

# Гастродуоденалне улцерације и перфорација изазвана краткотрајном применом ацетилсалицилне киселине: приказ болесника

Ђорђе Ђулафић, Оливера Матејић, Јелена Рудић

Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Сматра се да око 10% особа старијег животног доба узима неки облик салицилата, нарочито због профилаксе кардиоваскуларних обољења. Најчешће нежељено дејство ових лекова је изражен токсични ефекат на гастроинтестинални тракт, што може довести до крварења или перфорације пептичког улкуса.

**Приказ болесника** Болесник стар 72 године примљен је у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду због болова у трбуху, малаксалости и црне столице. Претходно је, због цереброваскуларног инсульта, неколико дана узимао ацетилсалицилну киселину у дози од 100 mg дневно. Физичким прегледом установљена је дифузна болна осетљивост трбуха. Крвна слика је показала хипосидеремијску анемију, док су вредности биохемијских параметара указивали на запаљењски синдром. Нативни снимак абдомена није открио присуство пнеумоперитонеума. Горњом ендоскопијом у корпусу и антруму желуца уочено је неколико улцерација пречника 10-15 mm које су биле прекривене фибрином, а у пределу ангулуса, на малој кривини желуца, запажена је улцерација која је крварила. Булбус је био едематозан, хиперемичан, с перфоративним улкусом на предњем зиду. Урађена је горња централна лапаротомија и визуелизован перфорисани булбус дуоденума. На задњем зиду булбуса није било промена, а предњи зид није био ожиљно измењен. Сходно општем стању болесника и локалном налазу, урађена је сатура улкуса с оментопластиком. Постоперациони ток је протекао нормално, перорална исхрана је почела четвртог дана од операције, а болесник је пуштен кући након осам дана болничког лечења.

**Закључак** Старије особе које узимају салицилате у профилактичке сврхе треба да узимају мање дозе и истовремено с инхибиторима протонске пумпе, нарочито током прва два месеца примене лека.

**Кључне речи:** ацетилсалицилна киселина; пептички улкус; крварење; перфорација; превенција

## УВОД

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) су најчешће преписивани лекови данашњице. Сматра се да скоро 10% особа старије животне доби узима неки облик салицилата, нарочито због профилаксе кардиоваскуларних обољења [1]. Најчешће нежељено дејство ових лекова је изражен токсични ефекат на гастроинтестинални тракт, што може довести до крварења или перфорације пептичког улкуса [2]. Салицилати и НСАИЛ код болесника старијих од 60 година носе од три до десет пута већи ризик од развоја компликација и смрти [3, 4]. Перфорација се сматра најтежом компликацијом улкусне болести. Процент смртности услед перфорације пептичког улкуса у општој популацији је око 5%. Међутим, у последње време, перфорација се дијагностикује чешће код старих особа, што је условило повећање стопе смртности [5].

У раду је приказан болесник код којег је краткотрајна примена ацетилсалицилне киселине довела до настанка мултиплих гастродуоденалних улцерација компликованих перфорацијом.

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 72 године примљен је у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду због болова у трбуху, малаксалости и црне столице. Претходно је, због це-

реброваскуларног инсульта, неколико дана узимао ацетилсалицилну киселину у дози од 100 mg дневно. Физичким прегледом установљена је дифузна болна осетљивост трбуха, нарочито у пределу епигастријума. У крвној слици је уочена хипосидеремијска анемија (*HGB* 89 g/l, *RBC*  $3,0 \times 10^{12}/l$ , *Hct* 26,2%, *MCV* 78 fl, *WBC*  $15,8 \times 10^9/l$ , *Pt*  $543 \times 10^9/l$ , *Fe* 4,3  $\mu\text{mol}/l$ , *TIBC* 79,2  $\mu\text{mol}/l$ ), док су биохемијски параметри указивали на запаљењски синдром (седиментација 58 mm/h, фибриноген 7,2 g/l и *CRP* 45 mg/dl). Нативни снимак абдомена није показивао постојање пнеумоперитонеума. Горњом ендоскопијом једњак је био пролазан целом дужином, без патолошких промена. У корпусу и антруму желуца уочено је неколико улцерација пречника 10-15 mm, које су биле прекривене фибрином. У пределу ангулуса, на малој кривини желуца, уочена је једна улцерација која је крварила. Булбус је био едематозан, хиперемичан и са перфоративним улкусом на предњем зиду.

Урађена је горња централна лапаротомија и визуелизован перфорисани булбус дуоденума. Задњи зид булбуса био је без промена, а предњи зид није био ожиљно измењен. Сходно општем стању болесника и локалном налазу, урађена је сатура улкуса с оментопластиком. После лаваже и дренаже десног субхепатичног простора, рана на предњем трбушном зиду је затворена концем *Maxon-loop 2 (Davis-Gecko)*. Постоперациони ток је протекао нормално, перорална исхрана је почела четвртог дана од операције, а болесник је пуштен кући након осам дана болничког лечења.

## ДИСКУСИЈА

Деведесет минута по примени ацетилсалицилне киселине у дози 300-600 mg развија се акутно оштећење гастродуоденалне слузнице и настају интрамукозне петехије и ерозије. Салицилати оштећују слузницу желуца и дуоденума како директно, путем локалне иритације, тако и индиректно, системском инхибицијом синтезе циклооксигеназе и оштећењем микроциркулације [6]. Крварење из гастроинтестиналног тракта изазвано салицилатима преваходно је последица системске инхибиције синтезе тромбокрана А2 у тромбоцитима и инхибиције синтезе простагландина, који имају главну заштитну улогу на гастродуоденалну мукозу [7, 8]. Важно је истаћи да ацидорезистентне филм-таблете ацетилсалицилне киселине не смањују ризик од настанка улкусне болести и компликација [9].

Највећи ризик од развоја компликација на горњим деловима гастроинтестиналног тракта је током прва два месеца примене ацетилсалицилне киселине. Временом се ризик постепено смањује и достиже најнижи ниво око шестог месеца. Овај тзв. феномен адаптације слузнице доказан је за ацетилсалицилну киселину [10], али и даље је контроверзан када је реч о НСАИЛ [11]. Код болесника који прекину узимање ацетилсалицилне киселине у периоду од најмање четири месеца исти је ризик од настанка компликација у прва два месеца код поновног почетка лечења, што се објашњава прилагођавањем слузнице гастроинтестиналног тракта на токсично дејство салицилата [12]. Претпоставља се да код примене НСАИЛ постоји стални ризик од настанка компликација [11], односно да је „феномен адаптације” слузнице условљен фармаколошким разликама између ацетилсалицилне киселине и НСАИЛ [12].

Ризик од крварења из гастроинтестиналног тракта зависи од дозе лека која се узима [6]. Међутим, примена ацетилсалицилне киселине у дневној дози од 75 mg још носи умерени ризик од развоја гастроинтести-

налних компликација [12]. Сматра се да улкуси настали применом ацетилсалицилне киселине и НСАИЛ код већине болесника спонтано зацељују. Ипак, инциденција компликација улкусне болести код ових болесника је 1:50-100 болесника на годишњем нивоу [13].

Познато је да постоји значајна разлика у стопи смртности после перфорације желудачног улкуса (20-25%) у односу на дуоденални улкус (6-8%) [14]. Перфорација пептичког улкуса настала применом ацетилсалицилне киселине, односно НСАИЛ удружена је с високим стопом смртности, с обзиром на то да већина болесника код којих је пептички улкус последица примене поменутих група лекова припада популацији старије животне доби, код којих су заступљени коморбидитет и већа осетљивост на ове лекове [15].

Главни симптом је бол у пределу епигастријума, који се јавља неколико дана пре настанка перфорације улкуса. На перфорацију указује изненадни јак бол у горњем делу трбуха, који се најчешће јавља један-два сата након оброка. Међутим, код 30-50% болесника се не испољавају типични симптоми [16]. То се нарочито односи на старије особе, имунокомпромитоване или неуролошке болеснике [17]. У неким случајевима болест може имати субакутан ток због раног затварања перфоративног отвора јетриним режњем или оментумом. Код приказаног болесника утврђени су симптоми који су указивали на акутни абдомен и крварење из горњих делова дигестивног тракта.

Пнеумоперитонеум се јавља код 75-85% болесника [14]. Код старијих особа с перфорацијом пептичког улкуса тај проценат је нижи (60%) [18]. Иако поједини клиничари приступају горњој ендоскопији како би дијагностиковали перфоративни улкус, нарочито код субакутних стања, овај поступак се не може сматрати саставним делом дијагностичког алгорита. На нативном радиограму абдомена приказаног болесника није било знакова пнеумоперитонеума, иако је клиничка слика указивала на перфорацију. Стога је дијагноза постављена горњом ендоскопијом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Seager JM, Hawkey CJ. Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2001; 323:1236-9.
- Langman MJS. Peptic ulcer complications and the use of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Drug React Bull*. 1986; 120:448-51.
- Henry DA, Johnston A, Dobson A, Duggan J. Fatal peptic ulcer complications and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and corticosteroids. *BMJ*. 1987; 295:1227-9.
- Hawkey CJ. Non steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers: facts and figures multiply, but do they add up? *BMJ*. 1990; 300:278-84.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol*. 1999; 26:18-29.
- Hoachin P, Capet C, Colin R. Digestive complications of aspirin. *Rev Med Int*. 2000; 21:50-9.
- Ali M, McDonald JW, Thiessen JJ, Coates PE. Plasma acetylsalicylate and salicylate and platelet cyclo-oxygenase activity following plain and enteric-coated aspirin. *Stroke*. 1980; 11:9-13.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999; 340:1888-99.
- Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996; 348:1413-6.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995; 310:827-30.
- Pérez GS, García Rodríguez LA, Raiford DS. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalizations for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiol*. 1997; 8:18-24.
- Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation with low-dose aspirin as plain and enteric-coated forms. *BMC Clin Pharmacol*. 2001; 1:23-33.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Int Med*. 1995; 123:241-9.
- Hodnett RM, Gonzales F, Lee WC. The need for definitive therapy in the management of perforated gastric ulcers: Review of 202 cases. *Ann Surg*. 1989; 209:36-9.

15. Thomsen RW, Rise A, Munk EM, Norgaard M, Christensen S, Sorensen HT. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective Cox-2 inhibitors and traditional NSAIDs: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:1-7.
16. Horowitz J, Kukora JS, Ritchie WP. All perforated ulcers are not alike. *Ann Surg.* 1989; 209:693-7.
17. Bar-On Z, Ohry A. The acute abdomen in spinal cord injury individuals. *Paraplegia.* 1995; 33:704-6.
18. Kane E, Fried G, McSherry CK. Perforated peptic ulcer in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1981; 29:224-7.

## Gastro-Duodenal Ulcers with Perforation Caused by Short-Term Acetylsalicylic Acid Ingestion: Case Report

Djordje Ćulafić, Olivera Matejić, Jelena Rudić

Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Acetylsalicylic acid ingestion may cause serious gastrointestinal toxicity, in particular bleeding or perforated peptic ulcer.

**Case Outline** A 72-year-old male patient presented with diffuse abdominal pain, malaise, and dark stools. Several days before hospitalization, he had cerebrovascular insult and began to use acetylsalicylic acid of 100 mg per day. In physical findings a diffusely painful sensitivity of the abdomen was detected on palpation. Laboratory findings revealed hyposideremic anaemia with inflammatory syndrome. Native abdominal x-ray did not show the presence of pneumoperitoneum. Upper endoscopy of the gastric corpus and antrum revealed several ulcerations 10-11 mm in diameter covered with fibrin, with bleeding ulceration in the angulus region of the lesser

gastric curvature. The bulbus was oedematous and hyperaemic with a perforated ulcer on the anterior wall. Upper central laparotomy showed a perforated duodenal bulb. The posterior wall of the bulbus was normal, while the anterior wall was without scarring. Given the general condition of the patient and local findings, interrupted suture of the ulcer was performed with omentoplasty. Postoperative course was uneventful. A peroral diet was initiated on the 4<sup>th</sup> postoperative day, and the patient was discharged on the 8<sup>th</sup> postoperative day.

**Conclusion** Elderly people who use acetylsalicylic acid in prophylaxis should take it in lower doses, with proton pump inhibitors, especially during the first two months.

**Keywords:** acetylsalicylic acid; peptic ulcer; perforation; bleeding; prevention