrška i koji su svojim prisustvom uljepšali ovih 6 godina studija.

## SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
1.1. Klinička podjela gastrointestinalnih krvarenja .....	1
1.2. Dijagnostičko-terapijski pristup bolesniku s akutnim GI krvarenjem .....	2
1.3. Modaliteti endoskopske hemostaze .....	3
1.4. Krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava .....	3
1.4.1. Dijagnoza i procjena rizika .....	3
1.4.1. Etiologija.....	4
1.5. Krvarenje iz donjeg dijela probavnog sustava.....	9
1.5.1. Dijagnoza i procjena rizika .....	9
1.5.1. Etiologija.....	10
1.6. Okultno krvarenje .....	12
1.6.1. Sideropenična anemija .....	12
1.6.2. Dijagnoza .....	13
1.6.3. Etiologija.....	14
1.7. Antikoagulantna terapija.....	14
1.7.1. Mehanizam djelovanja .....	15
1.7.2. Indikacije .....	15
1.7.3. Komplikacije.....	16
1.7.4. Interakcije .....	18
1.8. Povezanost GI krvarenja i antikoagulantne terapije .....	19
2. Svrha rada.....	20
3. Ispitanici i postupci .....	21
3.1. Ispitanici .....	21
3.2. Postupci .....	21
4. Rezultati.....	23
4.1. Evaluacija povezanosti GI krvarenja i antikoagulantne terapije .....	23
4.2. Evaluacija utjecaja vrste primijenjenog antikoagulansa na GI krvarenje.....	27
5. Rasprava .....	29
6. Zaključak .....	34
7. Sažetak.....	35
8. Summary .....	36
9. Literatura .....	37
10. Životopis.....	46

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA:**

AGA – engl. *American Gastroenterological Association* – Američko gastroenterološko udruženje

BSG – engl. *British Society of Gastroenterology* – Britansko društvo za gastroenterologiju

CT – engl. *computed tomography* – kompjuterizirana tomografija

DE – deplazmatizirani eritrociti

DOAC – engl. *direct oral anticoagulants* – direktni oralni antikoagulansi

DVT – duboka venska tromboza

EGD – ezofagogastroduodenoskopija

ESGE – engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* – Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju

FA – fibrilacija atriya

Faktor Xa – aktivirani faktor Xa

HAS-BLED – hipertenzija, abnormalna funkcija bubrega/jetre, moždani udar, krvarenje u anamnezi, labilne vrijednosti INR-a, starija dob (>65 godina), lijekovi i alkohol

GI – gastrointestinalni

IBIS – integrirani bolnički informacijski sustav

IPP – inhibitori protonske pumpe

INR – engl. *International normalised ratio* – međunarodni normalizirani omjer

KH2 – vitamin K hidrokinon

MKB-10 – 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

MRI – engl. *magnetic resonance imaging* – magnetska rezonanca

NOAC – engl. *novel oral anticoagulants* – novi oralni antikoagulansi

NSAID – engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs* – nesteroidni protuupalni lijekovi

PCC – engl. *prothrombin complex concentrate* – koncentrat protrombinskog kompleksa

PTE – plućna tromboembolija

PVPG – engl. *portal venous pressure gradient* – gradijent tlaka u portalnoj veni

RE-LY – engl. *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*

RCC – engl. *red cell concentrate* – deplazmatizirani eritrociti

SSP – svježe smrznuta plazma

SD – standardna devijacija

TIBC – engl. *total iron-binding capacity* – ukupni kapacitet vezanja željeza

TIPS – engl. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – transjugularni intrahepatički portosistemski šant

UIBC – engl. *unsaturated iron binding capacity* – nezasićeni kapacitet vezanja željeza

VKA – engl. *vitamin K antagonists* – antagonisti vitamina K

VKORC1 – engl. *Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1* – C1 podjedinica enzima vitamin K epoksid-reduktaze

WHO – engl. *World Health Organization* – Svjetska zdravstvena organizacija



## **1. UVOD**

### **1.1. KLINIČKA PODJELA GASTROINTESTINALNIH KRVARENJA**

S obzirom na anatomsku lokalizaciju uzročne lezije, gastrointestinalno (GI) krvarenje dijeli se na: krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava (jednjak, želudac i duodenum), krvarenje iz srednjeg dijela probavnog sustava (jejunum i ileum) te krvarenje iz donjeg dijela probavnog sustava (kolon i rektum). Razgraničenje između organa gornjeg i srednjeg GI sustava čini Treitzov ligament, dok su srednji i donji probavni sustav podijeljeni ileocekalnom valvulom (1,2).

Klinička prezentacija hemoragije ovisi o mjestu, volumenu i brzini gubitka krvi. Akutno GI krvarenje se manifestira pojavom melene (crna, katranasta stolica), hematemeze (povraćanje krvi) ili hematokezije (svježa krv u stolici). Opskurno krvarenje podrazumijeva ponavljajuće ili perzistentno krvarenje, čiji izvor ostaje nepoznat i nakon standardne endoskopske evaluacije gornjeg i donjeg probavnog sustava (1). Izvor opskurnog krvarenja u većini se slučajeva nalazi u tankom crijevu. Osim uočljivih znakova hemoragije, patološke promjene probavnog sustava mogu izazvati okultno, kronično krvarenje koje se očituje tek pojavom simptoma i znakova anemije ili pozitivnim nalazom testa fekalne okultne krvi (3).

U hospitaliziranih pacijenata, izvor krvarenja se u 50% slučajeva nalazi u gornjem dijelu probavnog trakta, a u 40% slučajeva u donjem. Preostalih 10% se odnosi na krvarenje čiji uzrok nije moguće utvrditi rutinskim endoskopskim i radiološkim pretragama, a izvor je najčešće u tankom crijevu (2,4). U 16-20% pacijenata podvrgnutih GI endoskopiji zbog akutne hemoragije utvrdi se prisutnost više od jedne moguće uzročne lezije (5).

## **1.2. DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP BOLESNIKU S AKUTNIM GI KRVARENJEM**

Prema smjernicama Europskog društva za gastrointestinalnu endoskopiju (engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*; ESGE) inicijalni pristup krvarećem pacijentu usmjeren je na evaluaciju hemodinamskog statusa i prepoznavanje znakova hipovolemije (tahikardija, hipotenzija, ortostatske promjene tlaka) te na volumnu resuscitaciju. Rana korekcija volumnog statusa osigurava adekvatnu tkivnu perfuziju i oksigenaciju te prevenira razvoj hipovolemijskog šoka. Bitni anamnestički podaci uključuju podatke o simptomima krvarenja i osnovnoj bolesti, prethodnim GI krvarenjima, komorbiditetima i lijekovima koji utječu na hemostazu. Uz procjenu vitalnih parametara, fizikalni pregled se usmjeruje k utvrđivanju znakova predležće bolesti. Također, potrebno je odrediti sljedeće laboratorijske parametre: kompletna krvna slika, krvna grupa i Rh faktor, parametri jetrene i bubrežne funkcije te pokazatelji koagulacijskog statusa (6). Hemodilucija nastaje 24-72 sata od početka krvarenja te stoga rane vrijednosti hematokrita i hemoglobina ne odražavaju količinu izgubljene krvi (2). Transfuzija deplazmatiziranih eritrocita (DE) se provodi kod vrijednosti serumskog hemoglobina ispod 70 g/L, s ciljnom post-transfuzijskom koncentracijom 70-90 g/L (8). Primjena restriktivnog pristupa nadoknade eritrocita se preporučuje kod bolesnika bez značajnih komorbiditeta. Konačna verifikacija krvareće lezije postiže se primjenom endoskopije. Pored visoke osjetljivosti i specifičnosti za dijagnozu izvora krvarenja, ova metoda omogućuje izvođenje velikog broja intervencijskih zahvata koji zaustavljaju krvarenje, preveniraju rekurentne epizode hemoragije te omogućuju prikupljanje uzoraka za patohistološku analizu (6). U pacijenata s aktivnim krvarenjem, pre-endoskopska primjena prokinetika, poput eritromicina i metoklopramida, olakšava endoskopsku pretragu (7).

### **1.3. MODALITETI ENDOSKOPSKE HEMOSTAZE**

Hemostatske metode mogu se podijeliti na injekcijske, termalne i mehaničke. Submukozna injekcija epinefrina dovodi do lokalne tamponade i vazokonstrikcije što ograničava krvarenje i olakšava vizualizaciju patološke lezije tijekom primjene definitivne hemostatske tehnike. Nadalje, u injekcijske metode ubrajaju se i sredstva za sklerozaciju (etanol, etanolamin, polidokanol) koja uzrokuju tkivnu ozljedu, upalu i trombozu te ljepljiva koja sadrže fibrin i trombin. Termalna hemostaza se provodi toplinskim sondama ili elektrokoagulacijom koje stimuliraju nastanak edema, koagulaciju tkivnih proteina, vazokonstrikciju te indirektnu aktivaciju koagulacijske kaskade (7). Kontaktne toplinske sonde koriste kombinaciju toplinske ili električne energije i mehaničke tamponade, a taj postupak se naziva koaktivna koagulacija. Argon plazma koagulacija je nekontaktna termalna metoda koja za postizanje elektrokoagulacije aplicira struju vođenu ioniziranim argonskim plinom. Mehaničke metode uključuju endoskopske klipse i omče za povezivanje krvnih žila, a osobito su korisne za bolesnike s pothranjenošću ili koagulopatijom (2). Privremeno prekidanje krvarenja se može postići i primjenom anorganskog hemostatskog praha (Hemospray®) koji djeluje kao mehanička barijera, potiče stvaranje ugrušaka i skraćuje vrijeme koagulacije. Ovaj terapijski modalitet se koristi kod difuznih krvarenja te kod hemoragije koja je refraktorna na primjenu standardnih endoskopskih tehnika (8).

### **1.4. KRVARENJE IZ GORNJEG DIJELA PROBAVNOG SUSTAVA**

#### **1.4.1. DIJAGNOZA I PROCJENA RIZIKA**

Krvarenje s izvorom u gornjem dijelu probavnog sustava se u najvećem broju slučajeva manifestira pojavom hematemeze i/ili melene. Međutim, kod profuznog krvarenja, nagli prolazak krvi kroz GI trakt može uzrokovati hematokeziju (6). Za stratifikaciju rizika od ponovnog krvarenja, procjenu mortaliteta, potrebe za hospitalizacijom i ranom intervencijom

koriste se standardizirani bodovni sustavi. Kod bolesnika s akutnim nevaricealnim krvarenjem iz gornjeg probavnog sustava najčešće se primjenjuju Glasgow-Blatchford, Rockall i AIMS65 ljestvice (2). Glasgow-Blatchford sadrži isključivo kliničke parametre (urea, hemoglobin, arterijski tlak, puls, melena, sinkopa, srčano/jetreno zatajenje) te se zbog toga koristi u inicijalnoj evaluaciji i određivanju terapijske intervencije. Vrijednosti zbroja  $\leq 1$  pokazatelj su niskog rizika od komplikacija krvarenja (2,7). AIMS65 ljestvica se također temelji na pre-endoskopskim varijablama, a posebno je korisna u procjeni mortalitetnog rizika. Klinički Rockall zbroj uključuje podatke o dobi, šoku i komorbiditetima, dok kompletni Rockall zbroj, za razliku od prethodnih, koristi i endoskopske značajke krvarenja (1,2).

S obzirom na vrijeme od pojave krvarenja, ezofagogastroduodenoskopija (EGD) može biti vrlo rana/hitna (unutar 6-12 sati), rana (unutar 24 sata) te odgođena (nakon 24 sata). Za većinu nevaricealnih krvarenja metoda izbora je rana EGD. (7) Nasuprot tomu, kontinuirana hemoragija, znakovi jetrene ciroze ili sumnja na aortoenteričku fistulu indiciraju hitnu EGD (2).

#### **1.4.1. ETIOLOGIJA**

Podaci o zastupljenosti najčešćih uzroka akutnog krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava prikazani su u Tablici 1. Od preostalih uzroka navodi se: Dieulafoyeva lezija, gastrična antralna vaskularna ektazija, hemobilija, hemosukus pankreatikus, aortoenterička fistula, Cameronova lezija i ektopični varikoziteti (6).

**Tablica 1.** Etiologija krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava (9)

<b>UZROK KRVARENJA IZ GORNJEG DIJELA GI</b>	<b>UČESTALOST (%)</b>
Peptička ulkusna bolest	36
Ezofagitis	24
Gastritis	22
Erozivni duodenitis	13
Gastroezofagealni varikoziteti	11
Portalna hipertenzivna gastropatija	5,5
Mallory-Weiss sindrom	4,3
Maligna neoplazma	3,7
Angiodisplazije	2,7
Ostalo	2,7

#### 1.1.1.1. PEPTIČKA ULKUSNA BOLEST

Unatoč globalnom smanjenju prevalencije ulkusne bolesti tijekom posljednjih desetljeća, ulkusi želuca i duodenuma ostaju najčešća uzročna dijagnoza krvarenja iz gornjeg probavnog sustava (10). Patogeneza bolesti se zasniva na poremećaju ravnoteže između protektivnih sposobnosti sluznice i djelovanja agresivnih endogenih (kiselina, pepsin, žuč) i egzogenih faktora. Rezultat su lezije sluznice (erozije) ili opsežniji defekti koji zahvaćaju submukozu te mišićnicu (ulkusi) (3,11). Većinom, razvoju ulkusa prethodi dugotrajna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*; NSAID) ili infekcija bakterijom *Helicobacter Pylori*. Trend eradikacije *H. Pylori* u razvijenim zemljama odrazio se na zastupljenost pojedinih etioloških faktora ulkusne bolesti. Posljedično, prepoznat je niz rijetkih čimbenika rizika, poput *Herpes simplex* virusne ili citomegalovirusne infekcije, gastrinoma (Zollinger-Ellisonov sindrom), sistemske mastocitoze, zračenja, sarkoidoze i Crohnove bolesti (12). GI hemoragija se javlja u 20% pacijenata s ulkusnom bolesti (3), a ostale komplikacije uključuju perforaciju i želučanu opstrukciju (13). Kod sumnje na krvareći peptički ulkus, istovremeno s volumnom restitucijom započinje se s intravenskom primjenom visokih doza inhibitora protonske pumpe (IPP) koji povisuju želučani pH te pomažu stabilizaciju krvnih ugrušaka (12,13). Endoskopski nalaz se opisuje rangiranjem patološke lezije prema

modificiranoj Forrest klasifikaciji (Tablica 2). Navedena klasifikacija služi kao prediktivni faktor krvarenja i određuje terapijski pristup. Endoskopska hemostaza je indicirana kod nalaza skorašnjeg krvarenja (Forrest Ia, Ib ili IIa), a postiže se injekcijskim, termalnim ili mehaničkim metodama. Kod Forrest IIb, odluka o terapiji se donosi nakon pomicanja adheriranog ugruška i otkrivanja podležće lezije. Kod ulkusa hematiniziranog ili čistog dna (Forrest IIc i III), zbog niskog rizika od rekurentnog krvarenja, endoskopska terapija se ne provodi (7). Ponavljanje endoskopskog zahvata unutar 24 sata od inicijalne endoskopije (engl. *second-look endoscopy*) se ne primjenjuje u rutinskoj praksi, ali se može razmotriti kod rekurentnog krvarenja te neadekvatne endoskopske vizualizacije ili hemostaze tijekom primarnog zahvata (7). Pokazatelji nepovoljne prognoze, otežane hemostaze i pojave rekurentnog krvarenja su, uz znakove aktivnog krvarenja i ulkus veličine >2 cm i prisutnost velike krvne žile (>2mm) te lokalizacija ulkusa na stražnjoj duodenalnoj stijenci ili maloj krivini želuca (14). U slučaju neuspjeha endoskopske terapije, primjenjuju se metode kirurškog liječenja ili transkateterska embolizacija krvareće arterije. Dugoročno sprječavanje pojave krvarenja usmjereno je na prethodno spomenute čimbenike ulkusne patogeneze.

**Tablica 2.** Modificirana Forrestova klasifikacija krvarenja iz ulkusa želuca i duodenuma (3)

<b>Aktivno krvarenje</b>	
I a	Arterijsko krvarenje u mlazu
I b	Krv se slijeva ili kapa
<b>Nedavno krvarenje</b>	
II a	Vidljiva nekrvareća žila
II b	Adherirani ugrušak
II c	Crno dno ulkusa (hematin)
<b>Lezija bez znakova krvarenja</b>	
III	Čisto dno ulkusa

#### 1.4.1.2. PORTALNA HIPERTENZIJA

Normalne vrijednosti gradijenta tlaka u portalnoj veni (engl. *portal venous pressure gradient*; PVPG) iznose 1-5 mmHg. Porast PVPG-a iznad 10 mmHg dovodi do pokušaja dekompresije portalne hipertenzije i stvaranja kolateralnog krvotoka, a vrijednosti veće od 12 mmHg ukazuju na visoki rizik od rupture stijenke varikoziteta (15). Klinički najvažniji kolateralni put čine vene želuca (lat. *vene gastrice breves* i *vene coronariae ventriculi*) te ezofagelani pleksus distalnog dijela jednjaka. To su ujedno mjesta gdje nastaju gastroezofagealni varikoziteti (3). Varikoziteti su prisutni u polovici bolesnika s jetrenom cirozom, a varicealno krvarenje predstavlja najtežu i po život opasnu komplikaciju s procijenjenom stopom mortaliteta od 30% (2). Portalna hipertenzija se u 90% slučajeva javlja kao posljedica jetrene ciroze (15). Naime, splahnhična vazodilatacija dovodi do porasta portalnog venskog protoka, a abnormalnosti arhitekture jetre, endotelna disfunkcija i povišeni intrahepatični vaskularni tonus povećavaju hepatalnu rezistenciju portalnom protoku krvi. Ujedno, krvarenje komplicira deficit koagulacijskih faktora i trombocita koji nastaju uslijed poremećaja jetrene sintetske funkcije, nedostatka trombopoetina i hipersplenizma (16). Osim portalnog tlaka, pokazatelji rizika od krvarenja su i težina jetrene disfunkcije, veličina varikoziteta te promjene strukture varicealne stijenke s pojavom mikroteleangiektazija. One se endoskopski prepoznaju kao crvene mrlje i uzdignuća, a znak su povećane napetosti stijenke varikoziteta (17). Probir se provodi u svih pacijenata s cirozom, a primarna profilaksa (neselektivni beta-blokatori ili endoskopska ligacija) je indicirana kod nalaza srednjih/velikih varikoziteta ili crvenih mrlja/uzdignuća te kod Child-Pugh C stadija jetrene bolesti (1). Težinu nastalog krvarenja iz varikoziteta određuju vrijednosti portalnog tlaka. Iz tog razloga se u zbrinjavanju akutne hemoragije primjenjuju terlipresin, somatostatin ili oktreotid koji dovode do vazokonstrukcije splahnhičkog krvotoka te posljedične redukcije portalnog protoka. Kao što je prethodno spomenuto, EGD se treba učiniti unutar 12 sati od pojave krvarenja. Optimalna terapijska mjera zaustavljanja krvarenja jest postavljanje

ligatura, a može se primijeniti i sklerozacija. Kod neuspjeha endoskopskih tehnika, pristupa se postavljanju transjugularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta (engl. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*; TIPS) ili kirurškoj obradi krvarećih varikoziteta (17). U slučaju masovnog i nekontroliranog krvarenja, kao privremena metoda liječenja (najviše do 24 sata), koristi se mehanička kompresija balonskom tamponadom ili ezofagealnim stentom. Glavne komplikacije varicealnih krvarenja su infekcije, jetrena encefalopatija i poremećaj bubrežne funkcije. Bakterijske infekcije se javljaju u 50% slučajeva, te je stoga indicirano primijeniti antibiotsku profilaksu (ceftriakson ili kinolon) koja smanjuje rizik od ponovnog krvarenja i pospješuje preživljenje. Apsorpcija toksičnih razgradnih produkata krvnih proteina iz crijeva može potaknuti encefalopatiju pa se sukladno tomu, za prevenciju pogoršanja encefalopatije preporučaju laktuloza ili rifaksim (18). Osim gastroezofagealnih varikoziteta, portalna hipertenzija predisponira kongestiju kapilara želučane sluznice i razvoj portohipertenzivne gastropatije koja također može uzrokovati krvarenje.

#### 1.4.1.3. OSTALI UZROCI KRVARENJA

Mallory-Weissovo sindrom karakteriziraju uzdužne laceracije sluznice u području gastroezofagealnog spoja koje dovode do krvarenja iz submukoznih arterija. Ozljeda sluznice se javlja zbog propulzije želučane kardijske u torakalnu šupljinu uslijed iznenadnog porasta intraabdominalnog tlaka, najčešće kao posljedica povraćanja. Krvarenje je uglavnom blago i spontano prestaje. U liječenju se primjenjuju IPP, a kod znakova aktivnog krvarenja potrebni su i hemostatski zahvati (1,2).

Dieulafojeva lezija je aberantna submukozna krvna žila velikog promjera koja prolazi kroz epitel sluznice bez vidljive ulceracije. Najčešće je smještena u fundusu želuca. Karakterizira ju intermitentno i masivno krvarenje, ali i otežana identifikacija u odsutnosti aktivnog krvarenja. Novije metode za potvrdu dijagnoze koriste endoskopski ultrazvuk. Zbog čestih recidiva i



poteškoća u detekciji izvora krvarenja, nakon liječenja preporuča se obilježavanje lezije submukoznom injekcijom tinte (1).

Cameronova lezija je erozija ili laceracija sluznice koja nastaje u području velikih hijatalnih hernija. Iako može biti uzrok akutnog gubitka krvi, češće se manifestira okultnim krvarenjem i sideropeničnom anemijom. Standardna terapija uključuje IPP i supstituciju željeza, te kirurško liječenje hernije kod izostanka učinka medikamentne terapije (2).

Aortoenterička fistula predstavlja komunikaciju između trbušne aorte i probavnog sustava. Primarna aortoenterička fistula nastaje zbog aneurizme abdominalne aorte i obično se pojavljuje u distalnom segmentu duodenuma. Sekundarne fistule su češće, zahvaćaju područje tankog crijeva, a javljaju se kao komplikacija kirurške rekonstrukcije aorte. Metode izbora za prepoznavanje aberantne komunikacije su kompjueterizirana tomografija (engl. *computed tomography*; CT) i magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance imaging*; MRI), a liječenje je kirurško (2).

## **1.5. KRVARENJE IZ DONJEG DIJELA PROBAVNOG SUSTAVA**

### **1.5.1. DIJAGNOZA I PROCJENA RIZIKA**

U najvećem broju slučajeva, akutno krvarenje iz tankog i debelog crijeva prezentira se pojavom hematokezije. Rijetko, krvarenje iz tankog crijeva, cekuma i uzlaznog kolona uz usporeni prolazak crijevnog sadržaja uzrokuje melenu (3).

Primarne metode u dijagnostičkoj obradi bolesnika s pretpostavljenim izvorom krvarenja u donjem GI sustavu su kolonoskopija ili fleksibilna sigmoidoskopija (19). Primjena sigmoidoskopije omogućuje pregled rektuma i descendentnog kolona, a može se razmotriti u bolesnika s visoko suspektnim poremećajem distalnog dijela probavne cijevi (npr. hemoroidi, proktitis, anorektalne fisure/fistule) (1,2). Ipak, u većini slučajeva potrebna je evaluacija čitave

površine debelog crijeva, a ona se provodi tek nakon adekvatne pripreme crijeva. Iako optimalno vrijeme za pretragu nije definirano, rana kolonoskopija (unutar 24 sata) smanjuje količinu transfundiranih eritrocita i ukupno trajanje hospitalizacije (19). Detekcija lezije visokog rizika za krvarenje (aktivno krvarenje, vidljiva krvna žila, adherirani ugrušak) nalaže terapijsku hemostazu (20). Slikovne pretrage koje upotpunjuju dijagnostički postupak su CT, angiografija, kompjuterizirana angiografija te scintigrafija (2). Osobito su značajne u prepoznavanju krvarenja u području tankog crijeva (21). Uz to, angiografija omogućuje transkatetersku embolizaciju krvarećih arterija (22). Budući da uspješnost otkrivanja izvora hemoragije ovisi o pojavi aktivnog krvarenja, radiološki modaliteti se prvenstveno primjenjuju u zbrinjavanju hemodinamski nestabilnih pacijenata. Hematokezija u 10-15% slučajeva nastaje uslijed krvarenja u području iznad Treitzovog ligamenta. S tim u vezi, kod negativnog nalaza pregleda donjeg GI trakta, potrebno je razmotriti EGD ili potisnu enteroskopiju (engl. *push enteroscopy*) (23).

Britansko društvo za gastroenterologiju (engl. *British Society of Gastroenterology*) za procjenu hemodinamskog statusa preporuča indeks šoka, koji označava omjer srčane frekvencije i sistoličkog tlaka. Vrijednosti indeksa veće od 1 iziskuju određivanje mjesta krvarenja metodom kompjuterizirane angiografije, a potom (u najkraćem roku) i primjenu endovaskularne intervencije kojom se učini konačna hemostaza. Nadalje, radi kategorizacije rizika od nepovoljnih ishoda koristi se Oaklandov zbroj. Zbroj obuhvaća sljedeće komponente: dob, spol, prethodni prijem u bolnicu zbog krvarenja iz donjeg dijela GI trakta, digitorektalni pregled, srčana frekvencija, sistolički krvni tlak i koncentracija hemoglobina. Vrijednosti Oaklandovog zbroja >8 sugeriraju na veliko krvarenje (19).

### **1.5.1. ETIOLOGIJA**

Glavne uzročne lezije krvarenja iz donjeg dijela probavnog sustava predočene su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Etiologija krvarenja iz donjeg dijela probavnog sustava (22)

<b>UZROK KRVARENJA IZ DONJEG DIJELA GI</b>	<b>UČESTALOST (%)</b>
Divertikularna bolest	30
Hemoroidi	14
Ishemijski uzrok	12
Upalne bolesti crijeva	9
Ijatrogeni (polipektomija)	8
Neoplazme (karcinom kolona/polipi)	6
Rektalna ulceracija	6
Vaskularna ektazija	3
Radijacijski kolitis/proktitis	3
Drugo	6

#### 1.1.1.2. DIVERTIKULI DEBELOG CRIJEVA

Divertikuloza je najčešći uzrok krvarenja iz donjeg dijela GI sustava. Divertikularno krvarenje se tipično manifestira intermitentnom pojavom bezbolnih hematokezija, a u 75% slučajeva dolazi do spontanog zaustavljanja krvarenja (1). Divertikuli nastaju hernijacijom sluznice i submukoze kroz mišićni sloj stijenke. To se uglavnom javlja na mjestu ulaska hranidbene arterije (lat. *vasa recta*) u kružni mišićni sloj stijenke gdje intraluminalni tlak s lakoćom nadvlada oslabljenu stijenku i uzrokuje hernijaciju. Ovdje je zapravo riječ o pseudodivertikulima koji za razliku od pravih ne sadrže sve slojeve crijevnog stijenke. Iako se najveći broj lezija nalazi u sigmoidnom kolonu, divertikuli desnog kolona pokazuju veću sklonost krvarenju i uzrok su nastanka 50-90% hemoragijskih komplikacija (24). Krvarenje se javlja iz baze ili vrata divertikula, u području gdje je žila od crijevnog lumena odvojena samo sluznicom (2). Razvoju hemoragije pogoduju starija životna dob i dugotrajna primjena NSAID-a. Iako krvarenje nastaje u tek 3-5% bolesnika s divertikulozom, rizik za pojavu rekurentnog krvarenja nakon inicijalne epizode hemoragije iznosi 14-38% (24). Kod kliničke obrade krvarenja iz GI sustava, dijagnoza „definitivnog divertikularnog krvarenja“ se postavlja na osnovi endoskopskog nalaza nedavnog krvarenja ili radiološkog prikaza krvarenja, uz naknadnu kolonoskopsku ili kiruršku potvrdu divertikuloze. Termin „pretpostavljeno

krvarenje“ opisuje divertikule bez znakova nedavnog krvarenja, a „incidentalna divertikuloza“ se koristi za divertikule koji su utvrđeni uz istodobni prikaz drugog izvora GI krvarenja (2). Aktivno krvarenje se zaustavlja submukoznom primjenom epinefrina, mehaničkom tamponadom ili postavljanjem klipsa, dok se kod nekrvarećih divertikula primjenjuje termalna koagulacija (24).

### 1.1.1.3. ANGIODISPLAZIJA

Angiodisplazije su značajan izvor krvarenja iz donjeg GI trakta, osobito u bolesnika starije dobi. Građene su od ektatičnih, tortuoznih submukoznih žila koje su obično obložene samo endotelom sluznice ili malom količinom glatke muskulature. Uz to, karakterizira ih prisutnost arteriovenskih komunikacija koje se pojavljuju kao odraz poremećaja prekapilarnih sfinktera (2). Opisane vaskularne abnormalnosti se najčešće nalaze u cekumu i ascendentnom kolonu, a krvarenje je u većini slučajeva kronično ili ponavljajuće. Angiodisplazije se javljaju kao manifestacija Rendu-Osler-Weberove bolesti, a osim toga nerijetko su povezane s bolestima bubrega, aortnom stenozom, von Willebrandovom bolesti i sistemskom sklerozom (1).

## 1.6. OKULTNO KRVARENJE

### 1.6.1. SIDEROPENIČNA ANEMIJA

Definicijom Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*; WHO), anemiju određuje koncentracija serumskog hemoglobina manja od 120 g/L u žena i 130 g/L u muškaraca. Anemija se najčešće javlja zbog deficita željeza, koji je prisutan u 50% bolesnika (25). Sideropenija je posljedica fizioloških, patoloških, okolišnih i genetskih čimbenika koji uzrokuju smanjen unos, poremećaj apsorpcije, povećanu potrebu ili gubitak željeza (26). Glavni poremećaji GI sustava uslijed kojih nastaje su malapsorpcija, krvarenje i inflamacija (27). Etiologija nedostatka željeza varira ovisno o promatranim dobnim skupinama i geografskim

regijama. U razvijenim zemljama, dominantni uzroci su nedostatni unos zbog nepravilne prehrane (vegetarijanstvo) te povećani gubitak zbog kroničnog krvarenja iz probavnog ili genitalnog sustava (28). U muškaraca i postmenopauzalnih žena, u najvećem broju slučajeva sideropenična anemija se javlja kao manifestacija patološkog procesa GI sustava (29). Kliničku sliku bolesti karakteriziraju simptomi i znakovi anemije i hipoksemije (bljedilo kože i sluznica, umor, glavobolja, vrtoglavica, sinkopa, dispneja) i nedostatka željeza (suhoća i hrapavost kože, alopecija, atrofični glositis, koilonihija, Plummer-Vinsonov sindrom) (30). Dijagnoza se postavlja na temelju nalaza snižene plazmatske vrijednosti hemoglobina i feritina. Uz to, indikatori sideropenije su: mikrocitoza i hipokromija eritrocita, deficit željeza i hepcidina, smanjena zasićenost transferina (26) te povišeni ukupni (engl. *total iron-binding capacity*; TIBC) i nezasićeni kapaciteti vezanja željeza (engl. *unsaturated iron binding capacity*; UIBC) (3).

### **1.6.2. DIJAGNOZA**

Dijagnostički postupak obuhvaća anamnezu i fizikalni pregled koji mogu ukazivati na etiologiju krvarenja te endoskopske pretrage kojima se dijagnosticira osnovna bolest. Opseg početne evaluacije okultnog krvarenja ovisi o istodobnom nalazu sideropenične anemije. Naime, smjernice Američkog gastroenterološkog udruženja (engl. *American Gastroenterological Association*; AGA), u pacijenata s normalnim vrijednostima hemoglobina i željeza (uz nalaz fekalne krvi) predlažu endoskopsku pretragu donjeg GI trakta. Naprotiv, nalaz sideropenične anemije bez poznatog uzroka nedostatka željeza indicira opsežniju pretragu, koja uz kolonoskopiju sadrži i endoskopski pregled gornjeg probavnog sustava (31,32). Daljnje zbrinjavanje se odnosi na eradicaciju *H. pylori* infekcije te na uvođenje nadomjesne terapije željeza. Pregled videokapsulom je potrebno razmotriti kod znakova patološke lezije tankog crijeva, anemije refraktorne na suplementaciju željeza te u okolnostima

u kojima bi identifikacija krvareće lezije utjecala na dosadašnji terapijski režim (antikoagulantna i antitrombocitna terapija) (33).

### 1.6.3. ETIOLOGIJA

Najčešći etiološki faktori okultnog GI krvarenja su: karcinom kolona, ezofagitis, peptička ulkusna bolest, gastritis, upalne bolesti crijeva, angiodisplazije, portalna hipertenzivna gastropatija i tumori tankog crijeva (4). Prikaz učestalosti pojedinih uzročnih dijagnoza nalazi se u Tablici 4.

**Tablica 4.** Etiologija okultnog krvarenja iz probavnog sustava (32)

<b>UZROK OKULTNOG KRVARENJA</b>	<b>UČESTALOST (%)</b>
<b>Lezije u donjem dijelu GI sustava</b>	<b>20-30</b>
Angiodisplazija	1-9
Kolitis	1-2
Karcinom kolona	5-11
Adenomatozni polipi	5-14
<b>Lezije u gornjem dijelu GI sustava</b>	<b>29-56</b>
Angiodisplazija	1-8
Celijakija	0-6
Ulkus duodenuma	1-11
Ezofagitis	6-18
Karcinom želuca	1-4
Ulkus želuca	4-6
Gastritis	3-6
<b>Lezije u gornjem i donjem dijelu GI</b>	<b>1-17</b>
<b>Izvor krvarenja nije utvrđen</b>	<b>29-52</b>

### 1.7. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

Antikoagulansi inhibiraju faktore koagulacijske kaskade i koče stvaranje fibrinskih ugrušaka. U skupinu antikoagulantnih lijekova se ubrajaju heparini, antagonisti vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*; VKA) te novi oralni antikoagulansi (engl. *novel oral anticoagulants*; NOAC) za koje se koristi i naziv direktni oralni antikoagulansi (engl. *direct oral anticoagulants*; DOAC) (34).

### **1.7.1. MEHANIZAM DJELOVANJA**

Varfarin i ostali VKA interferiraju u ciklus vitamina K te na taj način ometaju posttranslacijsku modifikaciju čimbenika zgrušavanja u jetri. Karboksilacijom glutamatnih ostataka plazmatskih faktora II, VII, IX i X nastaju njihove biološki aktivne forme koje su nužne za napredovanje koagulacije. Reakcija karboksilacije ovisi o količini reducirane forme vitamina K (hidrokinon; KH<sub>2</sub>). Varfarin kompetitivno inhibira C1 podjedinicu enzima vitamin K epoksid-reduktaze (engl. *Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1*; VKORC1) čime se zaustavljanja proces regeneracije inaktivnog vitamin K epoksida u aktivni KH<sub>2</sub> oblik i sprječava produkcija aktiviranih čimbenika zgrušavanja. Osim toga, VKA suprimiraju učinak endogenih inhibitora tromboze (proteini C, S i Z) (34,35).

Za razliku od VKA koji inhibiraju niz koagulacijskih čimbenika, NOAC-i su usmjereni protiv specifičnog faktora kaskade čime se postiže predvidljiv antikoagulantni učinak. Aktivaciju koagulacijske kaskade potiče nastanak kompleksa između tkivnog faktora i aktiviranog faktora VII. Kompleks dalje aktivira faktore X i IX nakon čega slijedi stvaranje protrombinaznog kompleksa i trombina. Trombin katalizira pretvorbu topljivog fibrinogena u netopljivi fibrin što rezultira nastankom krvnog ugruška. Prema mehanizmu djelovanja, NOAC-i se dijele na izravne inhibitore trombina (dabigatran) i izravne inhibitore aktiviranog faktora X (Xa; rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) (35,36).

Osim oralnih antikoagulansa, u skupinu antikoagulantnih lijekova ubrajaju se i heparini koji svoj učinak ostvaruju inhibicijom trombina (nefrakcionirani heparin) ili formacijom kompleksa s antitrombinom koji zatim koči djelovanje koagulacijskih proteaza (niskomolekularni heparin).

### **1.7.2. INDIKACIJE**

Antikoagulansi se koriste za prevenciju i liječenje tromboembolijskih komplikacija. Najčešća indikacija za oralnu antikoagulantnu terapiju jest prevencija moždanog udara i sistemske

embolije u pacijenata s atrijskom fibrilacijom (FA) . Gubitak učinkovite atrijske kontrakcije i stagnacija krvi predisponirajući su faktori za nastanak tromba u aurikuli lijeve pretklijetke. S tim u vezi, FA 3 do 5 puta povećava rizik od moždanog udara (37). VKA reduciraju rizik od tromboembolije za 64%, dok je kod primjene NOAC-a rizik manji za dodatnih 19%. Također, uz VKA dolazi do smanjenja mortaliteta za 26%, a uz NOAC-e i za dodatnih 10% (38). Ostale indikacije za antikoagulantnu terapiju obuhvaćaju prevenciju i liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne tromboembolije (PTE) (39–43). Povrh toga, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban nalaze primjenu u prevenciji DVT kod elektivnih zahvata ugradnje proteze kuka ili koljena (39,40,42), a varfarin štiti od razvoja tromboembolijskih događaja nakon infarkta miokarda te kod valvularnih bolesti ili umjetnih srčanih zalistaka (41). Heparini se primjenjuju parenteralno, a potrebno ih je razmotriti u sljedećim stanjima: prevencija i liječenje DVT/PTE, akutni koronarni sindrom, akutna okluzija periferne arterije te prevencija trombotičkih komplikacija prilikom izvantjelesne cirkulacije.

### **1.7.3. KOMPLIKACIJE**

Najčešći neželjeni događaj terapijske antikoagulacije jest krvarenje (44). Naime, prekomjerno interferiranje u fiziološke procese koagulacije smanjuje hemostatski odgovor i predisponira razvoj hemoragijskih komplikacija. Procijenjena godišnja incidencija krvarenja za VKA iznosi 3,8%, a rizik je najveći u prvih 30 dana po uvođenju antikoagulantne terapije (11,8%) (45). Varfarin je lijek uskog terapijskog indeksa, a uz to podložan je brojnim interakcijama s drugim lijekovima i hranom. Jednako tako, farmakodinamički učinak lijeka ovisi o polimorfizmu VKORC1 gena i dvaju gena odgovornih za enzimsku aktivnost CYP2C9. Nuspojave primjene varfarina su zbog toga česte te je potrebno praćenje djelovanja lijeka mjerenjem razine međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International normalised ratio*; INR) (36). Za većinu indikacija preporuča se održavanje vrijednosti INR-a u referentnom rasponu 2-3 (kod mehaničkih valvula 2,5-3,5). (41). Klinički čimbenici za procjenu rizika od velikog krvarenja



u bolesnika s FA i antikoagulantnom terapijom sadržani su u akronimu HAS-BLED (hipertenzija, poremećaj funkcije bubrega/jetre, moždani udar, krvarenje u anamnezi, nestabilne vrijednosti INR-a, starija dob (>65 godina), lijekovi i alkohol) (46).

Kod vitalne ugroženosti bolesnika nužno je postići oporavak hemostatskih mehanizama, što podrazumijeva reverziju učinka lijeka i nadoknadu čimbenika koagulacije. Terapija izbora za neodgodivu kompenzaciju koagulacijskih faktora su koncentrat protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC) i svježe smrznuta plazma (SSP). Vitamin K antagonizira učinak varfarina, međutim do normalizacije vrijednosti INR-a dolazi tek nakon 24 sata. Nasuprot varfarinu, poluvrijeme eliminacije za većinu NOAC-a iznosi 12 sati, uz potpunu neutralizaciju učinka nakon 24 sata po obustavi primjene lijeka (5). S kliničkog aspekta ova karakteristika je značajna jer prekidom uzimanja lijeka dolazi do brzog i predvidljivog oporavaka mehanizama koagulacije. Ipak, potrebno je napomenuti kako rutinski laboratorijski testovi za praćenje parametara koagulacije nemaju dovoljnu senzitivnost u kvantifikaciji plazmatske koncentracije NOAC-a. Za precizniju procjenu intenziteta aktivnosti novih antikoagulansa koriste se ekarinski kromogeni test za dabigatran i kromogeni test za inhibitore faktora Xa (47). Dok se dabigatran može ukloniti hemodijalizom, za brzi prekid antikoagulacije su najpogodniji specifični antidoti. Idarucizumab poništava djelovanje dabigatrana, a andeksanet alfa postiže reverziju inhibitora faktora Xa. U nedostatku specifičnih antidota potrebno je razmotriti PCC (5,19).

Osim krvarenja, neželjeni učinci varfarina se mogu manifestirati simptomima poremećaja probavnog sustava (mučnina, povraćanje, proljev), a rijetko i pojavom kumarinske nekroze, kalcifilaksije ili sindroma ljubičastog stopala (43). Također, kod heparina treba spomenuti heparinom induciranu trombocitopeniju (36).

#### 1.7.4. INTERAKCIJE

VKA ulaze u interakcije s velikim brojem lijekova i prehrambenih proizvoda koje otežavaju kontrolu antikoagulacije i povećavaju rizik od štetnih događaja. Varfarin se gotovo potpuno metabolizira u jetri djelovanjem citokroma P450. R-enantiomer je supstrat CYP1A2 i CYP3A4, a L-enantiomer metabolizira enzim CYP2C9 (41). Poznato je da induktori jetrenih enzima (barbiturati i rifampicin) smanjuju antikoagulantno djelovanje varfarina dok u slučaju lijekova koji inhibiraju pojedine izoforme P450 (amiodaron, disulfiram, metronidazol, flukonazol, trimetoprim/sulfametoksazol) postoji povećani rizik od krvarenja i toksičnosti (36,41). Nadalje, udio slobodne frakcije varfarina je povećan kod istodobne primjene lijekova koji ga uklanjaju s veznih mjesta na proteinima plazme (36). Za razliku od toga, kolestiramin veže varfarin u crijevima te smanjuje njegovu bioraspoloživost i plazmatsku koncentraciju (36). S obzirom na to da varfarin svoj učinak postiže djelovanjem na metabolizam vitamina K, razumljivo je da će varijacije u koncentraciji vitamina utjecati na očekivani terapijski efekt. Količina vitamina K ovisi o unosu vitamina prehrambenim namirnicama, ali i uzimanju lijekova (npr. antibiotici) koji mijenjaju crijevni mikrobiom (36).

Jedna od prednosti NOAC-a u odnosu na VKA jest manji broj klinički značajnih interakcija s drugim farmakološkim pripravcima i hranom. Unatoč tomu, potentni inhibitori (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir) ili induktori (rifampicin, fenitoin, karbamazepin) CYP3A4 i P-glikoproteina mogu povećati izloženost antikoagulantnoj aktivnosti ili ugroziti učinkovitost NOAC-a (35). Naime, P-glikoprotein je membranski transporter uključen u put crijevne resekrecije i bubrežne eliminacije lijekova, dok CYP3A4 sudjeluje u metabolizmu rivaroksabana i apiksabana u jetri (48). Učestalost hemoragijskih komplikacija raste i kod farmakodinamičkih interakcija između antikoagulansa i lijekova koji utječu na hemostazu, poput inhibitora agregacije trombocita (aspirin, NSAID, klopidogrel, tiklopidin) i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*; SSRI) (36).

## **1.8. POVEZANOST GI KRVARENJA I ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE**

Nasuprot tradicionalnim kumarinskim antikoagulansima, NOAC-e karakterizira brz nastup djelovanja te predvidljiv antikoagulantni odgovor koji ne zahtijeva nadzor laboratorijskih parametara koagulacije i učestalo prilagođavanje doze lijeka. Ispitivanja sigurnosnog profila pokazala su da primjena NOAC-a, u odnosu na VKA, reducira ukupni rizik nastanka velikih krvarenja za 14% (48), a rizik od hemoragijskog moždanog udara za 35-62% (49). Premda su u terapijskom aspektu jednako vrijedni varfarinu, analizom povezanosti NOAC-a i GI krvarenja pronađeni su nedosljedni dokazi. VKA dovode do trostrukog povećanja incidencije velikih GI krvarenja, u usporedbi s placebom (50). Pojedini autori ističu da primjena NOAC-a povećava učestalost GI hemoragije za dodatnih 25-50% (51–53), dok se drugdje navodi da je rizik ekvivalentan/manji od rizika uz varfarin (54). Također, utvrđene su razlike u relativnim raspodjelama krvarenja iz gornjeg i donjeg dijela probavnog sustava između pojedinih skupina antikoagulansa. Mogući razlog tomu je intenzivna lokalna aktivnost NOAC-a koja zajedno s nepotpunom apsorpcijom iz probavnog lumena dovodi do povećanja frekvencije krvarenja iz donjeg dijela GI trakta. Naprotiv, smatra se da krvarenje posredovano primjenom VKA nastaje zbog sustavnog djelovanja lijeka i inhibicije vitamin K-ovisnih faktora zgrušavanja (55). Nadalje, postoje indikacije da predležće patološke promjene GI sustava impliciraju razvoj krvarenja u bolesnika koji primjenjuju antikoagulantne lijekove (56). Unatoč velikom broju istraživanja koja su ispitivala povezanost GI krvarenja i antikoagulantnih lijekova, većina se temeljila na analizi incidencije nastanka hemoragije, dok je tek mali broj bio usmjeren prema uzročnim dijagnozama i terapijskim intervencijama. Povrh toga, studije su provedene na različitim skupinama ispitanika, s različitim definicijama krvarenja te posljedično i različitim rezultatima. Stoga, podaci o karakteristikama GI krvarenja u populaciji s antikoagulantnom terapijom ostaju nedostatni.

## **2. SVRHA RADA**

Primarni cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati utjecaj primjene antikoagulantnih lijekova na kliničke osobitosti GI krvarenja. Sekundarni cilj bio je utvrditi značaj vrste antikoagulantnog lijeka u terapijskim i prognostičkim karakteristikama GI krvarenja.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

#### **3.1. ISPITANICI**

Ispitivanu skupinu činili su bolesnici koji su u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2019. godine hospitalizirani na Zavodu za gastroenterologiju. Glavni uključni kriteriji istraživanja bili su vidljivo GI krvarenje te sideropenična anemija. Ispitanici su kategorizirani u dvije skupine: (1) skupina bez prethodne primjene antikoagulantnih lijekova i (2) skupina s antikoagulantnom terapijom u vrijeme zaprimanja na bolničko liječenje. U odnosu na vrstu lijeka iz skupine oralnih antikoagulansa, bolesnici su potom podijeljeni u sljedeće kategorije: (a) ispitanici na terapiji NOAC-om te (b) ispitanici na terapiji varfarinom.

#### **3.2. POSTUPCI**

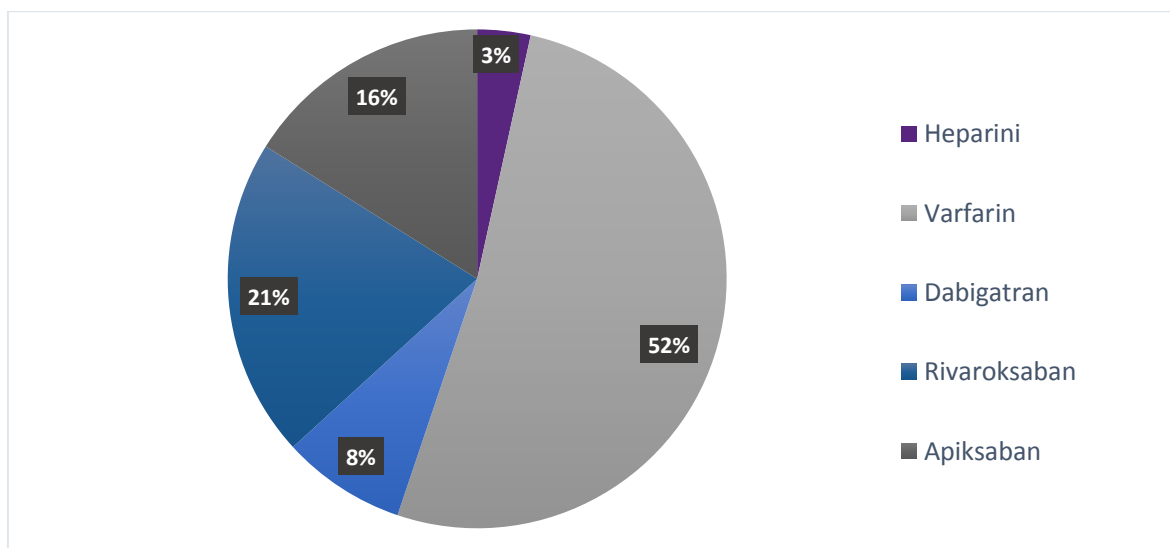
Ispitanici su evidentirani retrospektivnim pregledom baze podataka integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) prema sljedećim šiframa Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10): K25 (vrijed želuca), K26 (vrijed duodenuma), K50 (sideropenična anemija), K92 (ostale bolesti probavnog sustava). Pregledom medicinske dokumentacije (otpusno pismo, povijest bolesti, nalazi laboratorijskih i endoskopskih pretraga te zapisi o provedenom transfuzijskom liječenju) prikupljeni su sljedeći podaci: demografske značajke bolesnika (dob i spol), prisutnost koagulopatije, vrsta lijeka iz skupine antikoagulansa, indikacija za antikoagulantnu terapiju, predoziranost antikoagulantnim lijekom, prezentacija GI krvarenja (okultno/manifestno krvarenje), uzročna dijagnoza, primjena terapijske endoskopske intervencije, količina primijenjenih transfuzijskih pripravaka (deplazmatizirani eritrociti) i ishod liječenja. Manifestno GI krvarenje je određeno na temelju pojave hematemeze, melene ili hematokezije, a okultno krvarenje je utvrđeno laboratorijskim nalazom sideropenične anemije ili pozitivnim testom fekalne krvi. Istraživanje je provedeno na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka, a odobrilo ga je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Dobiveni rezultati analizirani su metodama deskriptivne statistike. Značajnost razlika u primjeni transfuzijskih pripravaka, endoskopskih intervencija, smrtnih ishoda te spolnoj distribuciji između promatranih skupina procijenjene su pomoću Pearson chi-kvadrat testa ( $X^2$ ). Dobne razlike uspoređivane su T-testom za nezavisne uzorke. Također, ovaj test je korišten za komparaciju broja primijenjenih doza transfuzijskih pripravaka između pojedinih skupina ispitanika. Razina statističke značajnosti definirana je P vrijednošću manjom od 0,05.

## 4. REZULTATI

### 4.1. EVALUACIJA POVEZANOSTI GI KRVARENJA I ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE

Retrospektivnim pretraživanjem podataka u 2019. godini zabilježeno je ukupno 517 hospitalizacija zbog manifestnog GI krvarenja ili sideropenične anemije. Daljnjom analizom iz uzorka su izuzete rekurentne hospitalizacije (n=123) te pacijenti bez tražene indikacije za hospitalizaciju (n=57). Naposljetku, ispitivani uzorak sastojao se od 337 bolesnika. Među njima, evidentirano je 214 slučajeva manifestnog te 123 slučajeva okultnog krvarenja. Skupinu s antikoagulantnom terapijom činilo je 87 ispitanika, dok se skupina bez iste sastojala od 250 ispitanika. To jest, zastupljenost antikoagulantne terapije među bolesnicima s GI krvarenjem iznosila je 25,82%. Prvi po učestalosti primjene bio je varfarin (n=45), a zatim slijede rivaroksaban (n=18), apiksaban (n=14) i dabigatran (n=7). Primjena enoksaparina zabilježena je kod dvoje ispitanika, a dalteparina kod jednog ispitanika. Zastupljenost pojedinih antikoagulanasa prikazana je na Slici 1.



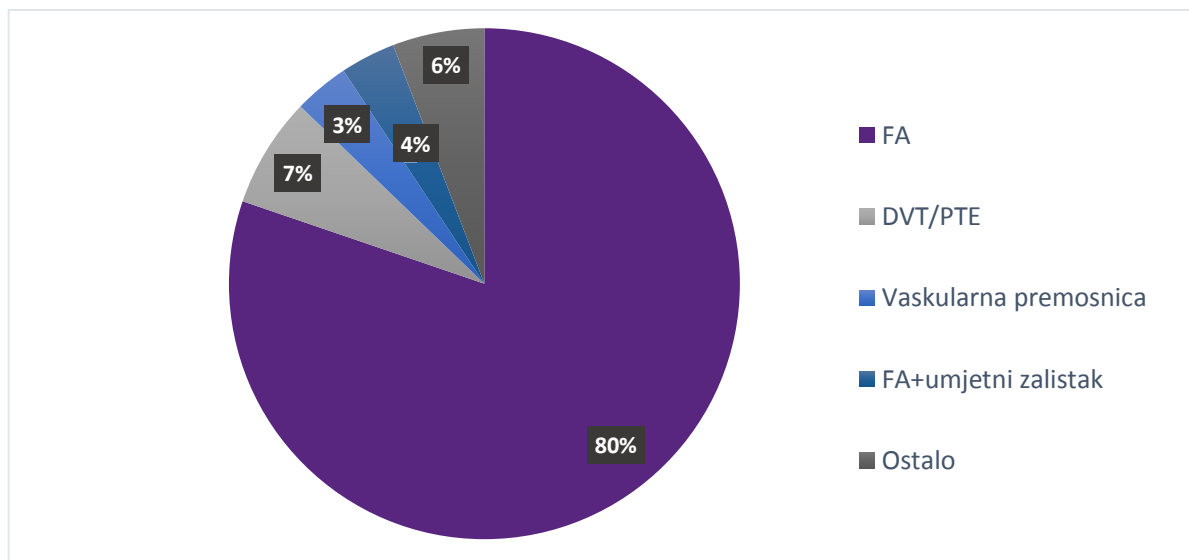
**Slika 1.** Zastupljenost antikoagulantnih lijekova u bolesnika s krvarenjem iz probavnog sustava

Indikacija za primjenu antikoagulantne terapije pronađena je u 86 ispitanika, a njihova raspodjela prikazana je u Tablici 5 te na Slici 2. U najvećeg broja ispitanika antikoagulacija je indicirana zbog FA.

**Tablica 5.** Indikacije za primjenu antikoagulantne terapije

Indikacija	n (%)
Fibrilacija atriya	69 (79,31)
Vaskularna premosnica	4 (4,6)
Fibrilacija atriya + umjetni zalistak	3 (3,45)
Prevenција DVT/PTE	3 (3,45)
Liječenje DVT/PTE	3 (3,45)
Fibrilacija atriya + vaskularna premosnica	1 (1,15)
Undulacija atriya	1 (1,15)
Sekundarna prevencija infarkta miokarda	1 (1,15)
Tromboza portalne vene	1 (1,15)
Nepoznato	1 (1,15)

**DVT** – duboka venska tromboza; **PTE** – plućna tromboembolija



**Slika 2.** Indikacije za primjenu antikoagulantne terapije. **FA** – fibrilacija atriya; **DVT** – duboka venska tromboza; **PTE** – plućna tromboembolija; **Ostalo**: FA+vaskularna premosnica, undulacija atriya, sekundarna prevencija infarkta miokarda, tromboza portalne vene, nepoznato

Karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 6. Bolesnici na antikoagulantnoj terapiji bili su značajno stariji u odnosu na bolesnike bez antikoagulacije. Točnije, medijan dobi bolesnika s

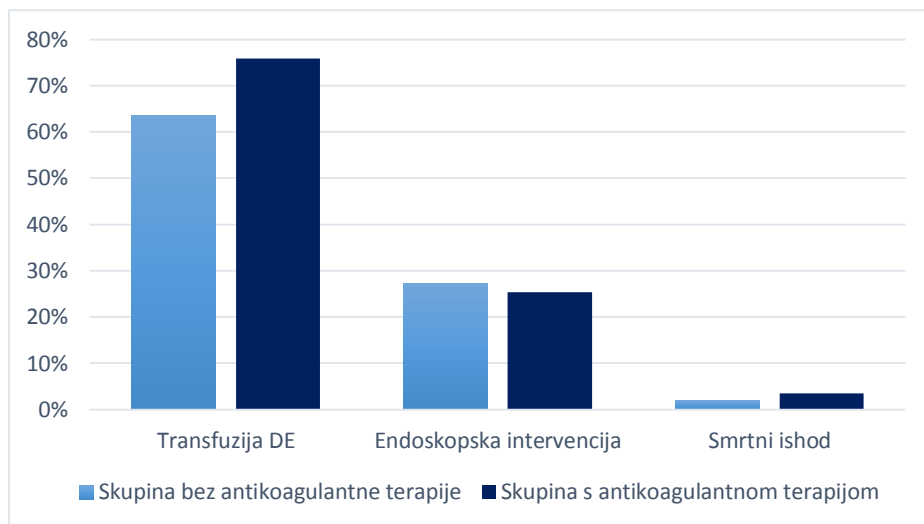


antikoagulantnom terapijom iznosio je 76,91 godinu, dok je prosječna starost ispitanika bez nje iznosila 69,34 godine. Spolna distribucija u skupini ispitanika s antikoagulantnom terapijom i u skupini kontrola nije pokazala bitna odstupanja. Međutim, u bolesnika s antikoagulantnom terapijom primjena DE bila je značajno češća, a prosječne vrijednosti primijenjenih doza bile su značajno veće negoli u skupini bolesnika bez antikoagulantne terapije. Statistički značajna različitost između spomenutih kategorija nije pronađena u učestalosti primjene endoskopske hemostaze, kao ni u broju smrtnih ishoda. Ukupan broj primijenjenih doza DE u promatranom razdoblju iznosio je 706, dok je kod 90 bolesnika učinjena terapijska endoskopska intervencija. Sveobuhvatno, najčešća dijagnoza kod obrade GI krvarenja bila je peptička ulkusna bolest. Ostali uzroci krvarenja te broj pronađenih slučajeva prikazani su na Slici 4.

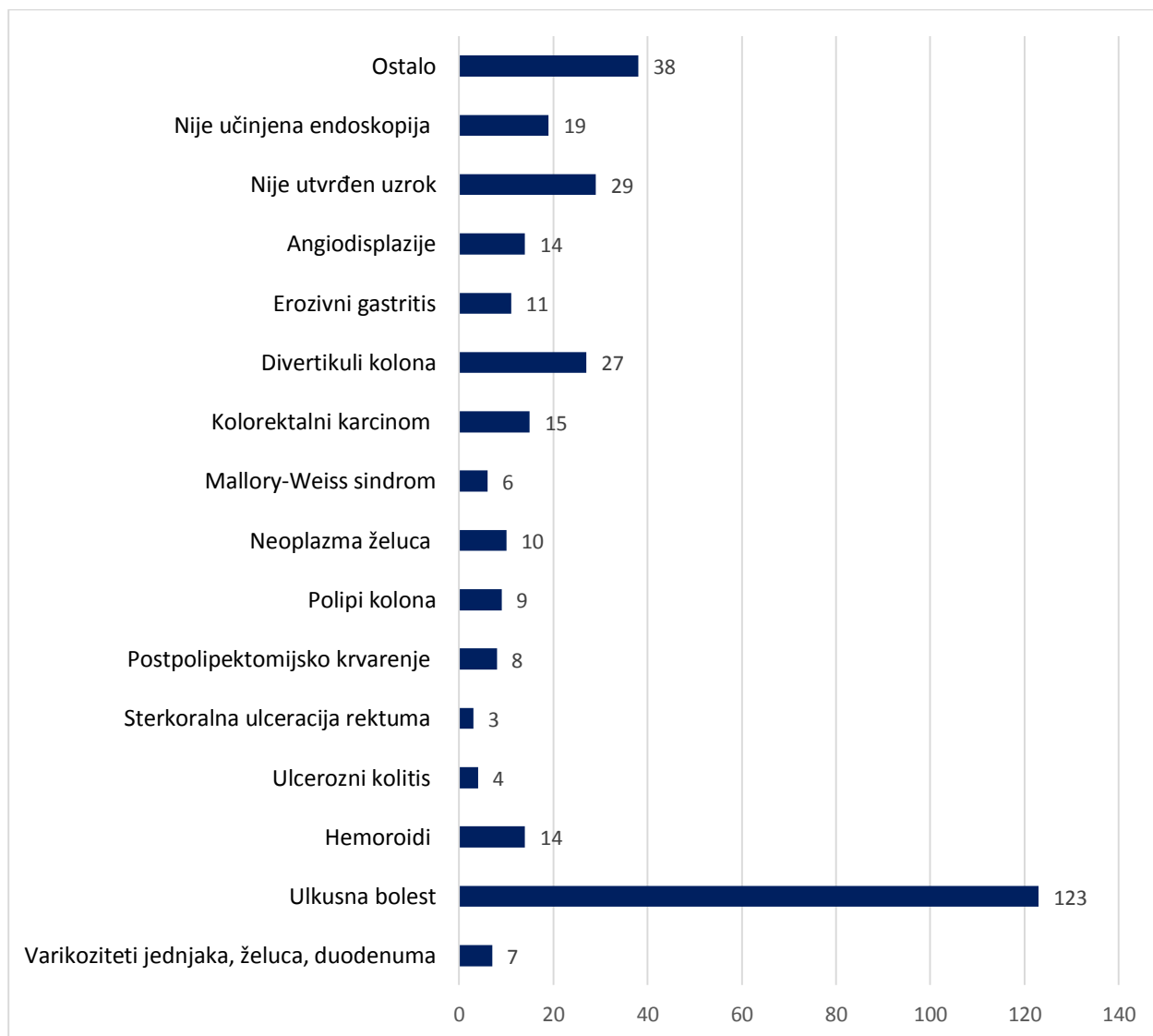
**Tablica 6.** Demografske karakteristike ispitanika i postupci zbrinjavanja GI krvarenja

Kriterij	Ukupno (n=337)	Ispitanici bez antikoagulantne terapije (n=250)	Ispitanici s antikoagulantnom terapijom (n=87)	P vrijednost
Srednja vrijednost dobi ± SD	71,29 ± 13,73	69,34 ± 14,75	76,91 ± 7,96	<0,0001
<b>Spol</b>				0,951
<b>Muškarci, n (%)</b>	185 (54,90)	137 (54,8)	48 (55,17)	-
<b>Žene, n (%)</b>	152 (45,10)	113 (45,2)	39 (43,68)	-
<b>Primjena DE, n (%)</b>	225 (66,77)	159 (63,6)	66 (75,86)	<b>0,049</b>
<b>Srednja vrijednost doza DE ± SD</b>	2,10 ± 1,99	1,96 ± 1,99	2,48 ± 1,87	<b>0,033</b>
<b>Endoskopska intervencija, n (%)</b>	90 (29,71)	68 (27,2)	22 (25,29)	0,838
<b>Smrtni ishod, n (%)</b>	8 (2,37)	5 (2)	3 (3,45)	0,703
<b>Prezentacija GI krvarenja</b>				
<b>Okultno, n (%)</b>	123 (36,50)	97 (38,8)	26 (29,89)	-
<b>Manifestno, n (%)</b>	214 (63,50)	153 (61,2)	61 (70,11)	-

DE – deplazmatizirani eritrociti; GI – gastrointestinalno; SD – standardna devijacija



**Slika 3.** Terapijski ishodi krvarenja. DE – deplazmatizirani eritrociti



**Slika 4.** Uzroci krvarenja iz probavnog sustava

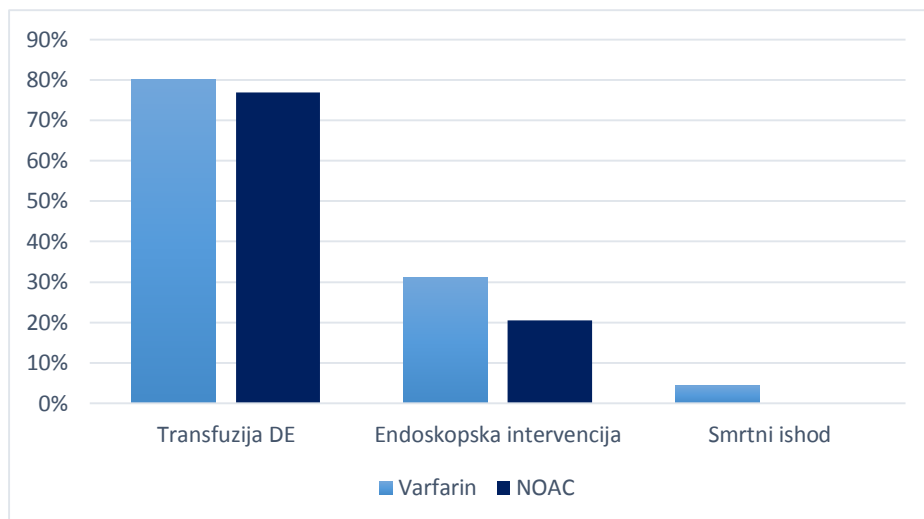
## 4.2. EVALUACIJA UTJECAJA VRSTE PRIMIJENJENOG ANTIKOAGULANSA NA GI KRVARENJE

Od ukupnog broja ispitanika s terapijskom antikoagulacijom, 45 ispitanika primjenjivalo je varfarin dok je kod 39 ispitanika zabilježen lijek iz skupine NOAC. Bolesnici se nisu značajno razlikovali po dobnoj i spolnoj strukturi. Također, između pojedinih skupina ispitanika utvrđena je istovjetna učestalost primjene transfuzije DE i endoskopske hemostaze te pojave smrtnog ishoda. Navedene karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 7 i na Slici 5. Ulkusna bolest bila je vodeći uzrok krvarenja u skupini s prethodnom primjenom varfarina, dok je hospitalizacija u skupini koja je primjenjivala NOAC-e najvećim dijelom bila posljedica divertikularnog krvarenja.

**Tablica 7.** Demografske karakteristike ispitanika i postupci zbrinjavanja GI krvarenja

Kriterij	Antikoagulacija varfarinom (n=45)	Antikoagulacija NOAC-om (n=39)	P vrijednost
Srednja vrijednost dobi ± SD	77,07 ± 8,32	78,10 ± 6,03	0,521
Spol			0,639
Muškarci, n (%)	26 (57,78)	20 (51,28)	-
Žene, n (%)	19 (42,22)	19 (48,72)	-
Primjena deplazmatiziranih eritrocita, n (%)	36 (80%)	30 (76,9)	0,937
Srednja vrijednost doza DE ± SD	2,64± 1,81	2,49± 1,89	0,698
Endoskopska intervencija, n (%)	14 (31,10%)	8 (20,5)	0,394
Smrtni ishod, n (%)	2 (4,44)	0	0,539

DE – deplazmatizirani eritrociti; NOAC - novi oralni antikoagulansi (engl. *novel oral anticoagulants*); SD – standardna devijacija



**Slika 5.** Terapijski ishodi krvarenja. **DE** - deplazmatizirani eritrociti; **NOAC** - novi oralni antikoagulansi (engl. *novel oral anticoagulants*)

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju analizirana je povezanost primjene antikoagulantnih lijekova i krvarenja iz probavnog sustava. Rezultati pokazuju kako primjena antikoagulansa u bolesnika s GI krvarenjem povećava potrebu za transfuzijskim liječenjem, ali značajno ne utječe na ishod krvarenja. Istodobno nisu pronađene značajne razlike u kliničkim osobitostima GI krvarenja kod skupine ispitanika s prethodnom antikoagulacijom varfarinom naspram ispitanika liječenih NOAC-ima.

Globalni trend starenja stanovništva rezultirao je povećanjem prevalencije kardiovaskularnih bolesti i porastom potrošnje antikoagulantnih lijekova (57). Kao što je spomenuto u uvodnom dijelu, isti povećavaju rizik od hemoragijskih komplikacija, a izvor krvarenja se u većine bolesnika nalazi u probavnom sustavu (58). Zastupljenost primjene antikoagulantnih lijekova u ukupnoj populaciji iznosi 12% (59). Prema dobivenim rezultatima, prisutnost antikoagulansa u bolesnika s GI krvarenjem je bitno veća i iznosi čak 25%. Ovaj nalaz upućuje na važan odnos između primjene antikoagulantnih lijekova i pojave GI krvarenja. S tim u vezi, rizik od GI nuspojava predstavlja neophodan kriterij za odluku o započinjanju liječenja i odabir vrste antikoagulantne terapije. S obzirom na to da epizoda krvarenja može predstavljati prvu manifestaciju maligne bolesti, pretpostavlja se da primjena antikoagulansa u bolesnika s okultnim lezijama doprinosi ranijem liječenju i boljoj prognozi (60).

Prevalencija FA, kao i DVT te PTE se uvelike povećava s dobi. Istodobno, starija dob predstavlja važan faktor za razvoj hemoragijskih komplikacija antikoagulantnog liječenja. Stoga, iako ostvaruje najveću korist, starija populacija bilježi i najveći rizik od morbiditeta krvarenja. Starenje je povezano s nizom značajnih fizioloških i patoloških promjena koje pogoduju razvoju nuspojava liječenja, poput poremećaja homeostatske ravnoteže, sarkopenije i usporenog metabolizma lijekova. Nadalje, kronične bolesti i polifarmacija vode k nastanku farmakoloških interakcija, a ograničena prehrana i smanjena crijevna apsorpcija

vitamina K remete sintezu čimbenika zgrušavanja (61). U starijoj dobi povećava se prevalencija morfoloških promjena GI trakta koje potenciraju rizik za razvoj krvarenja (62), a osim toga, raste učestalost kronične bubrežne bolesti. Budući da izlučivanje NOAC-a ovisi o ekskrecijskoj funkciji bubrega, alteracije renalnog klirensa mogu bitno utjecati na eliminaciju lijeka. (61). Navedeno objašnjava statistički značajnu razliku u dobnoj distribuciji između ispitanika s antikoagulantnom terapijom i onih bez nje.

Rezultati dobiveni analizom terapijskih intervencija kod GI krvarenja, ukazuju na značajno veću učestalost primjene DE kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji naspram bolesnika bez nje. Kao što je navedeno u uvodu, odluka o primjeni krvnih pripravaka donosi se na temelju koncentracije serumskog hemoglobina, a uobičajena referentna vrijednost za transfuziju iznosi 70 g/L. Međutim, kod istodobne prisutnosti komorbiditeta, poput ishemijske bolesti srca, transfuzija se primjenjuje već kod nalaza hemoglobina ispod 80 g/L (8). Budući da se prevalencija kardiovaskularnih bolesti povećava s dobi, starija dobna struktura ispitanika liječenih antikoagulantima je potencijalno mogla utjecati na frekvenciju primjene transfuzije. Također, uočeno je kako su prosječne vrijednosti primijenjenih doza DE značajno veće kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji, u odnosu na bolesnike bez terapijske antikoagulacije. Utvrđeni rezultati ukazuju da se primjenom antikoagulantnih lijekova povećava učestalost teških krvarenja. Iako je pronađena povezanost između antikoagulansa i potrebe za transfuzijskim liječenjem, ista korelacija nije utvrđena u primjeni endoskopske intervencije, kao ni u konačnom ishodu GI krvarenja.

Dokazi o djelotvornosti i sigurnosti te razlike između pojedinih terapijskih opcija evaluirani su u velikim randomiziranim studijama i meta analizama. Kod rivaroksabana i dabigatrana u dvostrukoj dnevnoj dozi od 150 mg zabilježen je porast incidencije velikih GI krvarenja, u usporedbi s varfarinom. Također, utvrđena je povezanost između primjene rivaroksabana i sniženih vrijednosti hemoglobina te češće primjene transfuzijskog liječenja (63). Unatoč

mnogobrojnim prednostima NOAC-a nad konvencionalnim antikoagulansima, navedeni nalazi doveli su do pojave ozbiljnih dvojbi vezanih za sigurnost njihove primjene. Osim inhibicije faktora koagulacije, opisano je nekoliko patofizioloških mehanizama kojima NOAC-i utječu na pojavu GI krvarenja, a koji se temelje na pretpostavci o izrazitom lokalnom djelovanju na sluznicu GI sustava. To podržava i značajna redukcija hemoragijskih komplikacija izvan probavnog sustava te povećanje udjela krvarenja iz distalnog segmenta GI trakta uz primjenu NOAC-a, u usporedbi s konvencionalnom antikoagulacijom. U post-hoc analizi RE-LY studije (engl. *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) utvrđeno je kako uz prethodnu terapiju dabigatranom udio krvarenja iz donjeg dijela probavnog sustava iznosi 47%, dok se ista manifestacija krvarenja u skupini s varfarinskom antikoagulacijom bilježi u tek 25% ispitanika (64). Pretpostavlja se da je razlika u distribuciji krvarenja odraz različitih farmakoloških svojstava pojedinih antikoagulansa. Varfarin karakterizira visoka bioraspoloživost koja mu omogućuje brzu i potpunu apsorpciju već u gornjem dijelu GI sustava. Zbog limitiranih apsorpcijskih sposobnosti, lijek se unosi u nedjelotvornom obliku (dabigatraneteksilat) koji se zatim aktivira hidrolizom u enterocitima, portalnoj veni i jetri (35). U probavnom sustavu, djelovanjem esteraze iz crijevnog mikrobioma dolazi do metabolizacije ishodne tvari i akumulacije aktivirane frakcije lijeka u distalnom dijelu GI sustava (56). K tomu, pretpostavlja se da vinska kiselina iz dabigatranske kapsule može izazvati kaustičnu ozljedu crijevne sluznice (65). Za razliku od dabigatrana, inhibitori faktora Xa posjeduju povoljnija farmakokinetička obilježja koja im omogućuju uspješniju apsorpciju. Međutim, njihovo djelovanje na pojavu krvarenja manje je razjašnjeno. S obzirom na to da su NOAC-i supstrati P-glikoproteina, vjeruje se kako alteracije u ekspresiji ovog prijenosnika mogu utjecati na modulaciju eliminacije i reapsorpcije, a time i na njihovu intraluminalnu koncentraciju u probavnom sustavu (66).

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem pokazuju kako je etiološki čimbenik najvećeg broja krvarenja u skupini ispitanika bez antikoagulantne terapije, kao i kod ispitanika s varfarinom, bila ulkusna bolest. Slične rezultate nalazimo i u dosadašnjim publikacijama (67). Za razliku od toga, u kategoriji ispitanika s prethodnom antikoagulacijom NOAC-om krvarenje je većinom bilo uzrokovano crijevnim divertikulima. Smatra se kako je povećana incidencija divertikularnog krvarenja kod primjene antikoagulantnih lijekova posljedica oslabljene hemostaze kod već započetog krvarenja (68). Iako rezultati brojnih analiza ukazuju na povećanje učestalosti krvarenja iz distalnog GI trakta uz primjenu NOAC-a, podaci o zastupljenosti pojedinih uzročnih lezija bitno se razlikuju. Uz divertikule (69), kao uzrok krvarenja nerijetko se navode hemoroidi (70), angiodisplazije i polipi (71).

Nadalje, nekoliko pojedinačnih istraživanja temeljilo se na analizi razlike u terapijskim intervencijama između skupina koje su liječene tradicionalnim ili novim antikoagulansima. Rezultati Pannacha, Brodiea i Cangemia sa sur. pokazali su smanjenje primjene transfuzijskih pripravaka u bolesnika na terapiji NOAC-ima u odnosu prema skupini s varfarinom (52,54,70). Nasuprot tomu, u našem istraživanju značajna statistička razlika u primjeni krvnih pripravaka između ispitanika s različitim antikoagulansima nije pronađena. Slične rezultate naveli su Diamantopouloua te Bouget sa sur. (69,71). Iako je kod Diamantopouloua i sur. zabilježeno povećanje endoskopske hemostaze u skupini bolesnika koji su liječeni NOAC-ima, u usporedbi sa skupinom ispitanika koja je uzimala VKA, ova hipoteza nije potvrđena u našem, kao ni u ostalim istraživanjima. Izrazita divergencija objavljenih rezultata vjerojatno je posljedica heterogenih kriterija istraživanja i ispitivanih populacija.

U ograničenja provedenog istraživanja pripada izostanak podataka o konkomitantnoj farmakoterapiji, kao i previd istodobnih pridruženih bolesti (posebice bolesti bubrega i jetre). Također, suvremene studije ukazuju na to da svi direktni oralni antikoagulansi nemaju jednaku tendenciju rizika od GI krvarenja, što podrazumijeva da skupinu NOAC ne bismo trebali



ocjenjivati kao jedinstven farmakološki entitet. Premda se radi o malom uzorku, naše istraživanje je značajno jer su njime obuhvaćeni i bolesnici s okultnim GI krvarenjem, što nije slučaj kod dosadašnjih studija. Također, prednost ovog rada je i usmjerenost prema klinički relevantnim obilježjima GI krvarenja povezanih s primjenom antikoagulansa, za razliku većine publikacija objavljenih na tu temu, a koja su se ponajprije bavila utvrđivanjem incidencije hemoragijskih komplikacija antikoagulantnog liječenja.

## 6. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju povezanost GI krvarenja i primjene antikoagulantne terapije. Ispitanici na antikoagulantnoj terapiji bili su značajno stariji od ispitanika bez iste, što govori u prilog da starija dob predstavlja rizični čimbenik za GI krvarenje vezano uz liječenje antikoagulansima. Također, kod primjene antikoagulantne terapije, utvrđeno je statistički značajno povećanje učestalosti transfuzije i prosječnih vrijednosti količina primijenjenih doza DE. Jednaka povezanost nije pronađena u aspektu endoskopske terapijske intervencije, kao ni u ishodu GI krvarenja. Prema navedenom, iako primjena antikoagulantne terapije povećava težinu GI krvarenja, istodobno ne dovodi do porasta nepovoljnih ishoda liječenja.

Naposljetku, nisu nađene statistički značajne razlike u ispitivanim karakteristikama krvarenja između bolesnika na terapiji varfarinom i NOAC-ima. Iako su pojedini autori ukazali na povećanje incidencije GI krvarenja kod primjene NOAC-a u odnosu na varfarin, naši rezultati sugeriraju da njihova primjena nema značajan utjecaj na terapijske i prognostičke karakteristike GI krvarenja. S porastom starenja stanovništva očekuje se daljnje povećanje primjene antikoagulantnih lijekova. Stoga, konzistentni dokazi o kliničkim osobitostima GI krvarenja u bolesnika liječenih antikoagulansima uvelike pomažu uspješnijem zbrinjavanju krvarećih bolesnika. Nadolazeća istraživanja trebalo bi usmjeriti prema novoj generaciji antikoagulansa koji se, zbog brojnih prednosti naspram tradicionalnih, smatraju preferiranom metodom suvremenog liječenja tromboembolijskih komplikacija.

## 7. SAŽETAK

**Cilj:** Cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati utjecaj primjene antikoagulantnih lijekova na kliničke osobitosti gastrointestinalnog (GI) krvarenja te utvrditi razlike u karakteristikama krvarenja kod primjene različitih skupina antikoagulansa.

**Ispitanici i postupci:** U istraživanje su uključeni bolesnici koji su u 2019. godini hospitalizirani zbog manifestnog GI krvarenja ili sideropenične anemije. Podaci su prikupljeni retrospektivnim pregledom baze podataka bolničkog informacijskog sustava.

**Rezultati:** Ispitivani uzorak sastojao se od 337 bolesnika, a primjena antikoagulantne terapije utvrđena je kod četvrtine ispitanika. Od toga, primjena varfarina je zabilježena kod 45, a primjena novih oralnih antikoagulansa (engl. *novel oral anticoagulants*; NOAC) kod 39 ispitanika. Ispitanici na antikoagulantnoj terapiji bili su značajno stariji naspram onih bez nje. Također, utvrđena je statistički značajna povezanost između primjene antikoagulantne terapije i povećanja učestalosti transfuzije te broja primijenjenih doza deplazmatiziranih eritrocita (DE). Statistički značajna razlika između promatranih skupina nije pronađena u učestalosti primjene endoskopske hemostaze, kao ni u broju smrtnih ishoda. Također, nije potvrđena statistička različitost između bolesnika na terapiji varfarinom i NOAC-ima.

**Zaključak:** Primjena antikoagulantne terapije povećava težinu GI krvarenja, ali ne utječe na terapijski ishod krvarenja. Iako su rezultati pojedinih studija ukazali na povećanu incidenciju GI krvarenja uz primjenu NOAC-a u usporedbi s primjenom varfarina, klinička obilježja nastalih krvarenja se bitno ne razlikuju.

**Ključne riječi:** Antikoagulansi; Gastrointestinalno; Krvarenje; Rivaroksaban; Transfuzija; Varfarin

## **8. SUMMARY**

**Aim:** This study aimed to investigate the influence of anticoagulant drugs on the clinical features of gastrointestinal (GI) bleeding and to determine differences in the treatment and outcome of bleeding with different groups of anticoagulants.

**Patients and Methods:** The study included patients who were hospitalized in 2019 due to visible GI bleeding or sideropenic anemia. Data were collected by retrospective review of the hospital information system database.

**Results:** The study group consisted of 337 patients. One-quarter of the subjects were found to be on anticoagulant therapy. Of these, warfarin was noted in 45 subjects and new oral anticoagulants (NOAC) in 39 subjects. Subjects on anticoagulant therapy were significantly older than those without anticoagulant therapy. They also had an increased frequency and number of administered doses of red cell concentrate (RCC) transfusions. No statistically significant differences were found between the studied groups in the use of therapeutic endoscopy or outcome. No statistical difference was also found between patients on warfarin therapy and NOACs.

**Conclusion:** Anticoagulant therapy increases the severity of GI bleeding but does not affect the therapeutic outcome of bleeding. Although the results of some studies indicated an increased incidence of GI bleeding with NOACs compared with warfarin, the clinical characteristics of the resulting bleeding did not differ significantly.

**Key words:** Anticoagulants; Gastrointestinal; Bleeding; Rivaroxaban; Transfusion; Warfarin

## 9. LITERATURA

1. Chandrasekhara V, Elmunzer J. Clinical gastrointestinal endoscopy. 3. edition. Philadelphia: Elsevier; 2019.
2. Feldman M, Friedman L. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11. edition. Philadelphia: Elsevier; 2021.
3. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž. Interna medicina. 4 izd. Zagreb: Naklada ljevak; 2008.
4. Bektaş A. Management of patients with occult gastrointestinal bleeding. *J Exp Clin Med* 2021;38:38–43.
5. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47(10):a1–46.
6. Saltzman JR. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults. U: UpToDate, Feldman M ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 18.5.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
7. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021;53(3):300–32.
8. Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Therapies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;159(3):1120–8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.095>

9. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, 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(8):1022–9.
10. Howden CW, Metz C. Systematic Review of the Epidemiology of Complicated Peptic Ulcer Disease : Incidence , Recurrence , Risk Factors and Mortality. *Digestion* 2011;102–13.
11. Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding : Etiologies and Management. *Mayo Clin Proc* 2019;94(4):697–703. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.022>
12. Vakil NB. Peptic ulcer disease: Epidemiology, etiology, and pathogenesis [Internet]. U: UpToDate, Saltzman JR ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 17.5.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
13. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017;390(10094):613–24. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)
14. Strate L. Overview of the treatment of bleeding peptic ulcers. U: UpToDate, Saltzman JR ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 17.5.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
15. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2019;94(4):714–26. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.12.020>
16. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65(1):310–35.

17. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015;64(11):1680–704.
18. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
19. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019;776–89.
20. Strate, Lisa L. Gralnek IM. Management of patients with acute lower gastrointestinal tract bleeding. *JAMA - J Am Med Assoc* 2018;320(1):86–7.
21. Ghassemi KA, Jensen DM. Lower GI bleeding: Epidemiology and management topical collection on large intestine. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15(7).
22. Gralnek IM, Neeman, Starte LL. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2017;376;11.
23. Strate L. Approach to acute lower gastrointestinal bleeding in adults 2021. U: UpToDate, Saltzman JR ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 20.5.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
24. Pemberton JH. Colonic diverticular bleeding U: UpToDate, Saltzman JR ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 20.5.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
25. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12(4):444–54.

26. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med* 2020;287(2):153–70.
27. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DEH, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* 2016;22(35):7908–25.
28. Camashella C. Iron Anemia *Nejm. N Engl J Med* 2015;1832. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1401038>
29. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol* 2015;11(4):241–50.
30. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387(10021):907–16.
31. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118(1):201–21.
32. Bull-Henry K, Al-Kawas Fh. Evaluation of Occult Gastrointestinal Bleeding. *Am Fam Physician* 2013;87(6):430–6. Dostupno na: <http://www.aafp.org/afp/2013/0315/p430.pdf>
33. Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology* 2020;159(3):1085–94. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.046>
34. DeWald TA, Washam JB, Becker RC. Anticoagulants: Pharmacokinetics, Mechanisms of Action, and Indications. *Neurosurg Clin N Am* 2018;29(4):503–15.
35. Flaker G. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Philadelphia: Elsevier Inc; 2019.
36. Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.



37. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946–52.
38. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388.
39. Sažetak opisa svojstava lijeka (Xarelto) [Internet]. Europska agencija za lijekove. [citirano 20.5.2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_hr.pdf)
40. Sažetak opisa svojstava lijeka (Pradaxa) [Internet]. Europska agencija za lijekove. [citirano 20.5.2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_hr.pdf)
41. Sažetak opisa svojstava lijeka (Martefarin) [Internet]. Europska agencija za lijekove. [citirano 20.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Martefarin-3-mg-tablete/14513/>
42. Sažetak opisa svojstava lijeka (Eliquis) [Internet]. Europska agencija za lijekove. [citirano 20.5.2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_hr.pdf)
43. Sažetak opisa svojstava lijeka (Roteas) [Internet]. Europska agencija za lijekove. [citirano 20.5.2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roteas-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roteas-epar-product-information_hr.pdf)
44. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood* 2019;133(5):425–35.

45. Mhsc TG, Mamdani MM, Mph P, Pharmd AMH, Paterson JM, Hellings C, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013;185(2):121–7.
46. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* 2010;138(5):1093–100.
47. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(11):1128–39.
48. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467–507.
49. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2019;132(5):596-604.e11. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023>
50. Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, Cutting P, Mediouni M, Alikhanov S, et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2012;66(1):53–63.
51. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology* 2017;152(5):1014-1022.e1. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.018>

52. Brodie MM, Newman JC, Smith T, Rockey DC. Severity of Gastrointestinal Bleeding in Patients Treated with Direct-Acting Oral Anticoagulants. *Am J Med* 2018;131(5):573.e9-573.e15. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.007>
53. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955–62.
54. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, CIPHER DJ, Spechler SJ, Feagins LA. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Nat Publ Gr* 2017; 1–6. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.39>
55. Flack KF, Desai J, Kolb JM, Chatterjee P, Wallentin LC, Ezekowitz M, et al. Major Gastrointestinal Bleeding Often Is Caused by Occult Malignancy in Patients Receiving Warfarin or Dabigatran to Prevent Stroke and Systemic Embolism From Atrial Fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(5):682–90. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.011>
56. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal Bleeding With Oral Anticoagulation: Understanding the Scope of the Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(5):691–3.
57. Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, Pedrini A, Calabria S, Ronconi G, et al. Four-year trends in oral anticoagulant use and declining rates of ischemic stroke among 194,030 atrial fibrillation patients drawn from a sample of 12 million people. *Am Heart J* 2020;220:12–9. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.10.017>
58. Burr N, Lummis K, Sood R, Kane JS, Corp A, Subramanian V. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*

Gastroenterol Hepatol 2017;2(2):85–93. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30162-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30162-5)

59. Ilomäki J, Fanning L, Keen C, Sluggett JK, Page AT, Korhonen MJ, et al. Trends and Predictors of Oral Anticoagulant Use in People with Alzheimer’s Disease and the General Population in Australia. *J Alzheimer’s Dis* 2019;70(3):733–45.

60. Roubín S, Assi EA, Montenegro MR, Miu MM, Prieto SB, Rosselló X. New Cancer Diagnosis After Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2020.

61. Bauersachs RM, Herold J. Oral anticoagulation in the elderly and frail. *Hamostaseologie* 2020;40(1):74–83.

62. Rubboli A. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol* 2011;3(11):351.

63. Hacke W, Ph D, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;883–91.

64. Trial TR, Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients. *Circulation* 2015.

65. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants - Defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013;110(2):205–12.

66. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal Bleeding With Oral Anticoagulation: Understanding the Scope of the Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(5):691–3. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.12.033>

67. Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P, Desai J, Wallentin LC, Ezekowitz M, et al. Locations and Mucosal Lesions Responsible for Major Gastrointestinal Bleeding in Patients on Warfarin or Dabigatran. *Dig Dis Sci* 2018;63(7):1878–89. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5007-6>
68. Taki M, Oshima T, Tozawa K, Taniguchi Y, Tomita T, Ohda Y, et al. Analysis of risk factors for colonic diverticular bleeding and recurrence. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(38).
69. Bouget J, Viglino D, Yvetot Q, Oger E. Major gastrointestinal bleeding and antithrombotics: Characteristics and management. *World J Gastroenterol* 2020;26(36):5463–73.
70. Pannach S, Goetze J, Marten S, Schreier T, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Management and outcome of gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants or antiplatelet drugs. *J Gastroenterol* 2017;52(12):1211–20.
71. Diamantopoulou G, Konstantakis C, Skroubis G, Theocharis G, Theopistos V, Triantos C, et al. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Clinical Practice: Characteristics and Clinical Outcome. *Gastroenterol Res* 2019;12(1):21–6.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Karla Goričanec rođena je 7. ožujka 1997. godine u Čakovcu. Nakon završene osnovne škole, upisuje prirodoslovno-matematički smjer Gimnazije Josipa Slavenskog Čakovec. Gimnazijski program završava 2015. godine te iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija sudjeluje u nastavi kao demonstratorica na Zavodu za medicinsku kemiju i biokemiju. Sudjelovala je u projektu društveno korisnog učenja Hrvatskog mikrobiološkog društva „U društvu mikroba“. Sudjelovala je u različitim kongresima te u izradi nekoliko znanstvenih radova. Tijekom pandemije SARS-CoV-2 virusa volontirala je u COVID respiracijskom centru KBC-a Rijeka. Od stranih jezika, aktivno govori engleski, a posjeduje i osnovno znanje slovenskog jezika.