

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” CONSTANȚA
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Particularități clinice și endoscopice ale gastritelor post-
antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS) la vârstnic

– Rezumat teză de doctorat –

Coordonator științific

Prof. Univ. Dr. Maria Șuța

Doctorand

Dr. Mihaela Burșova

Constanța

2012

CUPRINS

CAPITOLUL 1 PREMIZE ȘI OBIECTIVE	3
CAPITOLUL 2 MATERIAL ȘI METODĂ.....	4
CAPITOLUL 3 REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	8
3.1 CARACTERISTICI DEMOGRAFICE	8
3.2 COMPORTAMENT ȘI STIL DE VIAȚĂ	12
3.3 MANIFESTĂRI CLINICE	15
3.4 EVALUARE PARACLINICĂ	19
3.5 EVALUARE ENDOSCOPICĂ	19
3.6 EVALUARE HISTOPATOLOGICĂ	27
3.7 FACTORI DE RISC PENTRU COMPLICAȚIILE GASTRICE LA AINS.....	31
3.8 CORELAȚII CU DIVERȘI FACTORI DE RISC	42
CAPITOLUL 4 CONCLUZII.....	50
BIBLIOGRAFIE SELECTIVA	51

CAPITOLUL 1. PREMIZE ȘI OBIECTIVE

Complicațiile gastrointestinale ale antiinflamatoriilor non-steroidiene (AINS) continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate, respectiv o cauză importantă de morbiditate la AINS, mai ales la pacientul vârstnic, în ciuda numeroaselor eforturi din ultimii 20 de ani de a introduce strategii care să reducă efectele adverse ale acestora. [1]

Vârsta a fost serios identificată ca fiind **cel mai important factor de risc** al gastritei post-AINS, acționând ca un factor de risc ce crește liniar. [2]

O creștere a speranței de viață cu aproximativ 5,5 ani ar fi suficientă pentru o dublare a incidenței efectelor adverse gastrointestinale la AINS. [3]

Tendința actuală de restructurare a societății umane la nivel planetar este marcată de trei procese fundamentale și simultane, reprezentate de: **mondializare, urbanizare, îmbătrânirea populației**. [4]

Ca urmare a acestor tendințe de restructurare pe plan populațional, prin care crește progresiv numărul vârstnicilor, se înregistrează și o creștere a ponderii problemelor de sănătate specifice acestor categorii de vârstă. Conform anchetelor medicale a stării de sănătate din 1989 și 1997 și comparării rezultatelor acestora, se evidențiază o creștere importantă a ponderii în populația generală a tipurilor de patologii cu specificitate pentru populația vârstnică, fenomen explicat atât prin îmbătrânirea populației cât și prin creșterea diagnosticării afecțiunilor. [5]

Din punct de vedere didactic problemele gastrice produse de AINS pot fi clasificate astfel:

- manifestări clinice (sindrom dispeptic, durere)
- modificări endoscopice și/sau histologice
- complicații gastrice (hemoragii, perforații, obstrucții) [6]

AINS, inclusiv aspirina, sunt printre cele mai larg utilizate medicamente din lume. Într-un studiu populațional prevalența utilizării săptămânale a AINS de către vârstnici a fost de 70% iar a aspirinei de 60%. În SUA de exemplu, aproximativ 13 milioane de persoane folosesc AINS în mod regulat. [7]

În fiecare an se scriu 70 de milioane de rețete și peste 30 de miliarde de AINS sunt vândute anual ca OTC (over the counter - fără prescripție medicală), motiv pentru care riscul efectelor adverse este și mai mare. [8]

Din păcate, deși eficiente din punct de vedere clinic, folosirea pe scară largă și uneori în doze mai mari decât cele recomandate a acestor medicamente a dus la o prevalență crescută a leziunilor gastrointestinale (gastrite, ulcere, hemoragii, perforații), în proporție de 2.5-4.5% pe an. [9, 10, 11] Pentru comparație frecvența evenimentelor gastrointestinale severe la persoanele neexpuse la AINS este de 0.1-0.3% pe an.

Prevalența complicațiilor gastrice la pacienții consumatori de AINS este mai mare în anumite **grupe de risc** [12] ce includ:

- vârsta >65 ani [13]
- pacienți cu istoric de ulcer peptic sau complicații gastrointestinale
- folosirea concomitentă a anticoagulantelor orale [14, 15]
- folosirea concomitentă a terapiei corticosteroide și/sau ASA [16]

- utilizarea unor doze mari de AINS sau combinații de AINS. [11]

În contextul descoperirii și sublinierii dimensiunii reale a problematicei gastritelor post AINS la vârstnici, cel puțin în ultimii 20 de ani, **obiectivele principale ale acestui studiu** constau în:

- stabilirea aspectelor clinice și endoscopice ale gastritelor post AINS la vârstnici și a corelațiilor dintre acestea.
- studierea factorilor de risc asociați gastritelor AINS diagnosticate endoscopic la vârstnic
- stabilirea unor eventuale particularități histopatologice (la pacienții la care s-au efectuat biopsii gastrice)
- stabilirea unor corelații posibile între aspectul histopatologic și cel endoscopic al gastritelor post AINS la vârstnic.
- structurarea rezultatelor tezei și generarea unor discuții care să se concretizeze în câteva concluzii privind particularitățile gastritei post AINS la vârstnici și să ofere o abordare nouă, diferențiată și nuanțată.

CAPITOLUL 2. MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu observațional cu caracter retrospectiv pe un eșantion de 172 pacienți vârstnici diagnosticați cu gastrită post AINS, internați în perioada septembrie 2006-septembrie 2010 în Clinica Medicală 1 a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, precum și în Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța.

Stabilirea eșantionului de studiu

Delimitarea în volum a eșantionului de studiu s-a făcut prin identificarea a 480 pacienți cu gastrite endoscopice, dintre care 306 pacienți vârstnici (peste 65 de ani) cu gastrite, dar doar cei 172 cu gastrite post AINS au fost analizați mai departe.

Pacienții au fost monitorizați clinic și paraclinic, iar diagnosticul de gastrită post AINS a fost determinat prin examen clinic coroborat cu EDS, precum și prin examen histopatologic la unii dintre pacienți.

Etiologia gastritelor post-AINS a fost determinată prin evidențierea consumului de AINS. Pacienții care au consumat AINS cel puțin 14 zile, în orice doză, cu cel puțin 3 luni anterior endoscopiei, au fost considerați consumatori de AINS.

Protocolul de explorare a pacienților

Colectarea datelor s-a făcut pentru fiecare pacient internat în intervalul menționat, respectiv date clinice, paraclinice și endoscopice, precum și statusul privind infecția cu HP și descrierea histopatologică (la un sublot de 100 pacienți), informații obținute din foaia de internare a pacientului.

Astfel, eșantionul studiat a cuprins 172 de pacienți vârstnici, cărora li s-a întocmit o *fîșă personală*, care a cuprins:

- **datele personale:**
 - nume
 - vârstă
 - sex

- mediu de proveniență:urban/rural
- **obiceiuri personale:**
 - consum de alcool: niciodată/ocazional/zilnic
 - fumat:da/nu
 - stres:absent/redus/moderat/sever

Pentru evaluarea stresului a fost folosită Scala de percepție a Stresului (Perceived Stress Questionnaire), elaborată de Levenstein și colab. (1993) ce reprezintă un instrument relevant în stabilirea nivelului de stres perceput. [17]

- **diagnosticul complet:**
 - Boala de bază (gastrita post AINS)
 - Boala artrozică vertebro-periferică
 - Boli cardiovasculare (hipertensiune arterială, boala coronariană ischemică, insuficiența cardiacă)
 - Hepatopatii
 - Diabet zaharat
 - Bronhopneumopatie obstructivă cronică
 - Insuficiența renală cronică
 - Osteoporoza
 - Poliartrita reumatoidă/spondilita anchilozantă
- **simptome:- necomplicate**
 - durere epigastrică
 - greață și vomă
 - pirozis
 - balonare
- **- complicate**
 - hematemeză și melenă (HDS)

Am considerat **episodul hemoragic semnificativ clinic** când au fost prezente următoarele condiții (enunțate în consensul Baveno III): [18] semne de hipovolemie (tensiune sistolică <100 mm Hg sau modificare posturală >20 mm Hg și/sau puls >100/min la internare), necesar de transfuzii de ≥ 2 unități de sânge în 24 h și necesar de plasma >1000 ml în 24 h de la momentul zero, considerat momentul internării în spital.

- **date de laborator** (înregistrate la momentul internării) – au fost obligatorii următoarele determinări:
 - hemoleucogramă completă (s-a urmărit în special prezența sau absența **anemiei**. Atunci când a fost prezentă anemia a fost clasificată în:
 - ușoară: Hb>10 g%, dar sub 12-13g%
 - medie: Hb>7 g% ,dar sub 10g%
 - severă: Hb<7g%
 - transaminaze
 - glicemie
 - creatinină
 - probe inflamatorii (VSH, fibrinogen, PCR)

- **examinarea endoscopică** (dacă unii dintre pacienți au avut efectuate mai multe endoscopii, prima endoscopie a fost utilizată ca endoscopie indicator).

Endoscopiile au fost realizate prin metoda clasică, după 6 ore de repaus alimentar, cu un endoscop flexibil cu fibră optică atașat la o sursă de lumină rece cu flash, sub anestezie locală cu xilocaină 10%. Sedarea iv cu midazolam a fost necesară la unii dintre pacienți.

Protocolul biopsiei:

Specimenele de biopsie au fost făcute cu forceps standard de biopsie: 2 din antrum gastric (anterior și posterior) și 2 din corp, precum și biopsii suplimentare din preajma leziunilor focale detectate endoscopic. Un specimen antral a fost utilizat pentru testarea infecției HP. [19]

Informațiile endoscopice au inclus:

- o sediul, măsura și numărul leziunilor dacă au fost găsite
- o tipul leziunilor endoscopice: edem, exudat, eritem, eroziune, hemoragie (clasificarea endoscopică Sydney) [20]

Infecția cu HP a fost determinată la un sublot de 121 pacienți, folosind un test rapid la urează pe biopsia gastrică.

Testul rapid la urează a fost realizat în momentul explorării endoscopice și se bazează pe principiul că HP produce mari cantități de urează. Enzima convertește urea în amoniac și CO₂, cu o creștere consecutivă a pH-ului mediului.

În mod normal infecția *Helicobacter pylori* se consideră prezentă dacă rezultatele sunt pozitive la cel puțin două din trei teste diagnostice (de exemplu testul rapid la urează, examinarea histologică și IgG pentru antigen *Helicobacter pylori*). Trebuie precizat însă faptul că în studiul nostru singura testare disponibilă a fost testul rapid la urează, infecția HP fiind considerată prezentă la pacienții ce au avut testul rapid la urează pozitiv.

• **examenul histopatologic**- nu reprezintă o metodă de diagnostic de rutină, motiv pentru care a fost realizat doar la un sublot de 100 pacienți. Biopsiile gastrice obținute la endoscopie au fost analizate în Laboratorul Clinic de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. Pentru analiza probelor în microscopie optică, fixarea fragmentelor s-a realizat în formol 8% tamponat, ulterior incluzia s-a efectuat în parafină.

S-au efectuat secțiuni în parafină (3-6) iar colorarea s-a realizat cu hematoxilină-eozină (de rutină). Toate lamele au fost examinate pentru leziuni ale mucoasei gastrice. Menționăm că nu s-au realizat colorații Giemsa pentru detectarea infecției HP.

• **tratamentul cu AINS și medicația asociată**- anamneza riguroasă în privința AINS folosite (numărul AINS folosite, convenționale sau specifice, doza folosită, durata de timp, dacă pacientul a avut asociat protector al mucoasei gastrice sau nu, asocierea AINS cu ASA, anticoagulante orale, corticosteroizi). În grupul AINS convenționale (grup I) am inclus AINS neselective, iar în grupul AINS noi (grup II) am inclus AINS selective și inhibitorii specifici COX2.

Medicația asociată (pentru celelalte comorbidități), a fost minuțios trecută în revistă, mai ales cea gastrotoxică (de exemplu bifosfonați, medicație antihipertensivă, antibiotice, corticosteroizi, aspirina în doze mici, anticoagulante orale...).

În vederea cercetării particularităților clinice și endoscopice ale gastritelor AINS induse am monitorizat:

- semnele și simptomele gastrice cele mai frecvente
- AINS cele mai utilizate de pacientul vârstnic, dar și AINS cele mai implicate în apariția gastritelor
- corelația gastritelor AINS induse cu infecția HP
- existența unor factori de risc predictivi pentru apariția complicațiilor gastritelor post-AINS la vârstnici (consum concomitent de ASA, anticoagulante orale, corticosteroizi, fumat, alcool, stress, medicație gastrotoxică)
- modul în care comorbiditățile influențează gastritele post-AINS la vârstnici
- modul în care complicațiile pot influența bolile asociate (cardiovasculare, BPOC, afecțiuni hepatice, diabet zaharat, ș.a.).

Analiza statistică a datelor

Datele obținute pentru lotul studiat au servit la completarea unei baze de date, utilizând programului SPSS v. 20.0, același program fiind folosit și la prelucrarea statistică a datelor.

Datele au fost sistematizate sub formă de tabele în funcție de caracteristica urmarită (pe loturi). Prezentarea datelor s-a realizat prin reprezentări grafice de tip „coloană” sau „sectoriale” conform exigențelor științifice din domeniu.

Valorile bazale ale variabilelor cantitative continue au fost raportate ca medie și deviație standard, iar variabilele categoriale au fost raportate ca număr de pacienți (%).

Pentru determinarea modului de distribuție al parametrilor s-a aplicat testul Shapiro-Wilk. În funcție de acest test, ulterior, pentru compararea variabilelor intra- și intergrupuri s-au aplicat următoarele teste: testul chi-pătrat (testul chi-squared χ^2 sau testul Fischer) pentru compararea intragrup a variabilelor categoriale, iar pentru variabilele cantitative s-au folosit testele Pearson, respectiv Spearman.

Mai mult, o analiză a regresiei logistice multivariate a fost utilizată pentru a identifica un factor predictor (de risc) independent pentru gastritele post AINS.

Odds ratio (OR) și intervalul de confidență (CI) au fost estimate unde a fost cazul, considerând un nivel de semnificație de 95%.

Interpretarea testelor: dacă p-value (valoarea p), calculată de soft, este sub 0,05, atunci există asociere între variabilele corelate (se respinge ipoteza nulă). Se consideră practic că un procent sub 5, acceptabil, se datorează întâmplării.

S-a calculat valoarea p având următoarea semnificație statistică:

- p > 0.05 diferențe nesemnificative;
- p < 0.05 diferențe semnificative;
- p < 0.01 diferențe foarte semnificative;
- p < 0.001 diferențe extrem de semnificative.

De asemenea s-au folosit analize descriptive și crosstab pentru descrierea caracteristicilor lotului studiat.

CAPITOLUL 3. REZULTATE SI DISCUȚII

Dintre cei 480 de pacienți diagnosticați cu gastrite au fost selectați cei 306 pacienți vârstnici cu gastrite endoscopice, iar ulterior au fost aleși cei cu consum cronic de AINS. Sublotul de studiu astfel selecționat a cuprins 172 de pacienți. (Figura 1)

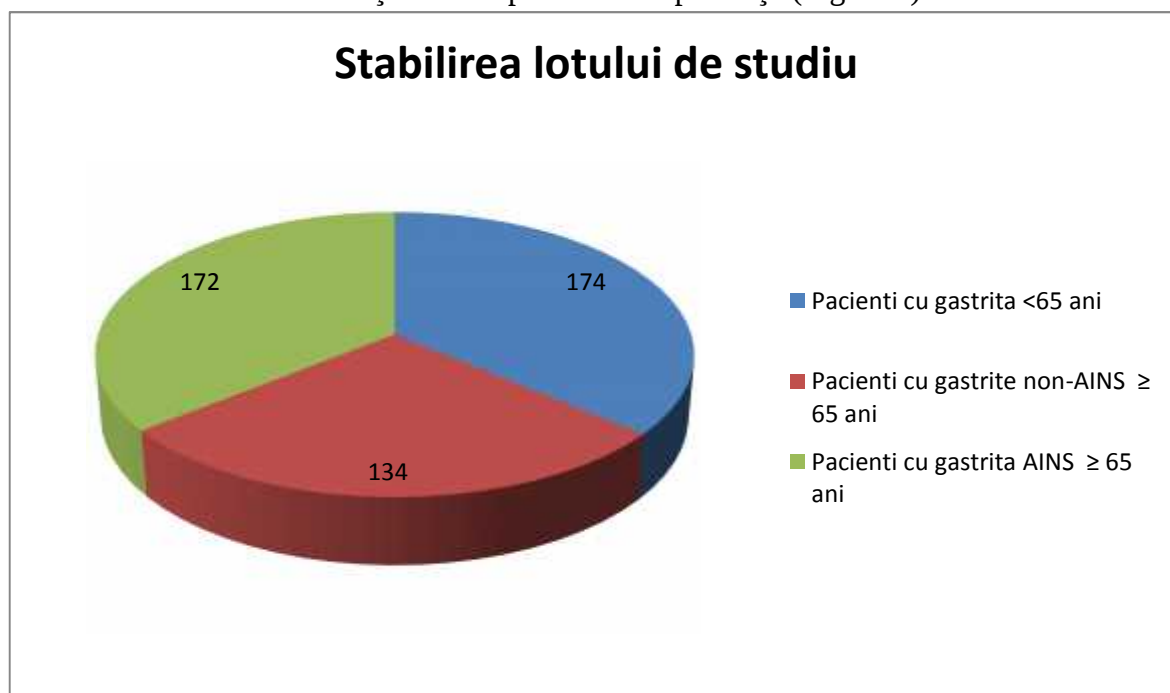


Figura 1. Stabilirea lotului de studiu

Prima observație ce ar putea fi făcută este aceea că gastrita la vârstnici a fost de aproape două ori mai frecventă decât la pacienții sub 65 ani (63,75% față de 36,24%).

În lotul de pacienți peste 65 ani selectați inițial cu gastrită endoscopică, prevalența gastritei post AINS a fost de 56,21% (172 din 306 pacienți), în concordanță cu literatura de specialitate unde se apreciază că 50-60% dintre consumatorii vârstnici de AINS prezintă leziuni endoscopice de gastrită. [21]

3.1. CARACTERISTICI DEMOGRAFICE

Caracteristicile demografice ale lotului de studiu sunt prezentate în tabelul 1.

A. Repartiția pe sexe

Lotul de studiu a inclus 172 de pacienți, dintre care 136 femei și 36 bărbați cu raportul F/M=3,78/1.

Distribuția pe sexe a fost preponderent feminină (79,1% femei față de 20,9% bărbați).

Deși datele recensământului din 2009 arată că populația feminină este ușor majoritară (51,2%) în studiul nostru evaluările comparative pe sex, au evidențiat afectarea preponderentă a sexului feminin (79,1%), fapt care se poate explica și printr-o adresabilitate mai crescută a femeilor către serviciile medicale. Acest lucru este valabil și în cazul altor afecțiuni cronice și este specific atât mediului rural, cât și urban.

Acest lucru s-ar putea corela și cu incidența mai mare a osteoartritei (BAVP) și implicit cu consumul mai mare de AINS la femei.

Caracteristici		Lot studiu (n=172)
Bărbați: femei		36:136
Mediu de proveniență (urban:rural)		122:50
Vârsta medie a pacienților (medie±ds)		75,98 (± 6,055)
Categorii de vârstă	65-74 ani	76
	75-84 ani	76
	≥85 ani	20

Tabel 1. Caracteristici demografice ale lotului de pacienți

B. Repartiția pe grupe de vârstă

Pacienții din lotul de studiu au avut vârste cuprinse între 65 și 90 ani (cu o medie a vârstei de 75,98 ani ±6,055).

Vârsta avansată este considerată un factor de risc primar și independent pentru evenimente gastrointestinale majore. [22, 23, 24, 25, 26]

Vârsta medie a pacienților în funcție de sex este prezentată în figura de mai jos, observând că are valori apropiate atât la bărbați (76,25 ani) cât și la femei (75,90 ani), cât și comparativ cu vârsta medie a întregului lot.

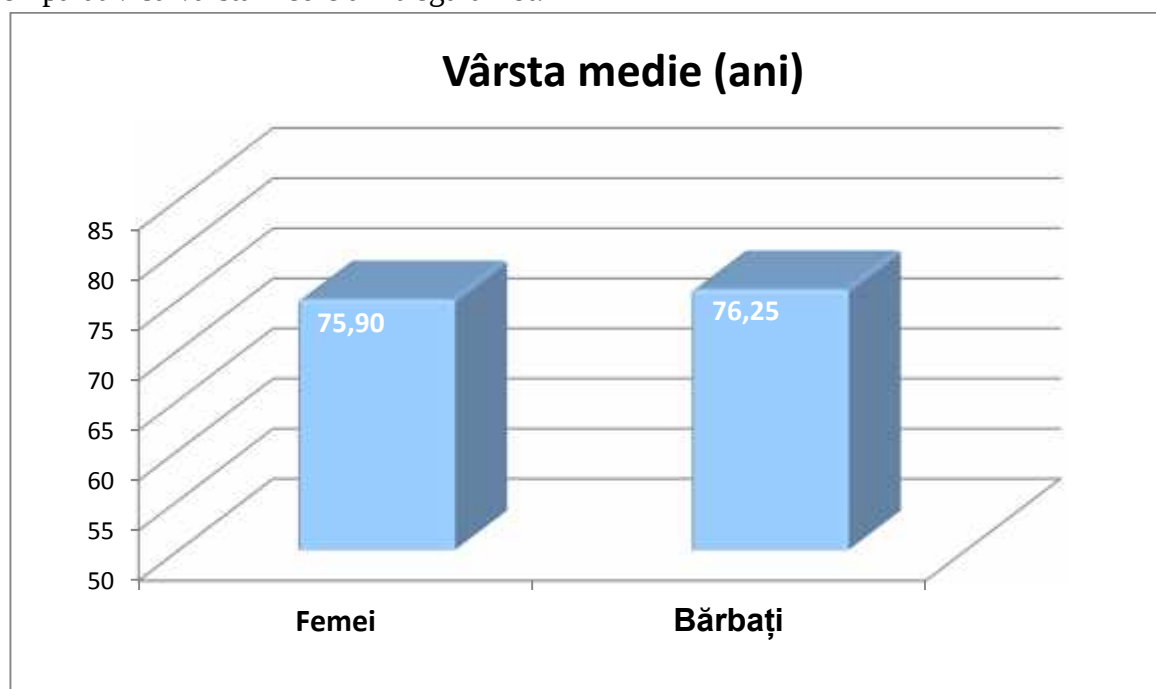


Figura 2. Distribuția vârstei medii pe sexe

Repartiția pe grupe de vârstă în funcție de sex, arată predominanța sexului feminin în toate grupele de vârstă, dar mai ales în intervalul 75-84 ani (64 din 76- 84,21%).

Deși bărbații sunt minoritari în toate grupele de vârstă, cea mai mare frecvență o întâlnim în grupa de vârstă ≥ 85 ani (6 din 20 pacienți-30%), așa cum se observă și în graficul de mai jos.

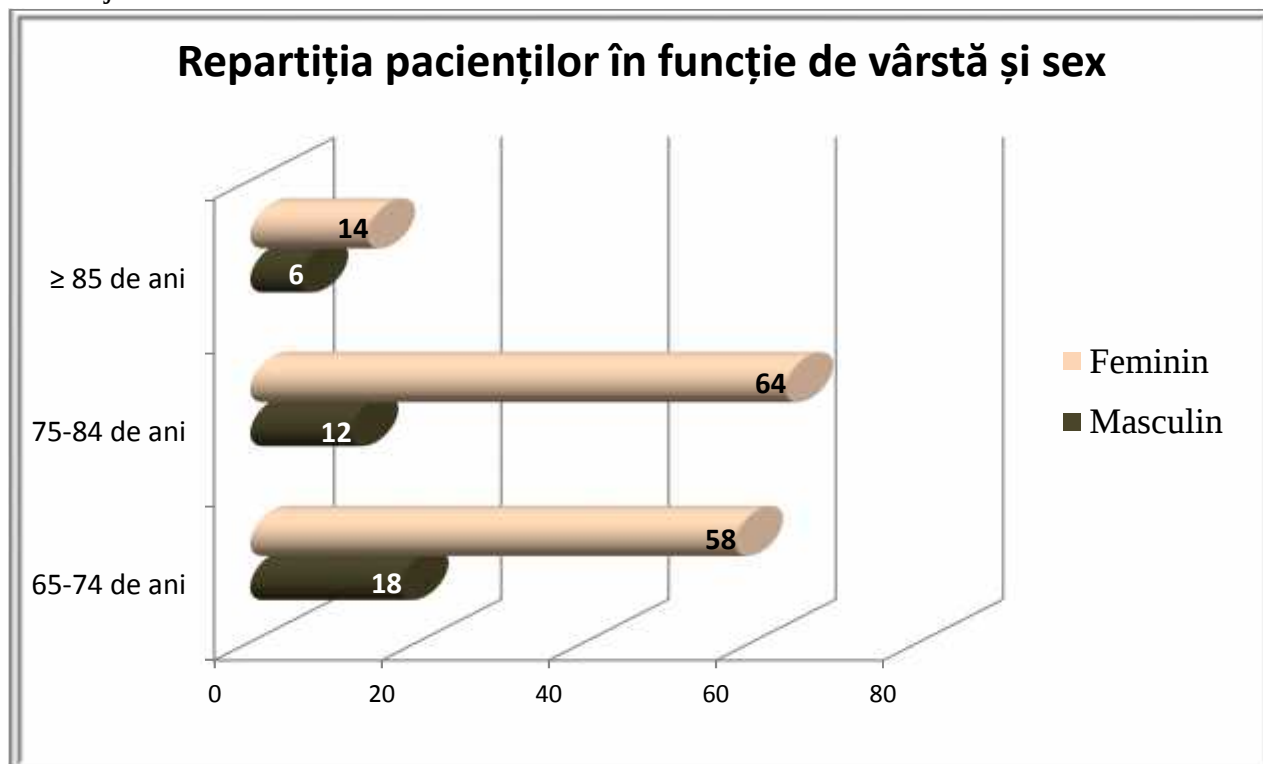


Figura 3. Repartiția pacienților în funcție de vârstă și sex

Referitor la lotul de studiu putem concluziona că majoritatea pacienților a avut vârste cuprinse între 65 și 84 ani (88,4%). Incidența mare la aceste categorii de vârstă poate fi explicată prin creșterea influenței factorilor etiopatogenici ai bolilor digestive, în special prin consumul de toxice (AINS, alcool, tutun), solicitarea psihică, etc.

Pacienții peste 85 de ani au reprezentat doar 11,6% din întreg lotul.

Acest aspect trebuie privit și din perspectiva speranței de viață în țara noastră, estimată la 66,1 ani la bărbați și 73,99 ani la femei, numărul vârstnicilor „foarte vârstnici”, peste 85 ani, fiind mai redus și în populația generală, nu doar în lotul de studiu. [27]

Un lucru important de menționat este acela că dintre cei 20 pacienți peste 85 ani, 13 au fost din mediu rural și doar 7 din mediu urban, deși pe ansamblu a existat o adresabilitate mai mare a pacienților din mediul urban (122 față de 50 pacienți din mediul rural). Explicația faptului că adresabilitatea vârstnicilor „foarte vârstnici” a fost mai mare pentru mediul rural (26%) decât mediul urban (5,73%) ar putea să fie aceea că majoritatea pacienților din mediul rural (6) au prezentat la debut complicații (HDS), motiv pentru care prezentarea la medic a fost absolut necesară.

C. Mediu de proveniență

În țara noastră, conform ultimului recensământ populația urbană reprezintă 55,2%, iar cea rurală 44,8%. [28]

Cu toate acestea, în lotul nostru de studiu, 122 de pacienți (70,9%) au provenit din mediul urban, iar restul de 50 de pacienți (29,1%) din mediul rural.

Conform și altor studii, există o preponderență a pacienților din mediul urban, lucru explicat bineînțeles prin gradul mai mare de informare medicală și adresabilitate la servicii medicale.

În prezent restructurarea serviciilor medicale în mediul rural oferă tot mai mult pacienților posibilitatea unor investigații și chiar a îndrumării către spitalizare, mai ales în caz de complicații și urgențe.

Repartiția pacienților din lotul de studiu în funcție de mediul de proveniență este prezentată mai jos sub forma de tabel și grafic.

Mediu	Număr cazuri	Procent
Urban	122	70,9%
Rural	50	29,1%

Tabel 2 . Repartiția cazurilor după mediul de proveniența

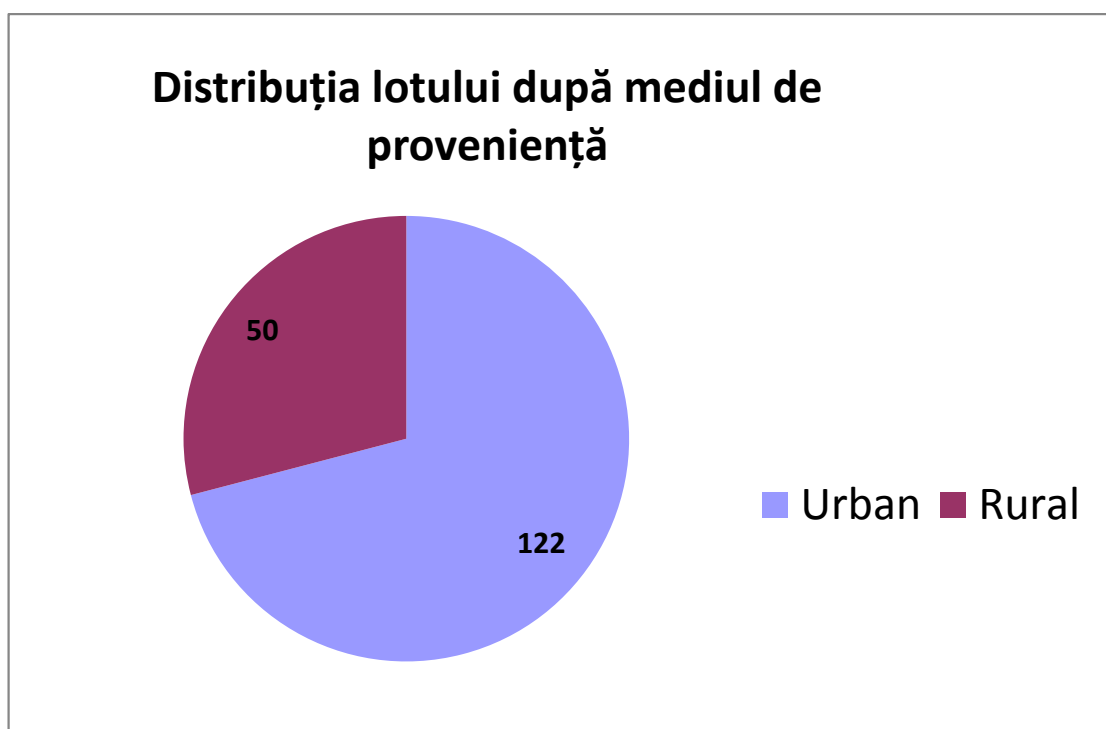


Figura 4. Distribuția cazurilor după mediul de proveniență

Preponderența netă a pacienților din mediul urban în lotul studiat s-ar putea explica prin adresabilitatea mai mare către serviciile medicale și, poate, și printr-un grad mai mare de educație medicală, deși, așa cum am menționat anterior în cazul unor probleme medicale serioase (HDS, durere necontrolată) adresabilitatea poate fi mai mare chiar din mediul rural.

De exemplu, în cazul HDS adresabilitatea a fost de 12% pentru mediul rural (6 din 50 pacienți) și de 4,91% pentru mediul urban (6 din 122 pacienți).

3.2. COMPORTAMENT SI STIL DE VIAȚĂ

Dieta, consumul de alcool și fumatul, ca și stresul reprezintă posibili factori de risc pentru gastrite, existând numeroase studii ce au încercat să stabilească o legătură cauzală între aceștia și gastritele post AINS. [29]

În tabelul de mai jos este prezentată distribuția pacienților în funcție de fumat, consum de alcool și de stres.

		Da	Nu
Fumători		98 (57%)	74 (43%)
Consumatori de alcool		36 (20,9%)	136 (79,1%)
Stress	Ușor	15 (8,7%)	
	Moderat	45 (26,2%)	
	Sever	112 (65,1%)	

Tabel 3. Distribuția cazurilor în funcție de comportament și stil de viață

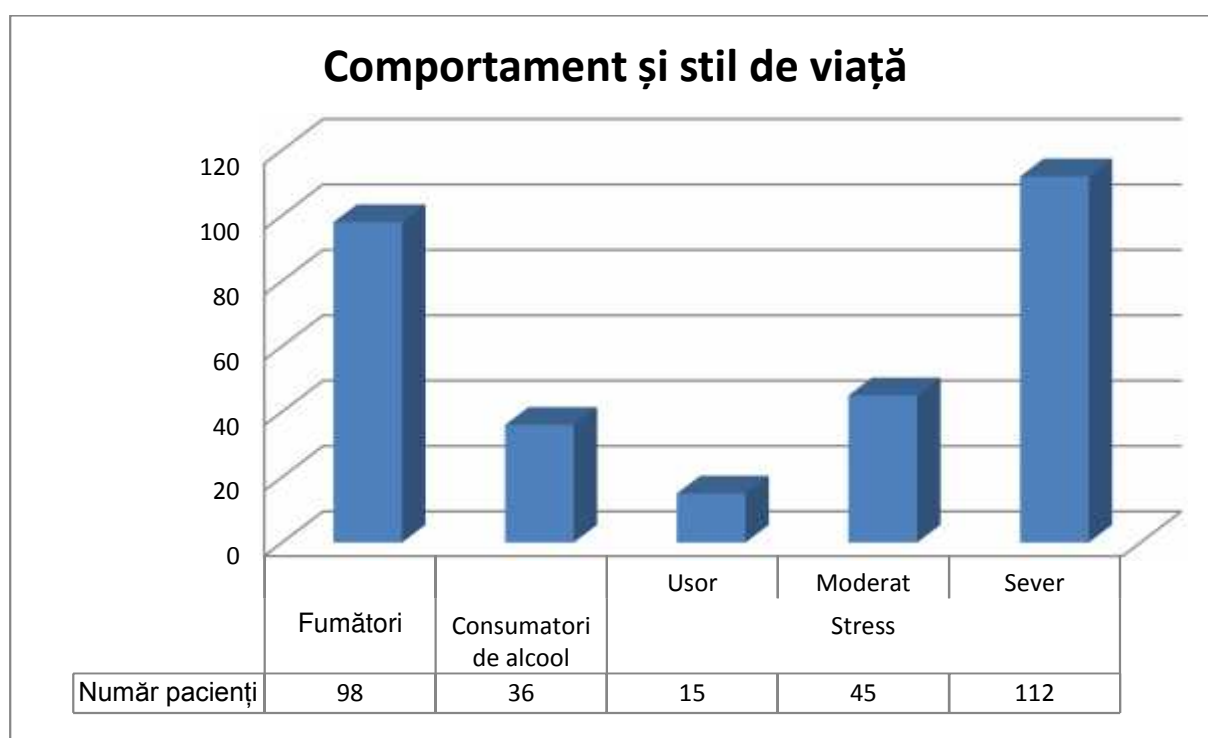


Figura 5. Comportament și stil de viață

În ceea ce privește fumatul rata acestuia în lotul de studiu a fost semnificativă (57%), în timp ce rata consumatorilor de alcool a fost scăzută (20,9%), lucru ce s-ar putea explica prin faptul că femeile au fost preponderente în lotul nostru, în general consumul de alcool fiind mai frecvent întâlnit la bărbați. Menționăm de asemenea că stresul a fost prezent la absolut toți pacienții lotului.

A. Fumatul

În Raportul Surgeon General's Report din 1990 (USDHHS,1990) [30], fumatul s-a asociat cu ulcerul și eroziunile gastrice în trei studii ce au inclus consumatori de AINS.

Dimpotrivă Aalykke și colaboratorii (1999) a arătat într-un studiu comparativ că fumatorii nu au risc mai mare de complicații (HDS). [31] Rezultate similare a descoperit și Weil (2000). [32]

Renunțatul la fumat are efecte benefice asupra gastritelor.

Datele obținute din foile de observație ale pacienților au permis încadrarea acestora în categoriile fumător/nefumător. În continuare am analizat distribuția acestor categorii în funcție de sex și grupe de vârstă.

Peste 50% (56,97%) dintre pacienții lotului de studiu au fost fumători, fumatul fiind mult mai des întâlnit la bărbați - aproximativ 3 sferturi dintre ei (77,77%), decât la femei - aproximativ jumătate dintre ele (51,47%).

Fumatul nu a influențat durerea ca și simptom al gastritei, dar a influențat semnificativ apariția HDS, confirmând datele din literatura de specialitate potrivit cărora fumatul reprezintă un factor de risc posibil pentru complicații gastrice la AINS.

B. Consumul de alcool

Numeroase studii precizează faptul că un consum ocazional de alcool nu crește incidența gastritelor, dar consumul zilnic de băuturi alcoolice concentrate poate duce la o creștere a ratei complicațiilor gastritei (HDS), mai ales la pacienți ce iau concomitent aspirina. [33]

De asemenea, consumul zilnic de alcool asociat consumului cronic de AINS determină creșterea frecvenței complicațiilor gastrice, probabil prin mecanism sinergic de afectare a mucoasei gastrice. [34]

Rezultatele privind repartiția pacienților în funcție de consumul de alcool și de sex sunt prezentate în tabelele de mai jos.

Sex	Consum de alcool		
	Niciodată	Ocazional	Zilnic
Bărbați	6(16,66%)	9(25%)	21(58,33%)
Femei	130(95,58%)	6(4,41%)	0
Total	136	15	21
Procente	79,06%	8,72%	12,20%

Tabel 4. Repartiția cazurilor în funcție de consumul alcool și sex

Grupe de vârstă	Consum de alcool		
	Niciodată	Ocazional	Zilnic
65-74 ani	60 (78,94%)	7(9,21%)	9(11,84%)
75-84 ani	62 (81,57%)	7 (9,21%)	7(9,21%)
≥85 ani	14(70%)	1(5%)	5(25%)

Tabel 5. Distribuția cazurilor în funcție de consumul de alcool și vârstă

Consumatorii zilnici de alcool au fost predominant bărbați, rata cea mai mare fiind descoperită la categoria de vârstă peste 85 de ani.

Nonconsumatorii de alcool au fost mai ales femei fiind întâlniți în procent mare (aproximativ 80%) la grupele de vârstă 65-74 ani și 75-84 ani.

Consumul zilnic de alcool s-a corelat în lotul nostru atât cu prezența durerii cât și cu hemoragia digestivă superioară. Din cei 21 de bărbați consumatori zilnici de alcool, 17 au avut tratament zilnic cu doze mici de aspirina. Dintre aceștia, 4 pacienți au prezentat hemoragie digestivă superioară, adică 23,52%.

Observăm că la pacienții la care am întâlnit cumul de factori de risc (consum cronic de AINS, asociere de doze mici de aspirină și consum zilnic de alcool) hemoragiile au avut frecvența mai mare.

C. Stresul

Stresul psihic a fost considerat de foarte multă vreme un factor de risc important pentru gastrite. Deși nu există date suficiente care să susțină o legătură cauzală între stresul psihic și gastritele post AINS cercetări ulterioare ar putea releva alte aspecte ale problemei. [17]

Evaluarea stresului la pacienții lotului de studiu s-a realizat cu ajutorul chestionarului PSQ (Perceived Stress Questionnaire).

Menționăm că evenimentele psihotraumatizante întâlnite la pacienții vârstnici din lotul de studiu au fost:

- o pierderea partenerului de viață
- o stresul psihologic al bolilor cronice asociate
- o pensionarea
- o durerea cronică și dizabilitatea
- o probleme familiale

Toți pacienții lotului de studiu au prezentat un anumit grad de stres.

Pe ansamblul lotului studiat peste 90% dintre cazuri (91,27%) au prezentat stres mediu sau sever.

Grupe de vârstă	Stres		
	Ușor	Mediu	Sever
65-74	10 (13,15%)	23 (30,26%)	43 (56,57%)
75-84	4(5,26%)	20 (26,31%)	52(68,42%)
≥85 ani	1(5%)	2(10%)	17(75%)

Tabel 6. Repartiția cazurilor în funcție de stres și grupe de vârstă

Și în ceea ce privește repartiția pacienților în funcție de stres pe grupe de vârstă am întâlnit de asemenea predominanța stresului sever atât la 65-74 ani (56,57%) cât și la 75-84 ani (68,42%) și peste 85 ani (75%).

Această tendință de creștere liniară a procentului de stres sever odată cu înaintarea în vârstă s-ar putea explica printr-o acumulare crescută de evenimente psihotraumatizante.

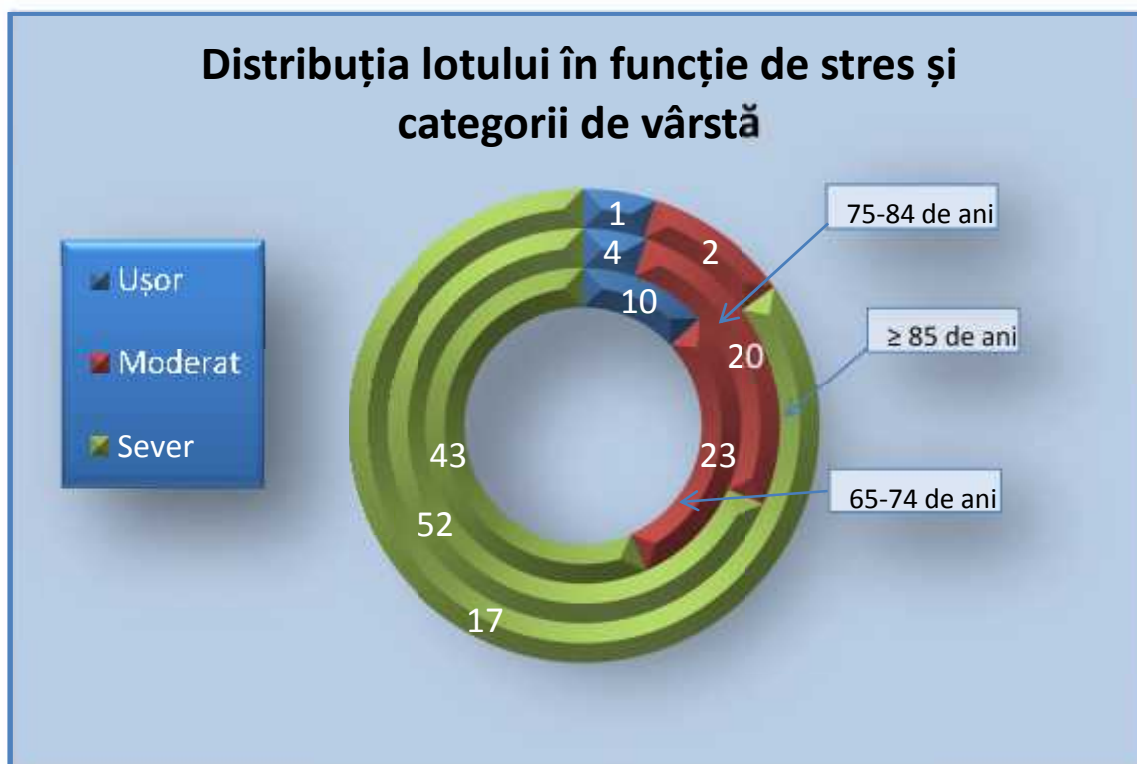


Figura 6. Distribuția lotului în funcție de stres și vârstă

Stresul moderat și sever a influențat apariția durerii în lotul de studiu, în schimb doar stresul sever s-a corelat semnificativ cu prezența hemoragiei digestive superioare.

3.3. MANIFESTĂRI CLINICE

Toți pacienții din lotul de studiu au fost pacienți simptomatici, fără a avea alte simptome de alarmă, intensitatea simptomelor fiind suficient de mare pentru a necesita spitalizare și investigații suplimentare.

Morgner și colaboratorii (2007) susținea că aproape 75 % dintre pacienții consumatori cronici de AINS nu sunt avertizați sau preocupați de posibilele complicații gastrice. [35] Intervievați despre posibile reacții adverse, consumatorii cronici afirmă că s-ar fi așteptat la semne de alarmă anterior complicațiilor gastrice, precum durere, dispepsie. [36]

Dintre simptomele necomplicate, **durerea** a avut frecvența cea mai mare (58,1%) urmată în procente relativ egale de **pirozis** și **greață și vărsături** (aproximativ 15%).

Ca și complicații, în lotul de studiu nu am întâlnit niciun caz de perforație sau obstrucție, ci doar **hemoragia digestivă superioară** (manifestată prin hematemeză și/sau melenă) prezentă la 6,97% dintre cazuri și fiind la toți cei 12 pacienți semnificativă din punct de vedere clinic.

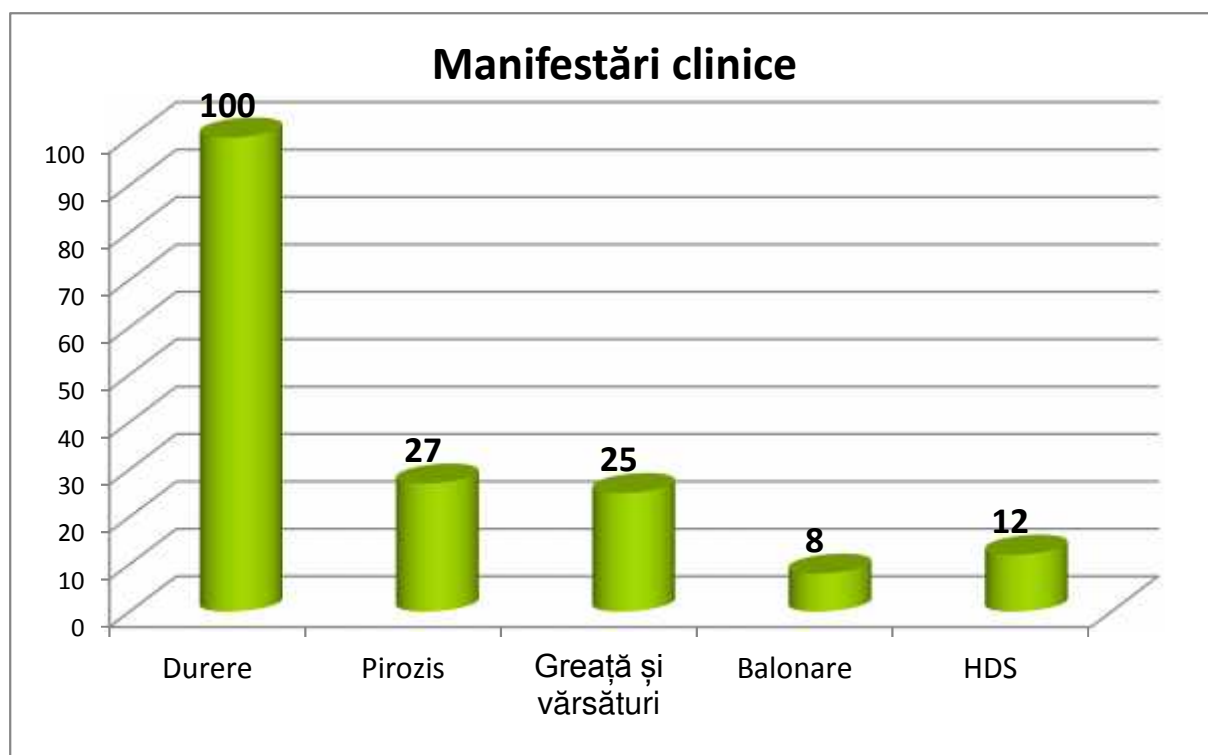


Figura 7. Manifestări clinice

Repartiția manifestărilor clinice în funcție de sex în lotul de studiu a fost următoarea:

- **durere** la 82 femei (60,22%) și la 18 bărbați (50%)
- **pirozis** la 20 femei (14,7%) și la 7 bărbați (19,4%)
- **HDS** la 7 femei (5,14%) și la 5 bărbați (13,88%)
- **balonare** la 4 femei (2,94%) și la 4 bărbați (11,1%)
- **greață și vărsături** la 23 femei (16,91%) și la 2 bărbați (5,55%)

În tabelul 7 am prezentat manifestările clinice în funcție de sex și pe ansamblul lotului.

Simptom	Bărbați	Femei	Total (%)	P
Durere	18(50%)	82(60,22%)	100 (58,13%)	0,266
Pirozis	7(19,4%)	20(14,7%)	27(15,69%)	0,487
Greață și vărsături	2(5,55%)	23 (16,91%)	25(14,53%)	0,086
Balonare	4(11,1%)	4(2,94%)	8(4,65%)	0,038
HDS	5(13,88%)	7 (5,14%)	12(6,97%)	0,067

Tabel 7. Repartiția cazurilor în funcție de simptome și sex

Analizând datele de mai sus am constatat o preponderență a **durerii** atât la femei (60,22%), cât și la bărbați (50%). Greața și vărsăturile au fost mai frecvente la femei, în timp ce balonarea a fost mai frecventă la bărbați. Frecvența **HDS** a fost mai mare la bărbați decât la femei.

Analizând corelația statistică am observat că majoritatea simptomelor nu se corelează cu sexul, cu excepția balonării pentru care s-a înregistrat un p semnificativ statistic ($p=0,038$).

În continuare am analizat repartitia simptomelor pe grupe de vârstă.

Repartitia simptomelor pe grupe de vârstă a arătat că în grupa de vârstă 65-74 ani durerea a fost prezentă la 50% dintre pacienți, urmată de pirozis la un sfert dintre pacienți și nu s-a înregistrat niciun caz de HDS.

În grupa de vârstă 75-84 ani durerea a fost simptomul predominant (64,47% dintre cazuri) urmată de greață și vărsături (15,78% din cazuri) și HDS (7,89% dintre cazuri).

În ceea ce privește hemoragia digestivă superioară se observă o creștere exponențială a frecvenței sale de la o grupă de vârstă la alta, lucru explicabil prin cumulul de factori de risc.

La pacienții foarte vârstnici, peste 85 ani, durerea a dominat tabloul clinic (65%), dar am înregistrat un procent foarte mare de pacienți cu HDS (30%).

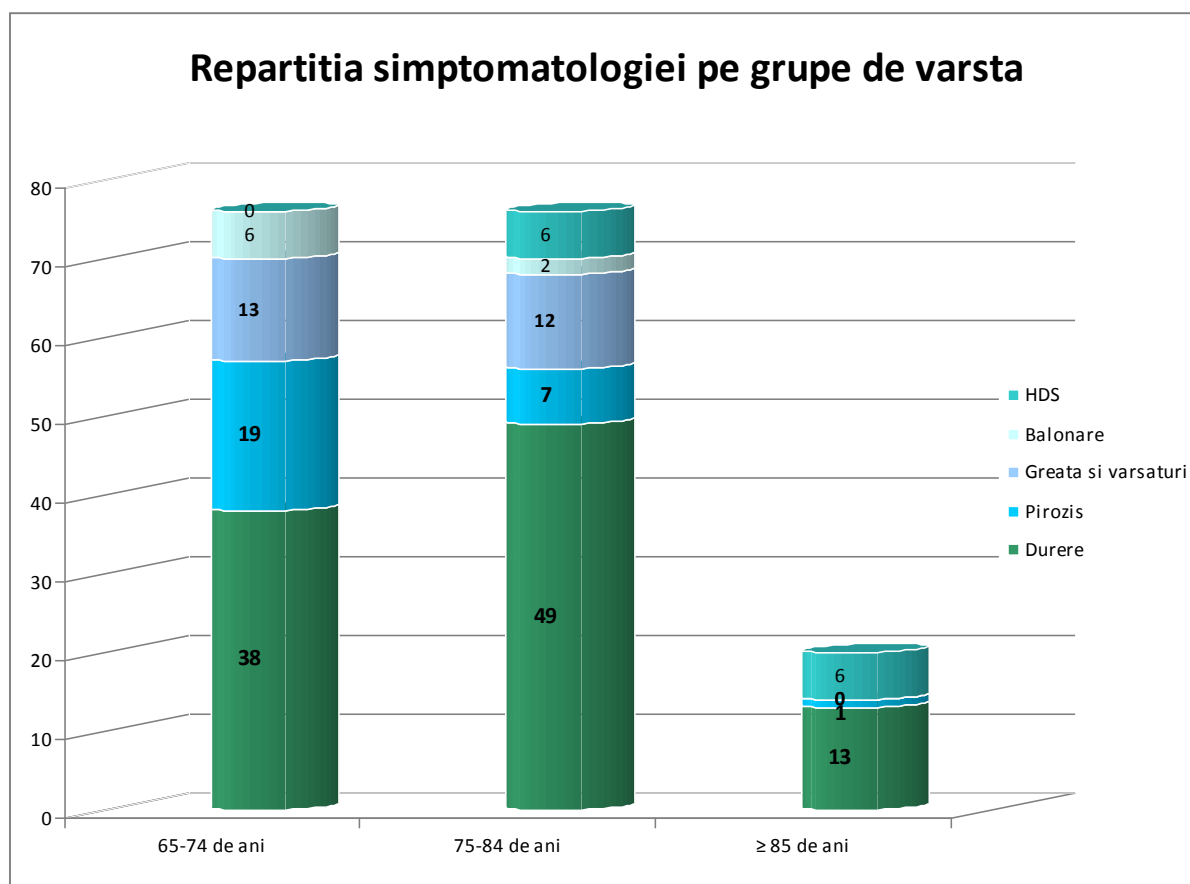


Figura 8. Repartitia simptomelor pe grupe de vârstă

Corelația dintre simptomatologie și vârstă

Deși vârsta reprezintă un factor de risc independent pentru complicații, datele din literatura de specialitate nu susțin corelația între vârstă și simptomele necomplicate (în unele studii doar o treime din pacienții peste 60 de ani experimentează simptome dureroase). [37]

Din acest motiv am vrut să urmărim dacă în lotul nostru de studiu simptomele de debut s-au corelat cu vârsta pacienților.

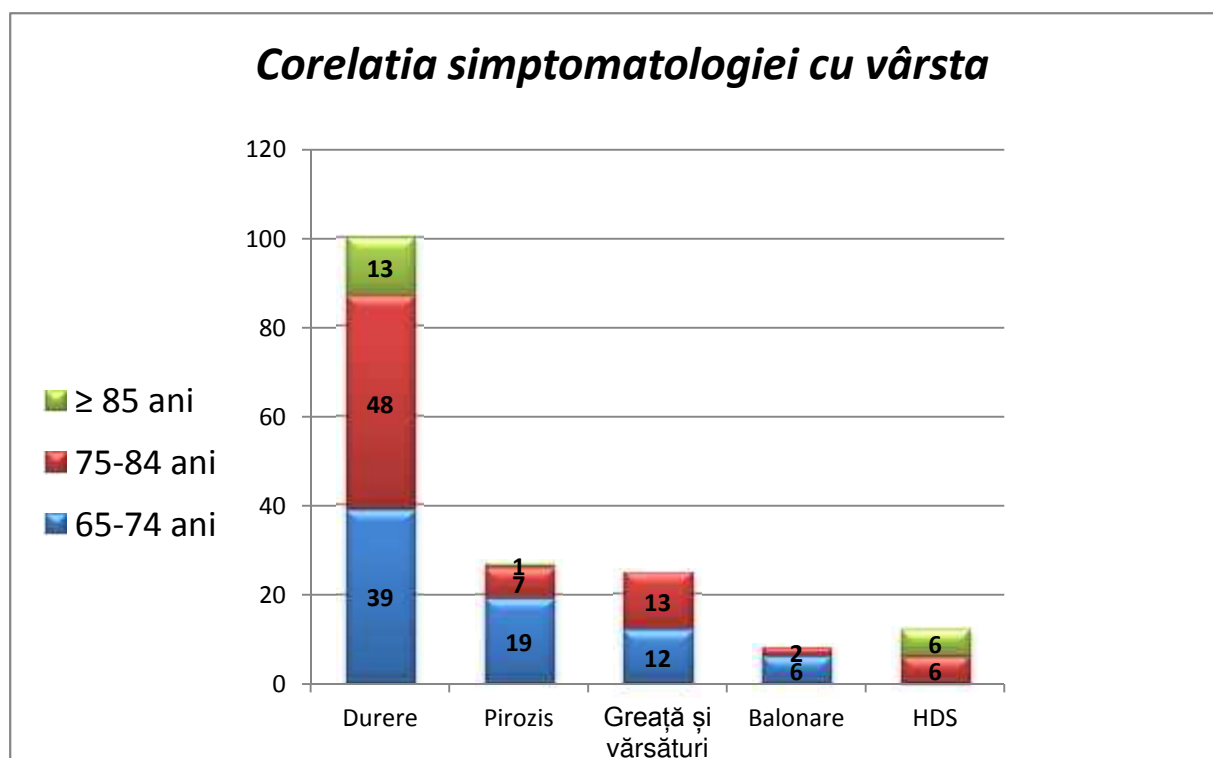


Figura 9. Corelația simptomelor cu vârsta

Aceste corelații sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Simptomatologie	Vârsta
Durere	0,587
Pirozis	0,031
Greață și vărsături	0,611
Balonare	0,038
HDS	0,001

Tabel 8. Corelația statistică a simptomelor cu vârsta

Surprinzător, deși durerea a fost simptomul cel mai frecvent la toate grupele de vârstă indiferent de sex, ea nu s-a corelat semnificativ cu aceasta. Acest lucru s-ar putea explica prin faptul că la vârstnic percepția durerii este nealterată, în schimb pragul de toleranță la durere este crescut. [38]

Totuși manifestările tip dispepsie (pirozis, balonare) s-au corelat cu vârsta cu p semnificativ statistic (0,031, respectiv 0,038). De asemenea HDS s-a corelat foarte puternic cu vârsta ($p=0,001$), concordant datelor din literatura de specialitate. [39]

O observație importantă, analizând simptomele prezente la internare, este aceea că durerea a fost foarte frecventă, deși nu s-a corelat nici cu sexul nici cu vârsta ($p=0,587$). HDS, atât per ansamblu, cât și pe grupe de vârstă, a fost mai des întâlnită (6,97%) în lotul de studiu față de literatura de specialitate (1-4 %), neexistând o corelație a acestuia cu sexul, [40] ci doar cu vârsta.

3.4. EVALUARE PARACLINICĂ

Nu există o baterie de analize de laborator considerate absolut necesare în diagnosticul gastritelor, deși din perspectiva complicațiilor posibile (HDS), a comorbidităților (diabet zaharat, BAVP, hepatopatii) și a folosirii AINS, ca și a anticoagulantelor orale, cel puțin analizele uzuale trebuie realizate.

Dintre probele de laborator culese din foile de observație ale pacienților am considerat utile în vederea evaluării hemoleucograma, transaminazele, probele inflamatorii, glicemia și creatinina la toți pacienții, precum și probe de coagulare la pacienții aflați în tratament cronic cu anticoagulante orale.

Anemia

Hemoleucograma a fost investigată atent din perspectiva prezenței sau absenței anemiei secundare hemoragiei digestive superioare, ca și complicație a gastritei post AINS. Clasificarea anemiei în funcție de nivelul hemoglobinei s-a făcut astfel:

- ❖ ușoară: Hb ≥ 10 g%, dar sub 12 -13g%
- ❖ medie: Hb:7-10g%
- ❖ severă: Hb ≤ 7 g%.

În lotul studiat anemia a fost prezentă la trei sferturi dintre pacienți (75,58%), forma ușoară fiind mai frecventă (95 pacienți) decât cea medie (35 pacienți).

Menționăm că deși lotul de studiu a cuprins pacienți vârstnici, cu multiple comorbidități, nu am înregistrat cazuri de anemie severă.

3.5. EVALUARE ENDOSCOPICĂ

Endoscopia digestivă superioară reprezintă „standardul de aur” în diagnosticul gastritelor, inclusiv al celor AINS-induse.

Endoscopia este explorarea de elecție, ce permite vizualizarea directă a leziunilor specifice la nivelul mucoasei gastrice. În plus, examenul endoscopic permite și evidențierea altor leziuni (gastropatie portalhipertensivă, ulcere, formațiuni tumorale...).

Endoscopia este considerată sigură și bine tolerată chiar și de către pacienții vârstnici [41]

Conceptul de “gastrită endoscopică” este acceptat după recunoașterea existenței sale de grupul de lucru care a formulat sistemul Sydney de clasificare a gastritelor în 1990. [42]

Deși tipurile de leziuni cuprinse în clasificarea endoscopică a gastritelor sunt numeroase (edem, eritem, eroziuni plate sau elevate, exudat, model vascular, hiperplazie pliuri, atrofie pliuri, peteșii, nodularitate) gastrita indusă de AINS prezintă mai puține modificări endoscopice. Leziunile pot fi: eritematoase, erozive (chiar eroziuni hemoragice) și/sau ulcerative.

La marea majoritate a pacienților, leziunile mucoasei gastrice sunt superficiale și autolimitate. Spectrul leziunilor endoscopice produse de AINS include o combinație de hemoragii subepiteliale cu eroziuni și ulceratii, la care de obicei ne referim ca la gastropatie la AINS. Distincția între eroziuni și ulceratii depinde de definiția histopatologică, eroziunile fiind definite ca leziuni ce respectă mucoasa, iar ulceratiile ca leziuni ce penetrează până în submucoasă.

Din motive practice, se utilizează o definiție endoscopică, care se bazează pe o evaluare subiectivă a mărimii, formei și adâncimii leziunilor. Eroziunile descrise endoscopic sunt cumva mai mici și mai superficiale, în timp ce ulcerațiile tind să fie mai mari (peste 5 mm în diametru) și mai adânci. [43]

În lotul nostru de studiu pacienții au prezentat următoarele tipuri de leziuni endoscopice:

- eritem: 51,17%
- eroziuni: 16,28%
- ulcerații (unice/multiple): 32,54%

Aspect EDS	Număr cazuri	Procent
Eritem	88	51,17%
Eroziuni	28	16,28%
Ulceratii (unice/multiple)	56	32,54%

Tabel 9. Aspecte endoscopice întâlnite la pacienții lotului de studiu

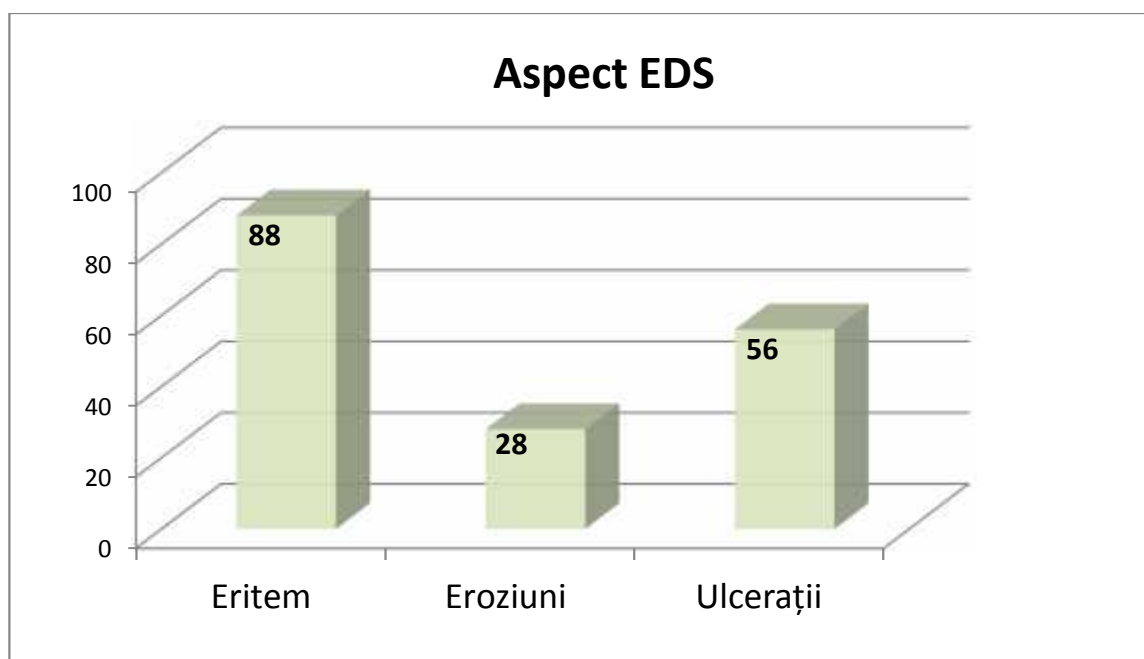


Figura 10. Distribuția leziunilor endoscopice în lotul de studiu

Precizăm că eroziunile descrise endoscopic nu au avut stigmat de sângerare recentă la nici un pacient, în timp ce ulcerațiile nu au avut stigmat de sângerare la 42 de pacienți, prezentând semne de hemoragie la 14 pacienți.

Aceste leziuni endoscopice elementare ale mucoasei gastrice au fost combinate în diferite tipuri fundamentale de gastrite la AINS. Astfel **formele endoscopice de gastrită post AINS** au fost:

- *Gastrita eritematos- exudativă*: constă în arii de eritem de 2-3 mm ce se găsesc diseminate în mucoasa de aspect normal și pot fi acoperite de un exudant albicios punctiform. Acest tip de gastrită a fost întâlnit la 88 pacienți (51,16%)



Figura 11. Aspect endoscopic de gastrită eritematos-exudativă (Pacient: B.E, 71 ani, F.)

- *Gastrita maculo-erozivă*: apare sub forma unor pete eritematoase focale cu diametrul între 3-15 mm în care există ulcerații superficiale acoperite cu detritus fibrino-leucocitar alb-cenușiu. Când aceste ulcerații sunt mari eritemul înconjurător apare ca un halou roșu la marginea ulcerației. Gastrita maculo-erozivă a fost caracterizată de prezența eroziunilor la 28 pacienți sau a ulcerațiilor non-hemoragice la 42 pacienți (24,41%).

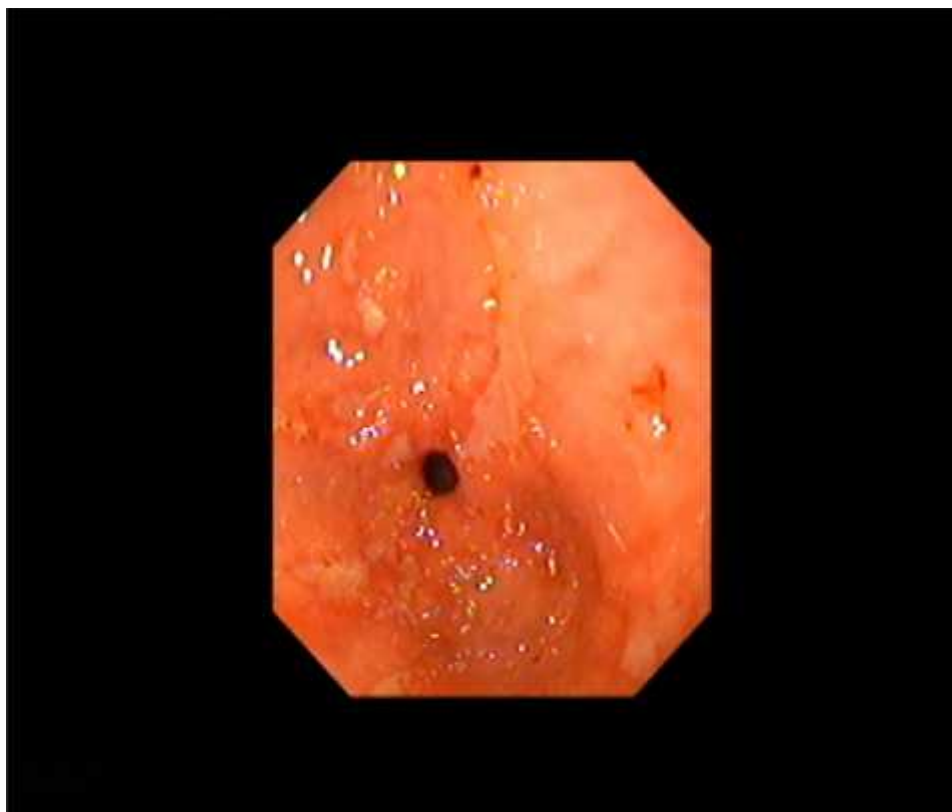


Figura 12. Aspect endoscopic de gastrită erozivă (Pacient: D.G., 78 ani, B.)

- *Gastrita hemoragică*: leziunile care apar sunt de tipul unor ulceratii unice sau multiple ce pot avea aspect diferit în funcție de momentul endoscopiei (față de debutul sau încetarea hemoragiei). În perioada activă (intrahemoragică) sângerarea a apărut sub formă de puncte hemoragice, pete hemoragice circumscrise sau este difuză. În perioada posthemoragică recentă (maxim 6 ore de la încetarea sângerării) apar leziuni punctiforme, fisuri sau arii de 3-5 mm acoperite de cheaguri de sânge.

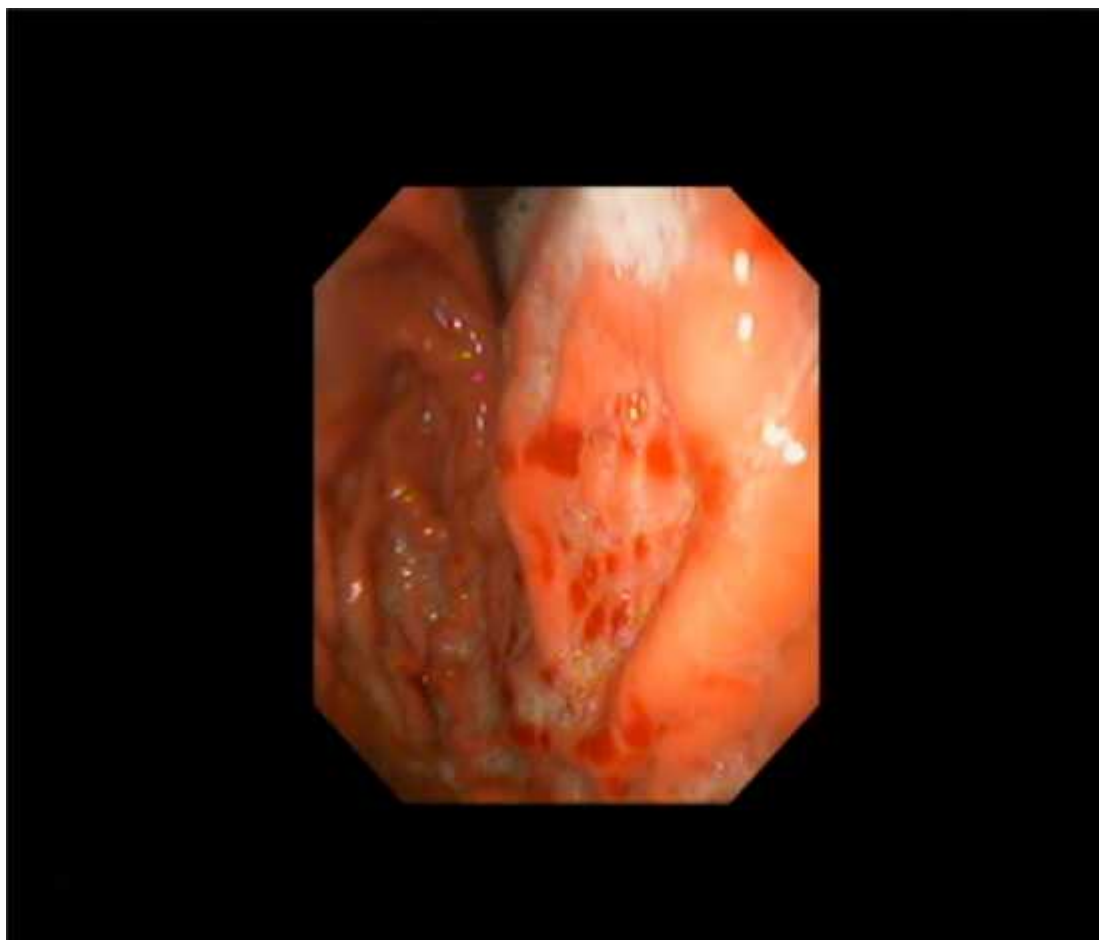


Figura 13. Aspect endoscopic de gastrită hemoragică (Pacient: S.M.,84 ani, B.)

Conform acestei clasificări distribuția pacienților din lotul de studiu a fost cea prezentată în tabelul de mai jos:

Gastrite endoscopice	Leziuni endoscopice			
	Eritem	Eroziuni	Ulcerații	Total (%)
Gastrita eritematoasă	88	0	0	88(51,17%)
Gastrita erozivă	0	28	42	70 (40,69%)
Gastrita hemoragică	0	0	14	14 (8,14%)

Tabel 10. Repartiția gastritelor endoscopice în lotul de studiu

În continuare am prezentat distribuția leziunilor endoscopice întâlnite în lotul de studiu, în funcție de sex.

Sex	Leziuni endoscopice		
	Eritem	Eroziuni	Ulceratii (unice/multiple)
Bărbați	20 (55,55%)	5 (13,88)	11 (30,55%)
Femei	68 (50%)	23 (16,91%)	45 (33,08%)
Total	88	28	56
Procente	51,17%	16,28%	32,54%

Tabel 11. Repartiția leziunilor endoscopice pe sex

Cele mai întâlnit tip de leziune endoscopică a fost eritemul atât la bărbați, cât și la femei, dar și pe ansamblul lotului, cu un procent de peste 50%. Ulcerațiile unice sau multiple au fost întâlnite la aproximativ o treime din pacienții lotului de studiu (32,54%), atât la bărbați cât și la femei. Eroziunile au avut frecvența cea mai mică la ambele sexe și în întreg lotul (16,28%).

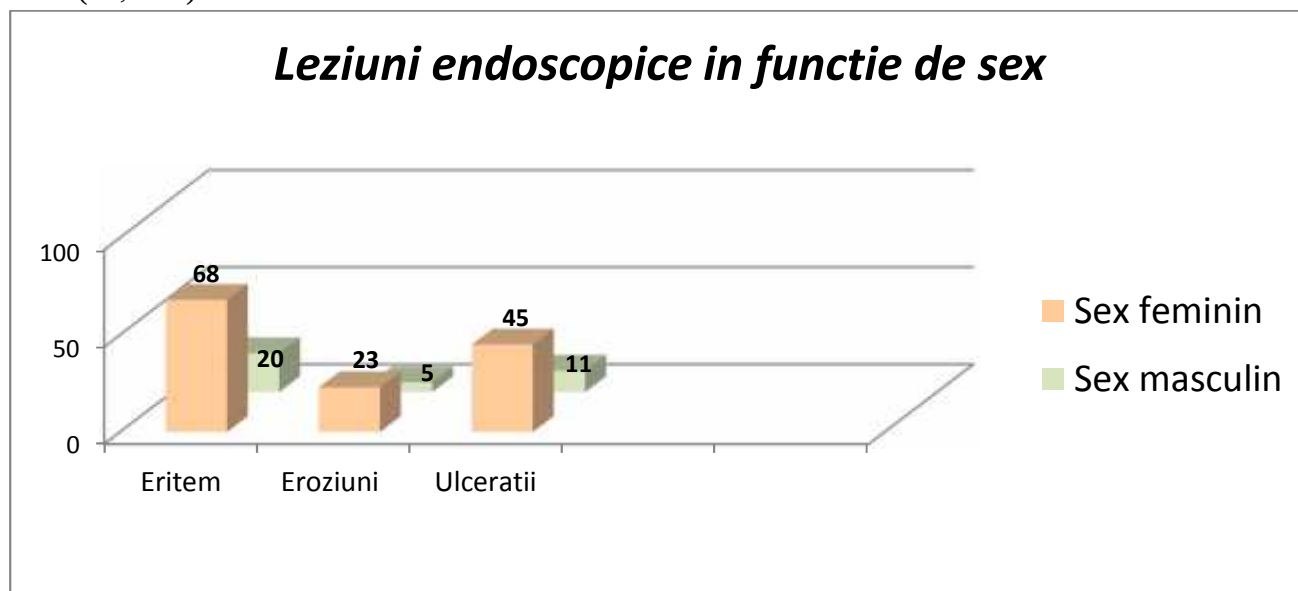


Figura 14. Leziuni endoscopice în funcție de sex

Data fiind importanța vârstei în apariția gastritei post AINS, am considerat important să studiem distribuția leziunilor endoscopice pe grupe de vârstă.

Grupe de vârstă	Leziuni endoscopice		
	Eritem	Eroziuni	Ulceratii (unice/multiple)
65-74 ani	47 (61,84%)	1 (1,31%)	28 (36,84%)
75-84 ani	36 (47,36%)	18 (23,68%)	22 (28,94%)
≥85 ani	5 (25%)	9 (45%)	6 (30%)

Tabel 12. Distribuția leziunilor endoscopice pe grupe de vârstă

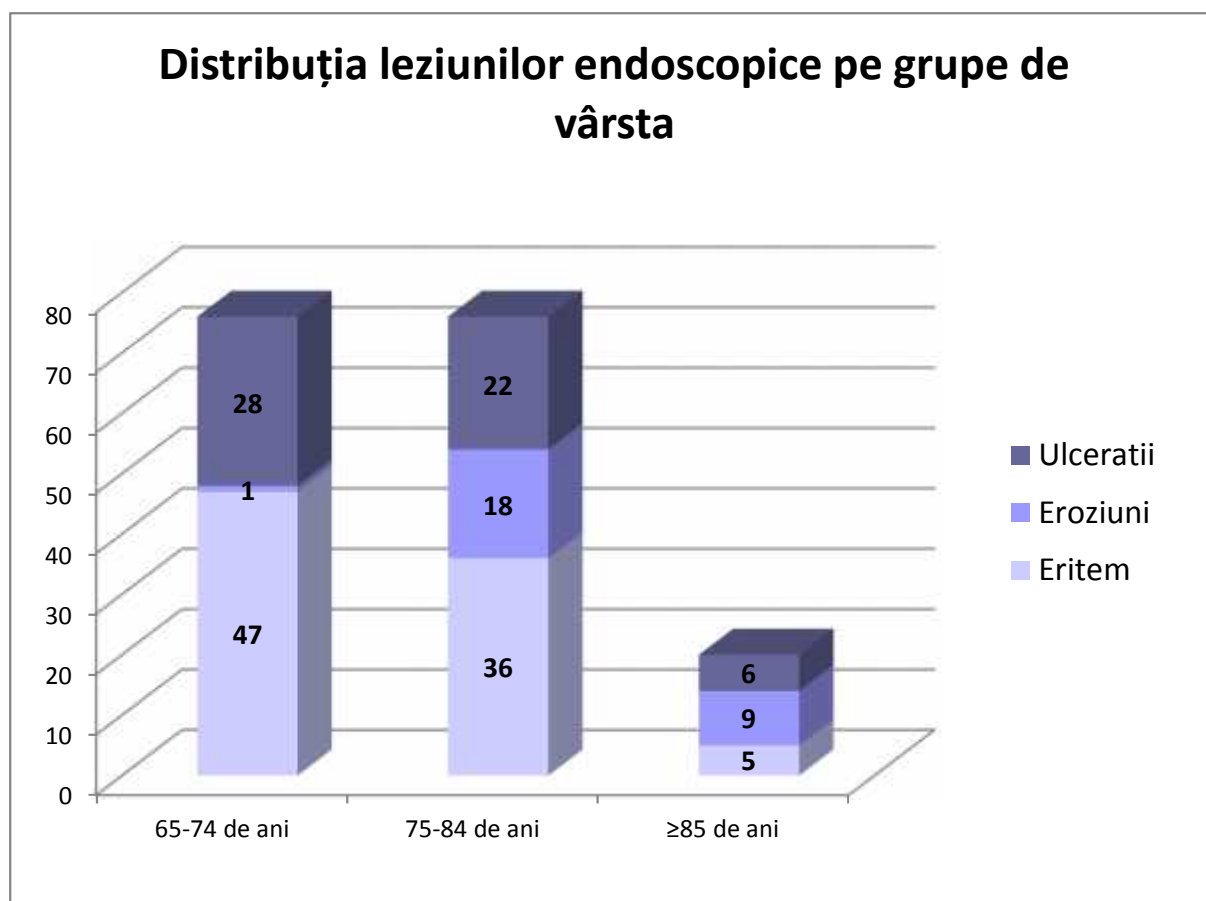


Figura 15. Distribuția leziunilor endoscopice pe grupe de vârstă

În grupul de vârstă 65-74 ani eritemul a fost întâlnit la 47 pacienți (61,84%), ulceratiile la 28 pacienți (36,84%) iar eroziunile au fost prezente la un singur pacient (1,31%).

În cazul pacienților cu vârste cuprinse între 75-84 ani eritemul a fost prezent la aproape jumătate dintre ei (47,36%), urmat cu frecvențe relativ egale de ulceratii și eroziuni.

La pacienții foarte vârstnici peste 85 ani cele mai frecvente leziuni au fost eroziunile (45%), urmate în proporții relativ egale de eritem și ulceratii (aproximativ 25%).

Observația care poate fi făcută în lotul nostru de studiu este că eritemul descrește progresiv ca și frecvența, ulceratiile se mențin la același nivel în timp ce eroziunile înregistrează o creștere exponențială a frecvenței odată cu îmbătrânirea.

Concluzionând, se poate spune că, din punct de vedere al aspectului endoscopic, eritemul a fost întâlnit la jumătate din pacienții lotului (51,17%) dar, din punct de vedere al repartiției pe grupe de vârstă, descrește progresiv ca și frecvența, eroziunile au avut frecvența cea mai mică (16,28%), menținându-se constante ca și frecvența pe grupe de vârstă, în timp ce ulceratiile au fost prezente la 32,54% dintre pacienți, înregistrând o creștere exponențială a frecvenței odată cu vârsta.

Corelația dintre simptomatologie și aspectul EDS

După acceptarea conceptului de “gastrită endoscopică” de către grupul de lucru care a formulat sistemul Sydney de clasificare a gastritelor în 1990 [42], s-a pus întrebarea dacă

există o concordanță între simptomele clinice, diagnosticul endoscopic și cel histologic în gastritele cronice post AINS.

Astfel într-un studiu desfășurat pe 50 pacienți consumatori de AINS s-a demonstrat că există o corelație slabă a simptomelor cu aspectul endoscopic. [44]

Aceleași rezultate au apărut și într-un alt studiu ce a urmărit prevalența gastritelor post-AINS. [45]

În continuare am urmărit corelarea simptomatologiei cu aspectele endoscopice la pacienții lotului nostru.

Simptomatologie/Aspect EDS	Eritem	Eroziuni	Ulceratii
Durere	0,719 (50)	0,048 (21)	0,241 (29)
Pirozis	0,182(17)	0,428(3)	0,423(7)
Greață și vărsături	0,601 (14)	0,967(4)	0,599(7)
Balonare	0,167 (6)	- (0)	0,640(2)
HDS	0,002(1)	- (0)	0,001(11)

Tabel 13. Corelarea simptomelor cu leziunile endoscopice

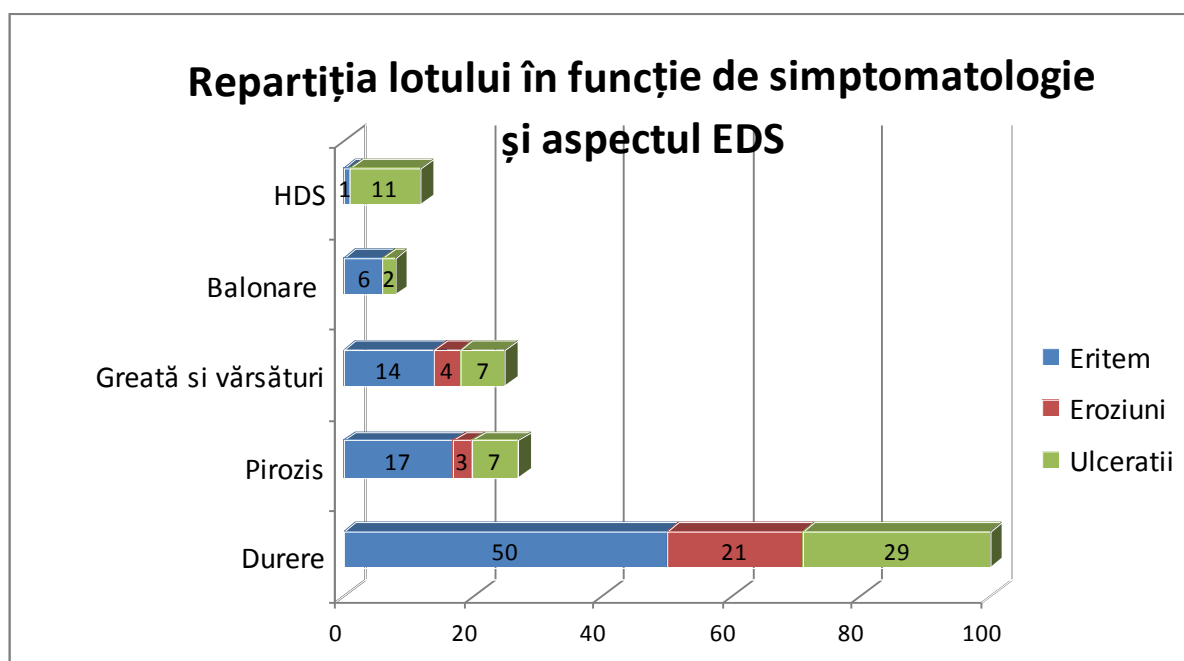


Figura 16. Repartiția lotului în funcție de simptomatologie și aspectul EDS

Din punct de vedere endoscopic, dintre cei 100 pacienți cu durere 50 au prezentat eritem, 21 eroziuni gastrice, iar 29 pacienți ulceratii unice sau multiple.

Deși jumătate din pacienții cu durere au avut aspect endoscopic de eritem al mucoasei gastrice (50 din 100, 50%), durerea nu s-a corelat semnificativ statistic decât cu eroziunile ($p=0,048$).

27 pacienți cu pirozis au prezentat aspect endoscopic de: eritem (17), eroziuni (3), ulceratii (7), neexistând nicio corelație între acest simptom și leziunile endoscopice.

Același lucru se poate afirma și referitor la cei 25 pacienți cu greață și vărsături (14 cu eritem, 4 cu eroziuni și 7 cu ulcerații).

Nici la cei 8 pacienți ce au avut ca și simptom de debut balonarea nu a existat o corelare cu descrierea endoscopică a leziunilor gastrice (6 cu eritem, 2 cu ulcerații și niciun pacient cu eroziuni).

În privința pacienților cu simptome clinice complicate (HDS), un pacient a prezentat eritem, în timp ce 11 pacienți au avut ulcerații. Acestea din urmă s-au corelat semnificativ statistic atât cu eritemul ($p=0,002$), cât și cu ulcerațiile ($p=0,001$).

3.6. EVALUARE HISTOPATOLOGICĂ

Examenul histopatologic nu este o evaluare de rutină în cazul gastritelor post AINS, motiv pentru care în lotul nostru de studiu a fost efectuat la 100 din cei 172 de pacienți, dintre care 22 bărbați și 78 femei.

Repartiția pacienților cu biopsii pe grupe de vârstă a fost următoarea:

- **65-74 ani:** 42 din 76 (55,26%)
- **75-84 ani:** 44 din 76 (57,89%)
- **≥85 ani:** 14 din 20 (70%)

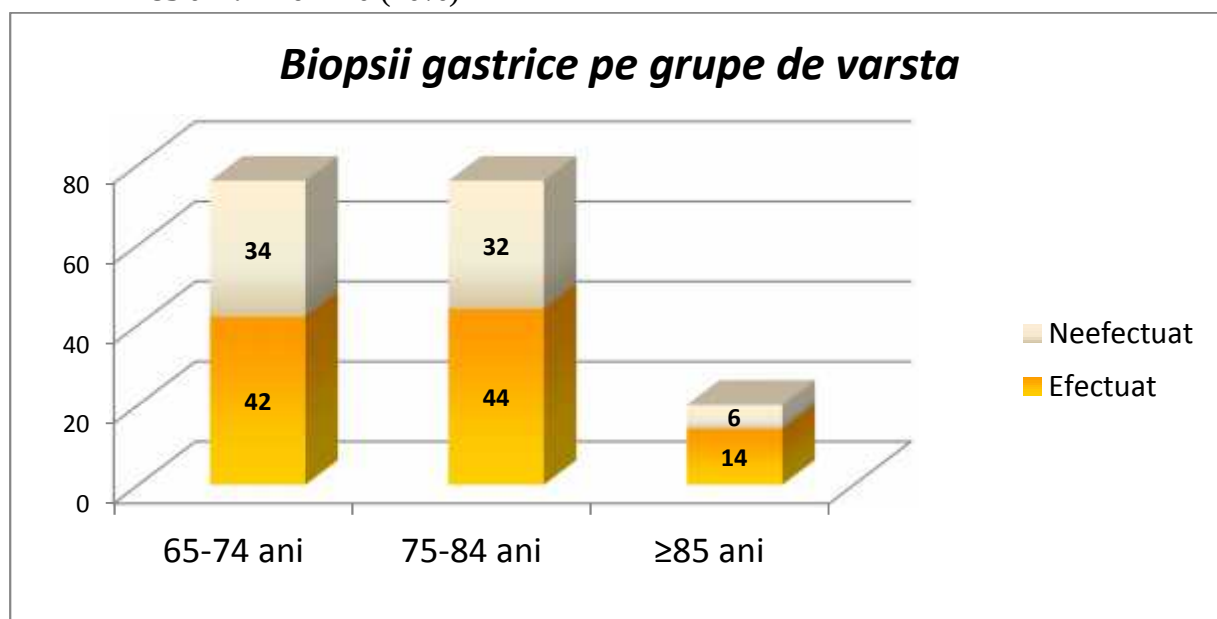


Figura 17. Biopsii gastrice pe grupe de vârstă

Procentul mai mare de biopsii la pacienții foarte vârstnici s-ar putea explica prin dorința de a exclude prin toate mijloacele posibilitatea unor neoplazii.

Unii investigatori sugerează că biopsia gastrică nu trebuie efectuată de rutină în timpul gastroscopiei dar această opinie a fost autoritar respinsă de Carpenter și Talley care au punctat că biopsia trebuie să fie parte integrantă a examinării endoscopice pentru că simpla vizualizare chiar a unui gastroenterolog experimentat nu este suficientă, doar examinarea histologică asigurând acuratețea diagnosticului de gastrită. Mai mult, termenul de gastrită ar trebui utilizat doar la pacienții la care s-a efectuat examen histopatologic pe biopsie gastrică.

Sistemul Sydney este metoda cea mai larg utilizată pentru o raportare standardizată a biopsiilor gastrice. [47]

Tipurile de leziuni descrise la examenul histopatologic în sublotul de studiu au fost eroziunile, hiperplazia foveolară și edemul, leziunile hemoragice, leziuni de malignitate sau asocieri ale acestora.

Menționăm că la toți cei 100 pacienți, la examenul histopatologic a fost descris infiltrat inflamator minim sau moderat de tip limfoplasmocitar sugerând o inflamație cronică la nivelul mucoasei gastrice. Pe de altă parte, așa cum am precizat mai sus prezența infiltratului inflamator susține cu atât mai mult diagnosticul de gastrită post AINS.

În continuare am abordat repartiția leziunilor histopatologice la pacienții lotului în funcție de sex și grupe de vârstă.

În ceea ce privește distribuția pe sexe la bărbați au predominat eroziunile (40,9%) și hiperplazia și edemul, ca și leziunile hemoragice (22,72%). Malignitatea a fost prezentă la 4,54% dintre bărbați.

Și la femei au predominat eroziunile (44,87%), urmate de hiperplazie și edem asociate eroziunilor (23,07%), dar și solitare (19,23%), cu precizarea că leziunile hemoragice au fost de două ori mai puțin frecvente decât la bărbați (11,53%), iar malignitatea cu frecvență foarte redusă (1,28%).

Pe ansamblul lotului studiat, leziunile histopatologice dominante au fost eroziunile (44%), atât la bărbați, cât și la femei urmate de hiperplazie și edem și asocierea lor în proporții egale (20%). Leziunile hemoragice au apărut cu o frecvență de 14% fiind de două ori mai frecvente la bărbați, iar malignitatea (2%) a fost mai frecventă la bărbați decât la femei.

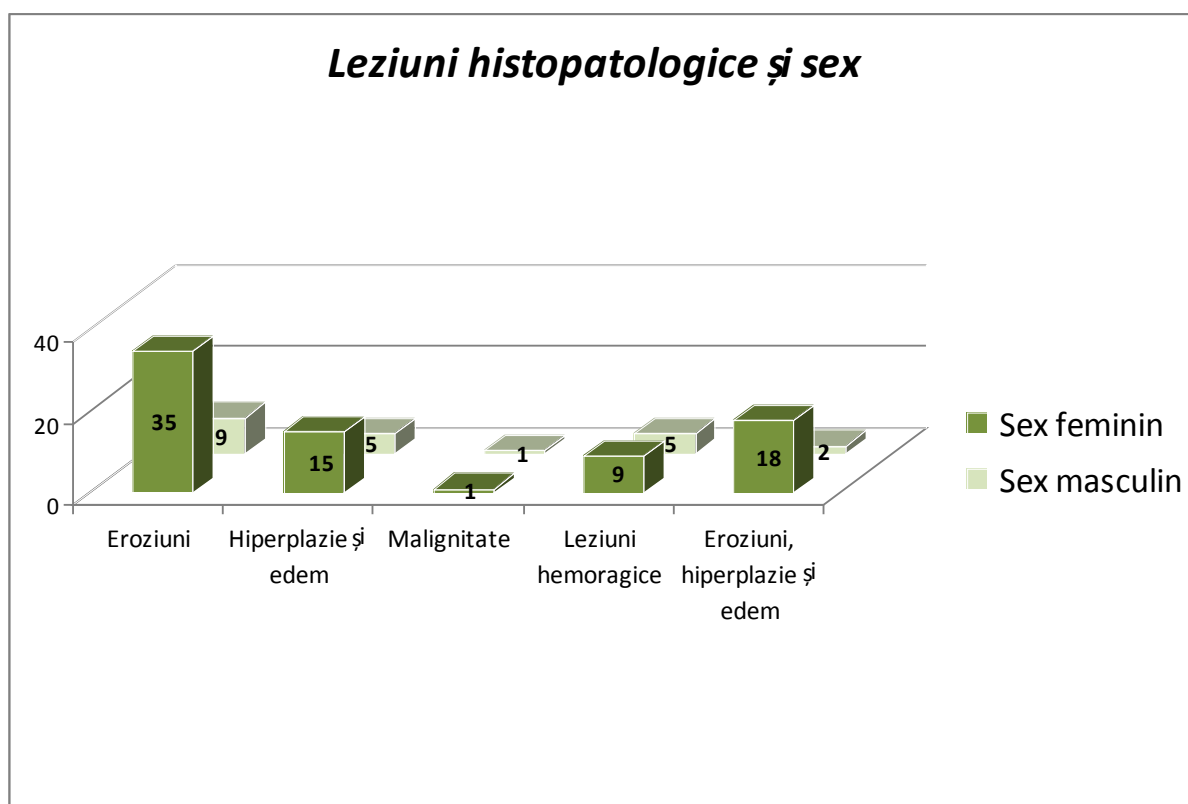


Figura 18. Leziuni histopatologice în funcție de sex

Distribuția pe grupe de vârstă a leziunilor histopatologice a fost analizată în continuare.

Eroziunile au fost cel mai des întâlnite, iar malignitatea a fost absentă la grupele de vârstă 65-74 și 75-84 ani. La grupa de vârstă 65-74 ani au fost absente și leziunile hemoragice, dar pacienții între 75-84 ani au prezentat acest tip de leziuni într-o proporție de 13,63%.

Leziunile cele mai severe (malignitatea, leziuni hemoragice) au fost predominente la pacienții foarte vârstnici, peste 85 ani, respectiv cele 2 cazuri de malignitate și 8 din cele 14 cazuri cu leziuni hemoragice (57,14% ca și frecvență a leziunilor la această grupă de vârstă).

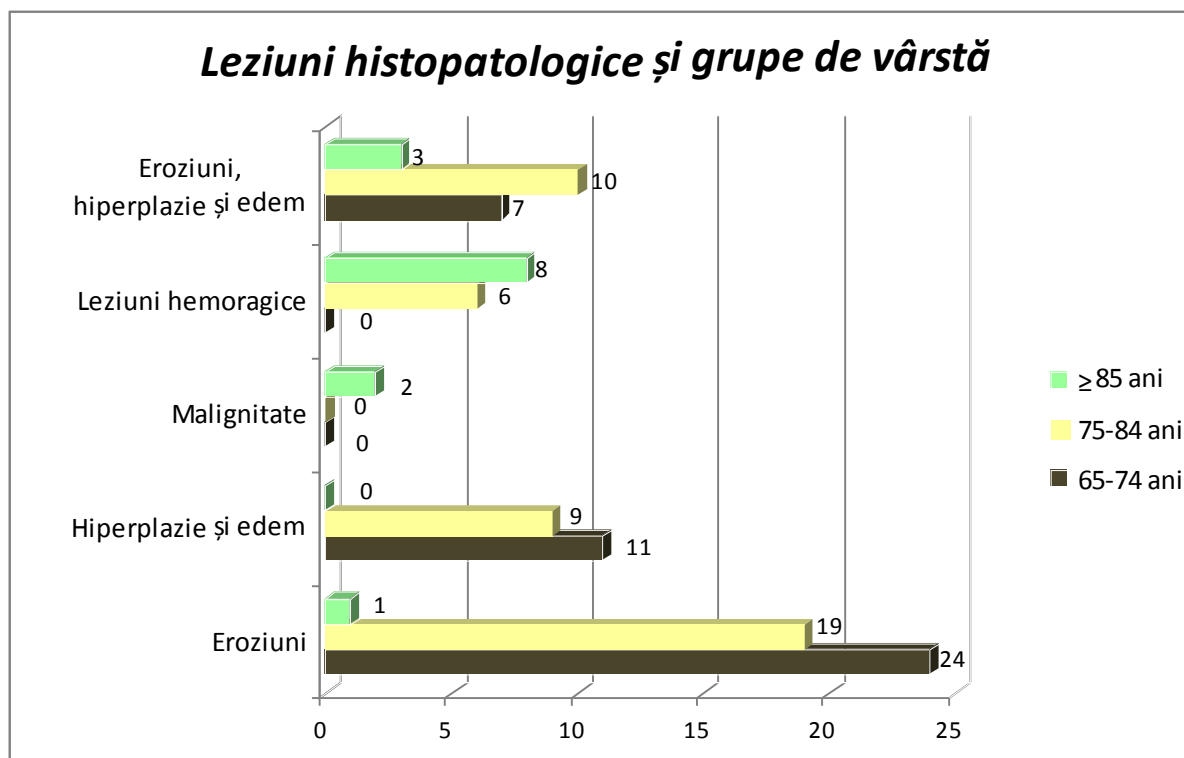


Figura 19. Leziuni histopatologice pe grupe de vârstă

Deoarece simptomele dispeptice nu reprezintă un semnal de avertizare foarte precis, este foarte important să fie identificați factorii ce cresc riscul complicațiilor gastrointestinale severe și să determine metode de a reduce acest risc.

Corelația dintre simptomatologie și rezultatul examenului histopatologic

Numeroase studii atestă totuși că nu se poate stabili o corelație nici între simptomatologie și examenul histopatologic, dar nici între aspectul endoscopic și cel histopatologic. [44]

De exemplu ulceratii multiple ale regiunii antrale și ale ariei prepilorice sunt tipice gastritei post AINS, dar uneori este greu în a le diferenția de ulceratiile produse de HP sau de cancerul gastric. [46]

Din acest motiv am dorit să observăm dacă în lotul nostru s-ar putea stabili o corelație între simptomatologie și descrierile histopatologice.

Simptomatologie/E xamen histopatologic	Eroziuni	Hiperplazie și edem	Leziuni hemoragice	Malignitate	Eroziuni, hiperplazie și edem
Durere	0,248(25)	0,119(12)	0,042(4)	- (0)	0,352(11)
Pirozis	0,033(11)	0,469(3)	-(0)	-(0)	0,824(4)
Greață și vărsături	0,481(5)	0,104(4)	-(0)	-(0)	0,200(5)
Balonare	0,697(3)	0,609(1)	-(0)	-(0)	-(0)
HDS	-(0)	-(0)	0,000(10)	0,000(2)	-(0)

Tabel 14. Corelația între simptome și leziunile histopatologice

Astfel dintre cei 100 pacienți internați pentru durere, 52 au efectuat biopsie gastrică și examen histopatologic. La aceștia leziunile descrise histopatologic au fost: eroziuni (25 pacienți), hiperplazie foveolară și edem (12 pacienți), eroziuni asociate cu hiperplazie foveolară și edem (11 pacienți) și leziuni hemoragice (4 pacienți).

Dintre cei 18 pacienți cu pirozis care au efectuat examen histopatologic, 11 au prezentat eroziuni epiteliale, 3 hiperplazie foveolară și edem, iar 5 au asociat la acestea și eroziuni. Cei 14 pacienți cu greață și vărsături au prezentat eroziuni (5), hiperplazie și edem (4), hiperplazie, edem și eroziuni (5). Pacienții cu balonare au prezentat eroziuni (3), hiperplazie și edem (1).

Hemoragia digestivă superioară reprezintă o complicație majoră a gastritelor la AINS, motiv pentru care toți cei 12 pacienți cu HDS au efectuat biopsie gastrică în timpul endoscopiei, precum și examen histopatologic.

Descrierea histopatologică la pacienții cu HDS a corespuns unor leziuni hemoragice (10 pacienți), corelație cu p înalt semnificativ statistic ($p < 0,001$). Menționăm ca la 2 pacienți leziunile hemoragice s-au însoțit și de prezenta unor leziuni de malignitate, HDS corelându-se și cu acestea ($p < 0,001$).

O observație foarte importantă care se impune este aceea că cei doi pacienți care au prezentat leziuni de malignitate la examenul histopatologic nu au avut nici o modificare endoscopică care să atragă atenția asupra unei posibile neoplazii. Acest lucru ar putea susține ideea că la pacientul vârstnic, mai ales dacă există simptome de alarmă, se impune realizarea unor biopsii gastrice.

Corelația dintre aspectul EDS și rezultatul examenului histopatologic

Rezultatele obținute din numeroase studii dedicate corelațiilor între aspectul endoscopic și descrierea histopatologică sunt contradictorii, totuși, dată fiind incidența crescută a leziunilor de malignitate în populația vârstnică examenul histologic a devenit o necesitate. [44, 46]

Stabilirea unor corelații ar fi utilă poate pentru ghidarea efectuării biopsiilor în vederea examinării histopatologice, în condițiile în care acest lucru nu se realizează de rutină (atunci când diagnosticul endoscopic prezumtiv este de gastrită).

Din acest motiv am dorit să analizăm acest aspect și la pacienții din lotul de studiu.

Aspect EDS /Examen histopatologic	Eroziuni epiteliale	Hiperplazie foveolara + edem	Malignitate	Leziuni hemoragice	Eroziuni+hiperplazie foveolară+ edem
Eritem	0,110 (22)	0,156 (20)	- (0)	0,013 (2)	0,004 (3)
Eroziuni EDS	- (0)	0,020 (9)	- (0)	0,274 (3)	0,000 (9)
Ulcerații	0,243 (22)	0,003 (8)	0,095 (2)	0,077(9)	0,987 (8)

Tabel 15. Corelația leziunilor endoscopice cu cele histopatologice

53,40% dintre pacienții cu eritem (47 din 88), 42,85% dintre pacienții cu eroziuni endoscopice (12 din 28) și 73,21% dintre cei cu ulcerații (41 din 56) au efectuat biopsii gastrice, urmate de examen histopatologic.

Analizând procentele de mai sus observăm că cei mai mulți pacienți cu ulcerații au efectuat biopsii, acest lucru datorându-se probabil faptului că ulcerațiile sunt leziunile endoscopice cele mai severe.

Jumătate dintre pacienții cu eroziuni epiteliale au avut aspect endoscopic de eritem, iar cealaltă jumătate de ulcerații.

Pacienții cu hiperplazie foveolară și edem au prezentat predominant aspect endoscopic de eritem, dar și de eroziuni endoscopice ($p=0,020$) precum și de ulcerații cu care de asemenea s-a corelat statistic ($p=0,003$). Pacienții cu leziuni de malignitate au avut exclusiv aspect endoscopic de ulcerații, fără a exista o corelație semnificativă statistic ($p=0,095$).

Asocierea eroziunii epiteliale cu hiperplazia foveolară și edemul la examenul histopatologic a fost prezentă la 15% dintre pacienții cu eritem (3 din 20), la 45% dintre cei cu eroziuni endoscopice (9 din 20) și la 40% dintre cei cu ulcerații (8 din 20), corelându-se semnificativ statistic cu eritemul ($p=0,004$) și cu eroziunile endoscopice ($p=0,00$).

14,28% dintre pacienții cu leziuni hemoragice (2 din 14) au avut aspect endoscopic de eritem, 21,42% (3 din 14) aspect endoscopic de eroziuni, iar 64,29% (9 din 14) aspect endoscopic de ulcerații.

3.7. FACTORI DE RISC PENTRU COMPLICAȚII GASTRICE LA AINS

Numeroase studii au fost concepute pentru a identifica pacienții cu riscul cel mai mare de a dezvolta efecte adverse la tratamentul cu AINS.

Oricum, multe dintre aceste studii se bazează pe o analiză univariabilă și nu iau în considerare interacțiuni între factori multipli și condiții coexistente.

Factori de risc cerți
Vârsta avansată >65 ani (crește liniar riscul)
Istoric de ulcer
Doze mari sau asocieri de AINS
Administrarea concomitentă de ASA sau anticoagulante
Administrarea concomitentă de corticosteroizi
Afecțiuni sistemice serioase (comorbidități)

Factori de risc posibili
Infecția HP concomitentă
Fumatul
Consumul de alcool

Tabel 16. Factori de risc pentru complicații gastrice la AINS

Vârsta este un factor de risc independent pentru gastrite, foarte important de altfel în lotul studiat, fiind vorba de pacienți peste 65 ani.

Alți factori de risc cerți care au fost identificați în multiple studii sunt dozele mari de AINS (inclusiv folosirea concomitentă a două sau mai multe AINS), istoricul de ulcer sau hemoragii digestive, folosirea concomitentă de corticosteroizi sau ASA, comorbidități majore și folosirea concomitentă de anticoagulante. [48]

Printre factorii de risc posibili se numără infecția HP, consumul de alcool și fumatul. Dat fiind faptul că ultimii doi factori de risc au fost analizați la capitolul legat de comportament și stil de viață, vom analiza în continuare ceilalți factori de risc.

A. Infecția HP

Identificarea infecției HP ca factor de risc pentru dezvoltarea gastritelor și ulcerelor a ridicat întrebarea unei posibile relații sinergice între prezența infecției HP și utilizarea de AINS.

Deși două studii prospective au sugerat o relație sinergică, demonstrând că tratamentul infecției HP scade semnificativ rata ulcerelor la consumatorii de AINS (Bianchi Porro și colab. 1996 și Chan și colab. 1997) [49, 50], numeroase studii recente au găsit acești doi factori ca fiind independenți. [51, 52, 53]

Infecția cu *Helicobacter Pylori* este o infecție gastrică cronică Gram-negativă, a cărei incidență crește odată cu vârsta peste tot în lume.

Infecția cu HP a fost determinată la un sublot de 121 pacienți (70,34%), folosind un test rapid la urează pe specimene obținute la biopsia gastrică. Testul rapid la urează a fost validat ca test pentru diagnosticul infecției HP, având sensibilitate și specificitate foarte bună, chiar și la pacientul vârstnic.

Infecție HP	Număr cazuri	Procent
Neefectuat	51	29,65%
Pozitiv	68	39,53%
Negativ	53	30,81%

Tabel 17 . Testarea infecției cu *Helicobacter Pylori* în lotul de studiu

Distribuția infecției HP în lotul studiat corelată cu grupele de vârstă este prezentată în continuare. Dintre cei 121 de pacienți la care s-a efectuat testarea, 68 au fost HP pozitivi (57,02%), iar restul de 53 au fost HP negativi (42,96%), în concordanță cu date din literatură ce arată o prevalență a infecției HP de peste 50% la vârstnici. [54, 55]

Totuși pentru pacienții consumatori cronici de AINS datele din literatură de specialitate arătau o prevalență mai scăzută a infecției HP. Astfel s-a lansat ipoteza că mediul gastric

creat prin utilizarea de AINS ar putea fi nefavorabil pentru implantarea HP, punct de vedere confirmat de faptul că AINS au efect bactericid. Pe de altă parte, HP protejează consumatorii cronici de AINS de dezvoltarea unor complicații gastrice, prin stimularea sintezei de PG la nivelul mucoasei. [56]

Distribuția infecției HP în funcție de sex este prezentată în tabelul de mai jos.

Infecție HP	Bărbați	Femei
Neefectuat	13	38
Pozitiv	19	49
Negativ	4	49

Tabel 18. Infecția HP în funcție de sex

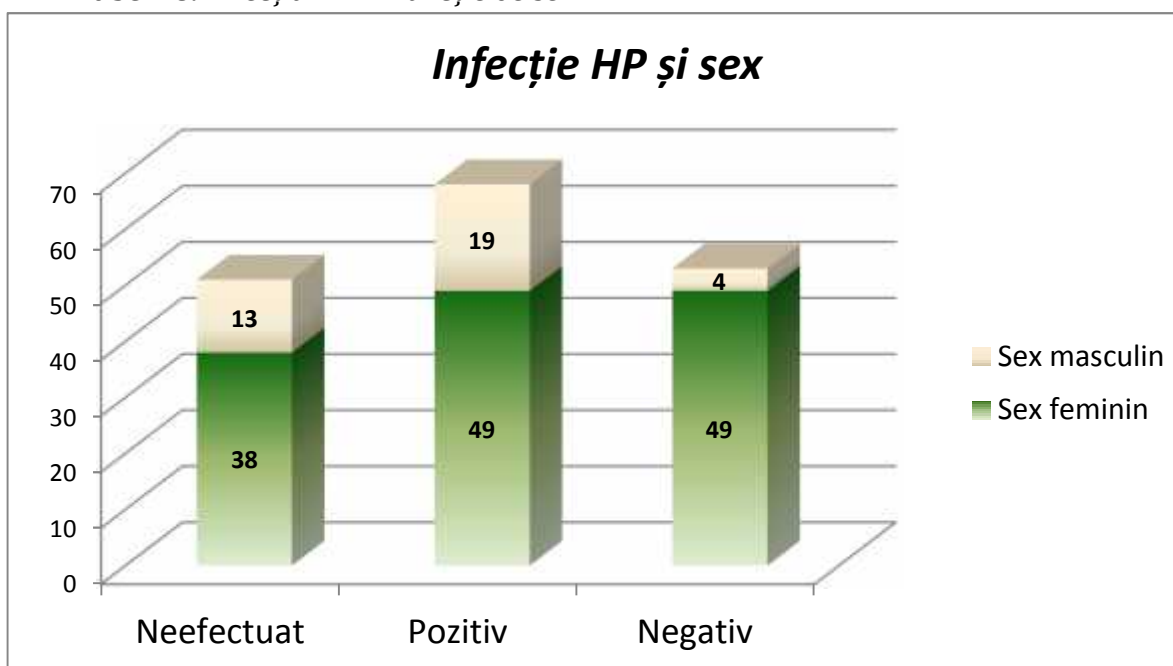


Figura 20. Distribuția infecției HP în funcție de sex

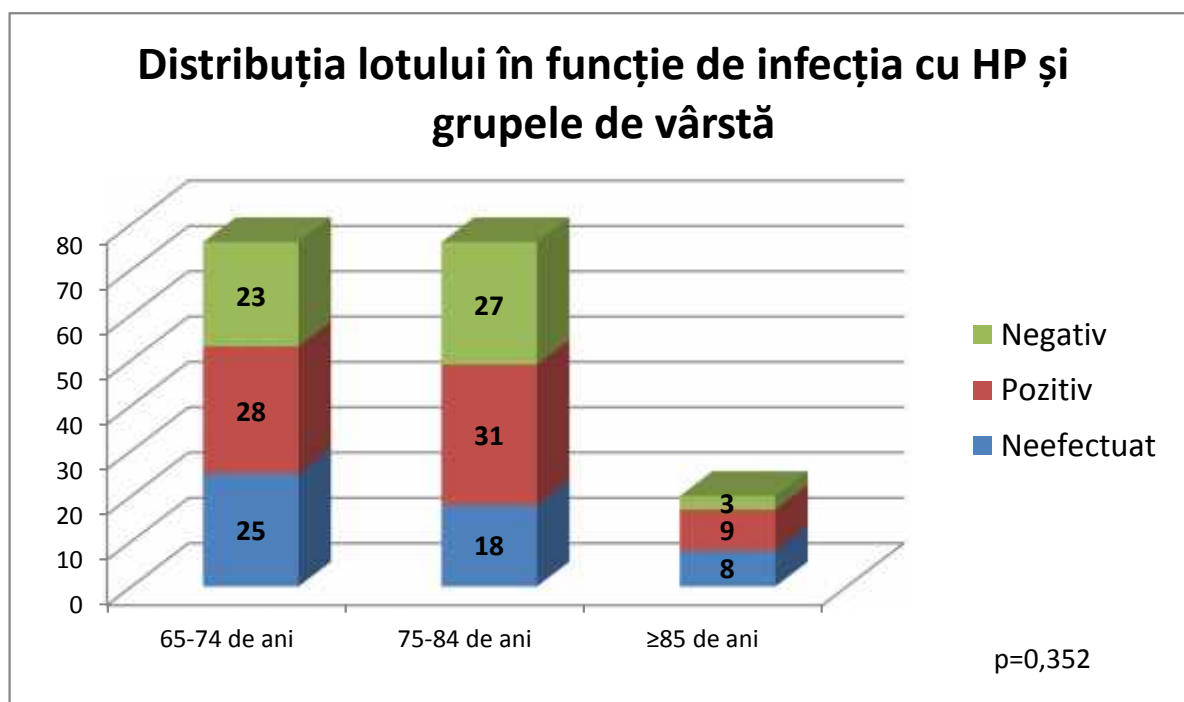


Figura 21. Distribuția lotului în funcție de infecția HP și pe grupe de vârstă

Din perspectiva importanței modului de transmisie (și implicit a condițiilor de trai și socioeconomice) în prevalența infecției HP, am considerat utilă corelarea infecției HP cu mediul de proveniență. Astfel dintre pacienții ce au efectuat testul HP, 90 au fost din mediu urban și 31 din mediu rural. În mediu urban rata infecției a fost 53,33% (48 din 90 pacienți), iar în mediul rural 64,51% (20 din 31 pacienți), lucru ce s-ar putea corela cu nivelul condițiilor igienico-sanitare teoretic mai scăzute în mediu rural. Corelația nu a avut însă p semnificativ statistic ($p=0,179$).

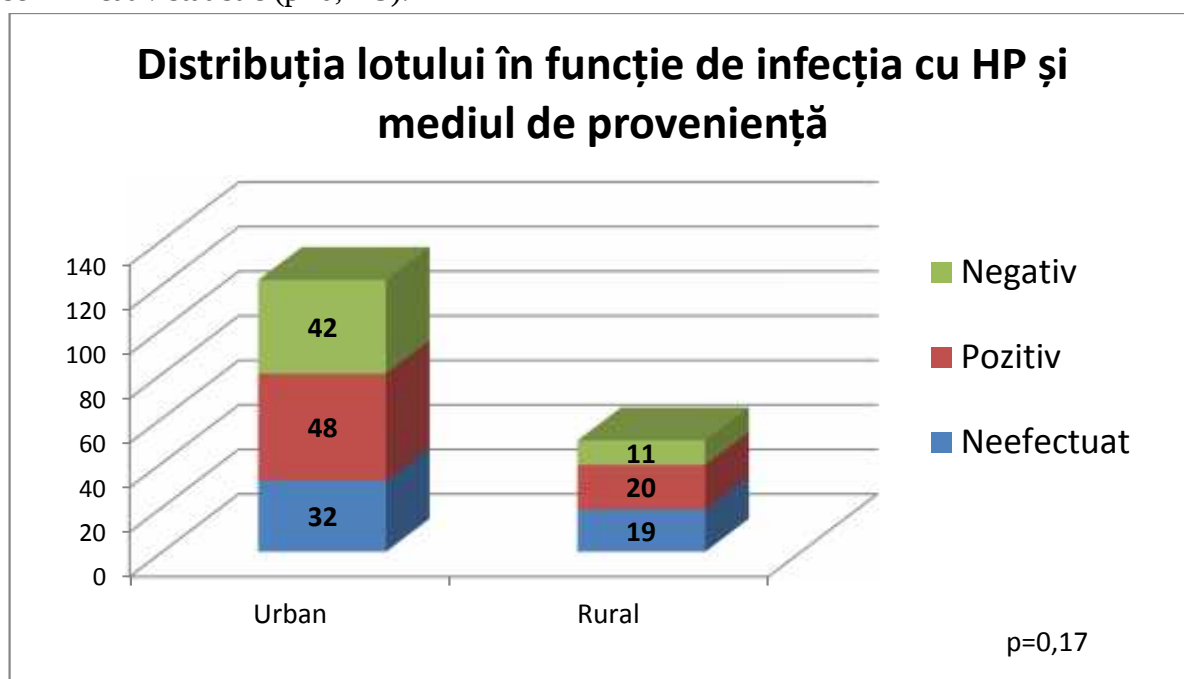


Figura 22. Distribuția lotului funcție de infecția HP și mediul de proveniență

Corelația infecției HP cu simptomatologia

Așa cum am mai menționat, infecția HP și consumul cronic de AINS reprezintă doi factori de risc independenți privind gastritele și complicațiile acestora.

Din acest motiv am împărțit cei 121 pacienți, ce au efectuat testul rapid la urează pentru infecția HP, în două subloturi, respectiv HP pozitiv (68 pacienți) și HP negativ (53 pacienți).

Pentru cele două subloturi, am analizat inițial distribuția simptomelor, încercând să vedem dacă există o corelație cu infecția HP.

Datele obținute sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Simptomatologie	Lot HP pozitiv	Lot HP negativ	p
Durere	32	38	0,007
Pirozis	11	6	0,448
Greață și vărsături	12	6	0,334
Balonare	4	1	0,275
HDS	9	2	0,074

Tabel 19. Corelația simptomelor cu infecția HP

Dintre toate simptomele, singurul care, în lotul nostru de studiu, s-a corelat semnificativ statistic cu infecția HP a fost durerea ($p=0.007$). Astfel, am putea considera util ca pacienții cu durere gastrică severă, refractară la tratament conservator, să efectueze testul HP.

Corelația infecției HP cu aspectul endoscopic

Aspect EDS	Lot HP pozitiv	Lot HP negativ	p
Eritem	28	27	0,286
Eroziuni EDS	12	9	0,924
Ulcerații unice/multiple	28	17	0,306

Tabel 20. Corelația infecției HP cu leziunile endoscopice

Revazând literatura de specialitate nu am găsit date care să ateste o legătură între infecția HP și modificările endoscopice, iar de multe ori, este greu a se diferenția leziunile produse de AINS de cele datorate infecției HP.

Nici în lotul de studiu nu am găsit nici o corelație între leziunile endoscopice și infecția HP.

Corelația infecției HP cu aspectul histopatologic

Aspect histopatologic	Lot HP pozitiv	Lot HP negativ	p
Eroziuni	27	18	0,510
Hiperplazie și edem	16	12	0,422
Leziuni hemoragice	10	2	0,109
Malignitate	2	0	-
Eroziuni, hiperplazie și edem	11	6	0,857

Tabel 21. Corelația infecției HP cu leziunile histopatologice

Modificările histopatologice determinate de infecția HP sunt greu de diferențiat de cele datorate consumului cronic de AINS. Din acest motiv leziunile descrise la examenul histopatologic la pacienții din lotul nostru nu s-au putut corela cu infecția HP.

B. Consumul de AINS în doze mari sau asocieri

Monitorizarea medicației pe care o iau pacienții geriatrici este crucială pentru sănătatea și starea lor de bine. Mulți dintre ei consumă AINS zilnic ca și automedicație (OTC) pentru diferite plângeri. Chiar luate corect, aceste medicamente pot cauza vârstnicilor numeroase efecte adverse gastrice și cardiovasculare.

Din cauza comorbidităților frecvente la bătrâni, precum osteoartrită sau alte boli articulare degenerative, AINS sunt necesare și reduc într-adevăr durerea.

Toți pacienții din lotul de studiu au fost considerați consumatori cronici de AINS, criteriu definit ca și consum de AINS cel puțin 14 zile în ultimele 3 luni, în orice doză.

AINS folosite de pacienți au fost împărțite în două categorii:

- Grup I (convenționale): AINS neselective, respectiv Indometacin, Diclofenac, Ketoprofen, Piroxicam;
- Grup II (noi): AINS selective și specifice, respectiv Meloxicam, Celecoxib, Etoricoxib.

124 dintre pacienți (72,09%) au consumat AINS neselective, în timp ce 48 de pacienți (27,90%) au consumat AINS selective și specifice.

Între pacienții consumatori de AINS grup I am întâlnit 108 pacienți ce au consumat un singur AINS (81 pacienți în doza terapeutică și 17 pacienți în doză mare), 16 pacienți ce au consumat două AINS asociate (14 pacienți în doze terapeutice și 2 pacienți în doze mari).

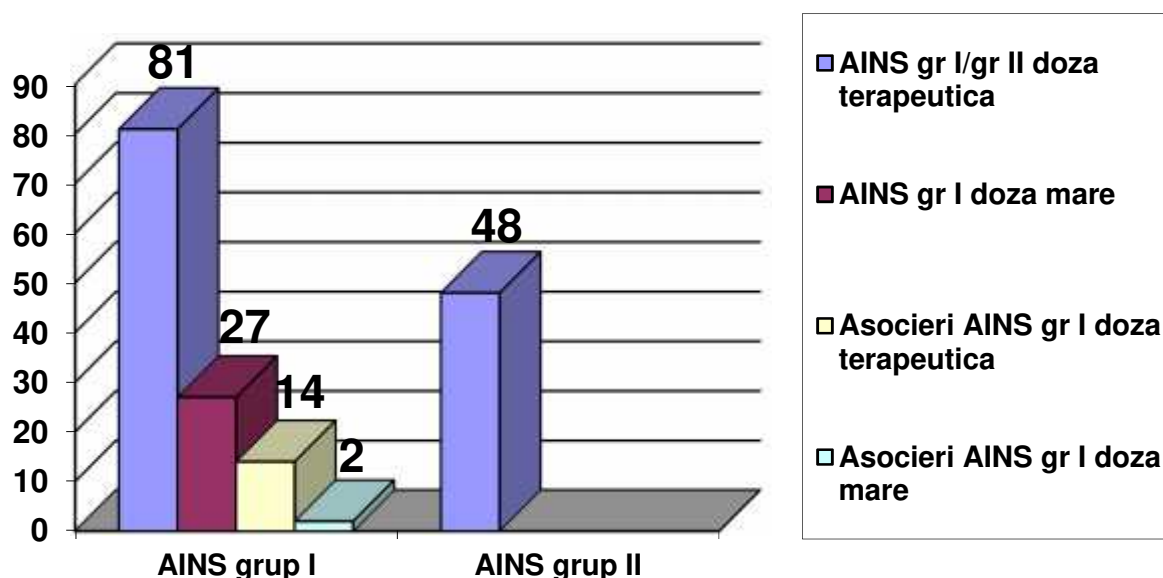
Menționăm că toți ceilalți 48 pacienți au consumat un singur AINS selectiv sau specific, doar în doza terapeutică.

AINS grup I (124 pacienti)		AINS grup II (48 pacienti)
• Un singur AINS grup I		Meloxicam: 9F+1B=10
Doză terapeutică 81	Indometacin: 7F+1B=8	Celecoxib: 13F+7B=20
	Diclofenac: 25F+5B=30	Etoricoxib: 16F+2B=18
	Ketoprofen: 26F+8B=34	
	Piroxicam: 8F+1B=9	
Doză mare 27	Diclofenac: 9F+3B=12	
	Ketoprofen: 10F+2B=12	
	Piroxicam: 3F	
• Asociere de două AINS grup I		
Doză terapeutică	Diclofenac+Indometacin: 4F+1B=5	
	Diclofenac+Ketoprofen: 3F+3B=6	

14	Diclofenac+Piroxicam:1F+2B=3	
Doză mare 2	Diclofenac+Piroxicam: 2F	

Tabel 22. Distribuția pacienților după tipul de AINS consumat(F-femei, B-barbați

Distribuția pacienților în raport cu tipul de AINS consumat

**Figura 23.** Distribuția pacienților după tipul de AINS

Distribuția pacienților în funcție de tipul de AINS consumat și sex este prezentată în tabelul și graficul de mai jos.

În privința AINS grup II acestea au fost preferate de 38 femei, respectiv 10 bărbați, în proporție identică (27%).

Consum antiinflamatoare/Sex	Feminin	Masculin	p
AINS grup I	98	26	0,985
AINS grup II	38	10	0,985

Tabel 23. Distribuția pacienților în funcție de tipul de AINS și sex

Din datele de mai sus referitoare la lotul de studiu se observă că 98 femei și 26 bărbați au consumat AINS grup I și de asemenea că 32 femei din 136 (23,52%) au folosit doze mari sau asocieri de AINS grup I, față de 11 bărbați din 36 (30,55%). Procentul mai mare de doze mari sau asocieri la bărbați s-ar putea explica prin toleranța mai scăzută a acestora la durere.

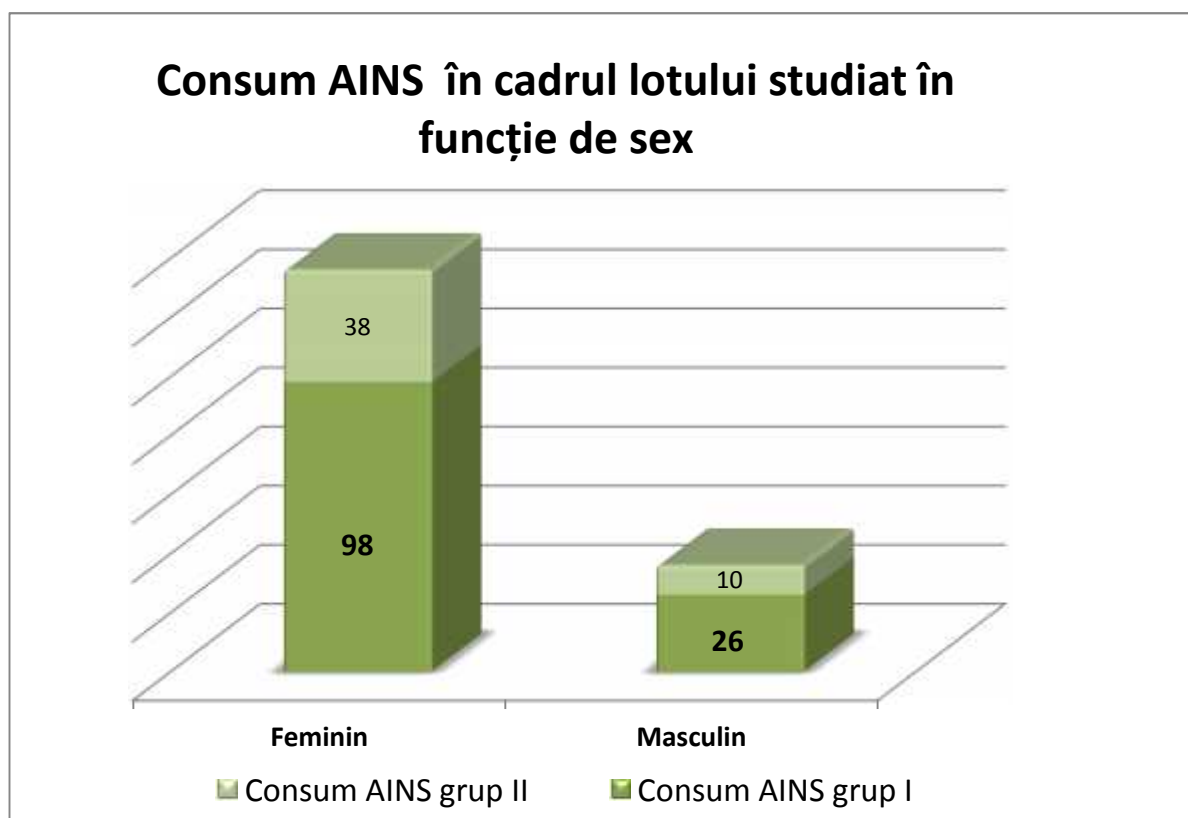


Figura 24. Distribuția pacienților în funcție de tipul de AINS și sex

C. Consumul de aspirină

Aspirina în doze mici (75-100 mg/zi), chiar până la 325 mg/zi este larg folosită pentru prevenția bolii trombotice cardiovasculare. Mecanismul său de acțiune constă în inhibarea ireversibilă a ciclooxygenazei 1, motiv pentru care pot apărea și efecte adverse gastrice redutabile. [57]

Aspirina este recunoscută ca fiind una dintre cauzele principale de spitalizare pentru hemoragii digestive. [58]

Este bine cunoscut faptul că aspirina, chiar în doze mici antiagregante, crește riscul HDS. [59, 60]

Factorii de risc pentru consumatorii cronici de aspirină, chiar și în doza antiagregantă (75-100 mg/zi) sunt:

- vârsta ≥ 70 ani
- coterapia cu AINS neselective sau coxibi
- coterapia cu anticoagulante sau antiagregante [61]

Totuși la pacienții vârstnici cu risc cardiovascular, la care profilaxia primară sau secundară cu doze mici de aspirină este absolut necesară, se poate asocia tratament cu IPP (esomeprazol), acesta ducând la vindecarea leziunilor mucoasei gastrice și la prevenirea sângerărilor. [62]

În ceea ce privește consumul de aspirină, în lotul de studiu am întâlnit 123 consumatori cronici de doze mici selectați dintre cei 143 pacienți cu probleme cardiovasculare, respectiv 95 femei și 28 bărbați.

Foarte importantă va fi evaluarea pe care o vom face ulterior în privința riscului de HDS, dat fiind cumulul de factori de risc la pacienții din studiu.

Sex	Consum de ASA	
	Da	Nu
Bărbați	28	8
Femei	95	41

Tabel 24. Distribuția consumului de ASA în funcție de sex

Corelația dintre consumul de AINS gr I asociat cu ASA și simptomatologie

În tabelul de mai jos sunt prezentate corelațiile statistice ale simptomelor la pacienții care au consumat AINS grup I (neselective), dar concomitent și aspirină.

Durerea, pirozisul, greața și vărsăturile și balonarea nu s-au corelat semnificativ statistic cu consumul de AINS grup I asociat cu aspirină.

Simptomatologie	AINS GR I + ASA
Durere	0,278 (n=58)
Pirozis	0,299 (n=12)
Greață și vărsături	0,136 (n=10)
Balonare	0,145 (n=8)
HDS	0,006 (n=11)

Tabel 25. Corelația simptomelor în lotul de pacienți cu consum asociat de AINS grup I+ASA

Incidența HDS la consumatorii de AINS grup I a fost de 8,87% (11 din 124 pacienți), așa cum am menționat anterior, în timp ce consumul concomitent de aspirină la același sublot de pacienți a dus la creșterea incidenței HDS la 11,82% (11 din 93 pacienți).

Deși incidența HDS nu s-a corelat semnificativ statistic doar cu consumul de AINS grup I, asocierea aspirinei în doze antiagregante la acești pacienți a dus la o creștere de aproximativ 1,5 ori a acesteia ($p=0,006$ semnificativ statistic).

Acest lucru este concordant cu literatura de specialitate, Laine și colaboratorii. Arătând o creștere de 2-5 ori pentru AINS sau ASA în doze mici consumate separat. [63, 64]

Corelația dintre consumul de AINS grup II asociat cu ASA și simptomatologie

Simptomatologie	AINS GRUP II+ASA
Durere	0,857 (n=18)
Pirozis	0,069 (n=8)
Greață și vărsături	0,438 (n=2)
Balonare	0,706 (n=1)
HDS	0,389 (n=1)

Tabel 26. Corelația simptomelor în lotul de pacienți cu consum asociat de AINS grup II+ASA

În *The American Journal of Gastroenterology*, Scheiman și colaboratorii au raportat rezultatele unui studiu prospectiv randomizat pe aproximativ 1400 pacienți cu risc gastrointestinal înalt ce au luat AINS neselectiv sau inhibitori COX-2. Complicațiile gastrice au apărut la 17,1% dintre pacienții ce luau AINS tradiționale respectiv la 16,5% dintre cei ce au luat inhibitori selectivi COX-2. [65]

Deși în literatura de specialitate asocierea aspirinei la coxibi pare a anula efectul gastroprotector al acestora, în studiul nostru riscul HDS la pacienții ce au consumat AINS grup II cu doze mici de aspirină a fost de 3,33% (1 din 30 pacienți) față de riscul HDS la pacienții cu consum de AINS grup I și aspirină -11,82% (11 din 90 pacienți).

Acest lucru s-ar putea explica prin faptul că majoritatea pacienților ce au consumat AINS grup I au avut doze mari sau asocieri, acesta reprezentând un factor de risc independent pentru apariția HDS (9 dintre cele 11 HDS au apărut la doze mari sau asocieri de AINS grup I).

D. Consumul de anticoagulante orale

Un studiu retrospectiv pe pacienți vârstnici a demonstrat o creștere de 3,3 ori a riscului relativ de HDS la consumatorii de anticoagulante orale, în timp ce asocierea consumului de anticoagulante orale cu AINS duce la o creștere de 12,7 ori a riscului relativ de HDS. [66]

În lotul de studiu consumul de anticoagulante orale (acenocumarol) s-a înregistrat la un număr scăzut de pacienți, respectiv 5 femei și 2 bărbați (4,06%).

Una dintre cele 5 femei diagnosticată cu fibrilație atrială, infarct miocardic vechi și sindrom post-trombotic a fost în tratament cronic cu ASA și ACO, dar nu a prezentat HDS.

E. Consumul de corticosteroizi

Numeroase studii epidemiologice au demonstrat că un consum cronic de corticosteroizi sistemici duce la creșterea riscului de complicații gastrointestinale de 1,1-2,2 ori, în timp ce asocierea acestora cu AINS (mai ales în doze mari) duce la creșterea riscului de complicații gastrointestinale (mai ales hemoragii) de 12-14 ori, comparativ cu nonconsumatorii. [67]

În lotul nostru de studiu au fost 18 pacienți (10,46%) consumatori de corticosteroizi, respectiv 16 femei cu PR și 2 bărbați cu SA. Menționăm că aceștia consumau corticosteroizi intermitent (Medrol: 4-32 mg/zi), și anume în perioadele de activitate a bolii. De asemenea 13 pacienți (7,55%) respectiv 6 femei și 7 bărbați au fost consumatori zilnici de corticosteroizi inhalatori (Fluticazonă: 100-500 g/zi).

Corelația dintre consumul de corticosteroizi asociat AINS și simptomatologie

În literatura de specialitate nu există studii care să ateste impactul consumului de corticosteroizi asupra simptomelor digestive în termenii creșterii frecvenței, deși efectul gastrotoxic al corticosteroizilor este foarte bine cunoscut.

Simptomatologie	AINS GRUP I+CS
Durere	0,902 (n=1)
Pirozis	n=0
Greață și vărsături	n=0

Balonare	n=0
HDS	0,699 (n=1)

Tabel 27. Corelația simptomelor în lotul de pacienți cu consum asociat de AINS grup I+CS

Analizând influența consumului de AINS grup I asociat cu corticosteroizi asupra simptomelor, am observat că nu se poate stabili o corelație, probabil datorită numărului foarte mic de pacienți (2), dar și datorită faptului că toți acești pacienți au avut medicație gastroprotectivă (inhibitori de pompă de protoni)

Prezența mai multor pacienți consumatori de corticosteroizi ce au avut tratament cu AINS grup II (selective sau specifice) în lotul de studiu, se datorează pe de o parte faptului că acești pacienți aveau diagnostic de poliartrită reumatoidă sau spondilită anchilozantă, cât și datorită faptului că AINS grup II sunt considerate mai sigure.

Simptomatologie	AINS GRUP II+CS
Durere	0,049 (n=10)
Pirozis	n=0
Greață și vărsături	0,059 (n=3)
Balonare	0,083 (n=2)
HDS	0,052 (n=1)

Tabel 28. Corelația simptomelor în lotul de pacienți cu consum asociat de AINS grup II+CS

Deși consumul concomitent de corticosteroizi reprezintă un factor de risc important pentru complicații gastrice la AINS, acest lucru nu s-a confirmat în studiul nostru ($p=0,052$), desi p este foarte aproape de a avea semnificatie statistica, dar s-a corelat semnificativ statistic cu durerea gastrică ($p=0,049$).

F. Comorbidități

Există numeroase studii în care prezența unor boli asociate a fost considerată un factor de risc independent pentru gastrite la AINS.

În tabelul de mai jos am enumerat comorbiditățile pe care le-am întâlnit în lotul de studiu precum și procentul în care au apărut fiecare dintre ele.

Comorbidități	Bărbați	Femei	Total	Procent
Diabet zaharat	6	14	20	11,62%
Afecțiuni cardiovasculare	24	119	143	83,14%
Hepatite cronice	2	2	4	2,32%
Neoplazii	1	1	2	1,16%
BPOC	7	6	13	7,55%
Osteoporoză	0	80	80	46,51%
IRC	2	1	3	1,74%

Poliartrită reumatoidă	0	16	16	9,30%
Spondilită anchilozantă	2	0	2	1,16%

Tabel 29. Distribuția comorbidităților în lotul de studiu

O observație ar trebui făcută, și anume aceea ca toți pacienții lotului de studiu au fost diagnosticați cu boală artrozică vertebro-periferică (BAVP), acesta fiind și motivul principal pentru care erau consumatori cronici de AINS, lucru întâlnit de altfel și în literatura de specialitate. [68]

Un procent impresionant de pacienți, respectiv 92,44% (159 din 172 pacienți) au prezentat comorbidități (altele decât BAVP).

Afecțiunile cardiovasculare au reprezentat cea mai frecventă comorbiditate fiind întâlnită la 119 femei și 24 bărbați. Dintre cei 143 pacienți cu afectare cardiovasculară, 123 au avut tratament cronic cu aspirină în doza antiagregantă (75-100 mg/zi).

La femei cea de-a doua cea mai întâlnită comorbiditate a fost osteoporoza, aspect important din perspectiva tratamentului antiosteoporotic (bifosfonații au potențial gastrotoxic), urmată de poliartrita reumatoidă și de diabetul zaharat.

La bărbați alte comorbidități frecvente au fost BPOC-ul și diabetul zaharat.

Singh și colab. au propus recent un algoritm scurt bazat pe punctaj, pe care medicii și pacienții îl pot utiliza pentru a estima riscul complicațiilor gastrointestinale la AINS. Dacă va fi confirmat și de alți investigatori, acest instrument ar putea ajuta pentru ghidarea prescripțiilor privind prescripția AINS specifice, a coterapiilor profilactice sau privind necesitatea și frecvența monitorizării pacienților. (ANEXA 6) [69]

3.8. CORELAȚII CU DIVERȘI FACTORI DE RISC

Corelația dintre durere și diverși factori de risc

La pacientul vârstnic durerea cronică de diverse etiologii, inclusiv cea din gastrite, este un simptom foarte important, ce influențează major calitatea vieții.

Din acest motiv, am considerat util să vedem dacă aceasta se asociază cu anumiți factori de risc, din perspectiva prevalenței sale în prezența sau în absența factorului de risc potential, în condițiile în care prevalența durerii în lotul general a fost de 58,13%.

Observăm că durerea s-a corelat semnificativ statistic cu diabetul zaharat ($p=0,007$), cu stresul sever ($p=0,024$), precum și cu consumul de medicamente gastrotoxice ($p=0,038$) și infecția HP pozitivă ($p=0,024$).

În studiul nostru, durerea nu s-a corelat cu fumatul ($p=0,760$), frecvența durerii fiind chiar mai mică la fumători decât la nefumători.

Același lucru se poate afirma și despre factori de risc precum consumul zilnic de alcool ($p=0,487$), consumul de AINS grup I sau II ($p=0,316$), consumul concomitent de ASA ($p=0,232$), corticosteroizi ($p=0,213$) sau anticoagulante orale ($p=0,956$).

Frecvența durerii ca și simptom de debut a fost totuși mai mare la consumatorii zilnici de alcool, ca și la consumatorii de ASA, în schimb a fost asemănătoare în prezența sau în absența consumului concomitent de corticosteroizi sau anticoagulante, precum și indiferent de tipul de AINS consumat.

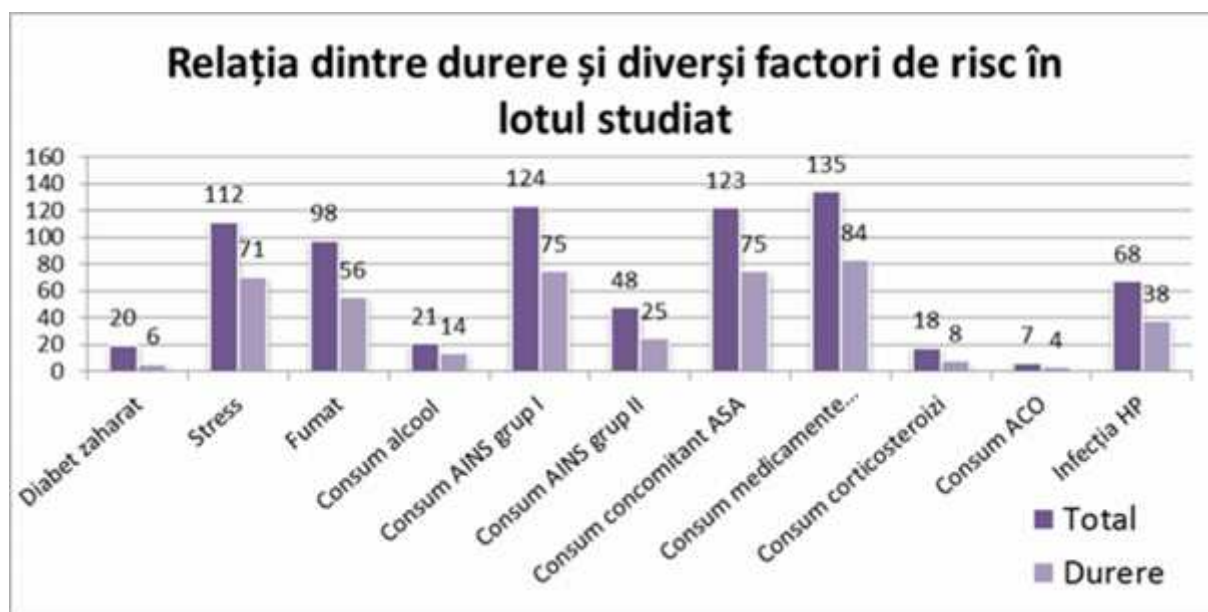


Figura 25. Relația dintre durere și diverși factori de risc

În tabelul de mai jos am prezentat corelațiile dintre durere și factorii de risc mai sus menționați.

Factori de risc	Durere
Diabet zaharat	0,007 (n=6)
Stress sever	0,024 (n=70)
Fumat	0,760 (n=55)
Consum zilnic de alcool	0,487 (n=14)
Consum AINS grup I	0,316 (n=74)
Consum AINS grup II	0,316 (n=26)
Consum concomitent ASA	0,232 (n=76)
Consum medicamente gastrotoxice	0,038 (n=83)
Consum corticosteroizi	0,213 (n=11)
Consum ACO	0,956 (n=4)
Infecția HP	0,024 (n=32)

Tabel 30. Corelația statistică a durerii cu diverși factori de risc

Corelația dintre HDS și diverși factori de risc

Dintre factorii de risc cu care se corelează complicațiile la AINS (inclusiv HDS) amintim vârsta (lucru confirmat și în studiul nostru), coterapia cu anticoagulante orale, corticosteroizi și/sau ASA (12), dozele mari sau asocierile de AINS (8 pacienți), precum și fumatul, consumul de alcool, stresul.

Stresul sever și consumul de alcool au constituit factori de risc ai HDS la pacienții din lot (p semnificativ statistic: 0,032 respectiv 0,048).

Hemoragia digestivă superioară reprezintă complicația cea mai importantă și cea mai frecventă a gastritelor post AINS la vârstnici deoarece, prin consecințele sale (anemie,

hipotensiune), poate duce la decompensarea unor boli asociate (insuficiența cardiacă, insuficiența renală, BPOC, insuficiența hepatică...)

De aceea am urmărit asocierea cu anumiți factori de risc, comparând prevalența HDS în prezența sau absența acestora, cu mențiunea că în lotul de studiu prevalența sa a fost de 6,97%.

Astfel HDS a fost prezentă la:

- 5% dintre cei cu DZ (1 din 20 pacienți) și 7,23% dintre cei fără DZ (11 din 152 pacienți)

- 10,71% dintre cei cu stres sever (12 din 112 pacienți), nefiind prezentă la niciun pacient cu stres moderat sau ușor.

- 9,18% dintre fumători (9 din 98 pacienți) și 4,05% dintre nefumători (3 din 74 pacienți)

- 19,04% dintre consumatorii zilnici de alcool (4 din 21 pacienți) și 5,29% dintre nonconsumatori și consumatorii ocazionali (8 din 151 pacienți)

- 8,87% dintre consumatorii de AINS grup I (11 din 124 pacienți) și 2,08% la consumatorii de AINS grup II (1 din 48 pacienți).

Ni s-a părut util și important să analizăm dacă asocierile sau dozele mari de AINS grup I influențează riscul de apariție a HDS.

Astfel, 20,93% din acest subgrup (9 din 43 pacienți) au prezentat HDS, în timp ce la doze terapeutice HDS a fost prezentă la doar 2,46% din consumatori (3 din 81 pacienți)

- 6,66% dintre cei cu medicație gastrotoxică (9 din 135 pacienți) și 8,10% dintre cei fără medicație gastrotoxică (3 din 37 pacienți)

- 9,75% dintre consumatorii de aspirină (12 din 123 pacienți), observând că toate cele 12 cazuri de HDS au fost prezente la consumatorii de ASA

- 11,11% dintre cei ce consumau corticosteroizi (2 din 18 pacienți) și 6,49% dintre cei ce nu consumau corticosteroizi (10 din 154 pacienți)

- 13,23% dintre cei diagnosticați cu infecție HP+ (9 din 68 pacienți) și 3,77% dintre cei diagnosticați HP- (2 din 53 pacienți)

Menționăm că aceste procente au fost calculate pentru cele 11 cazuri de HDS întâlnite la cei 151 pacienți la care s-a efectuat testul rapid la urează pentru infecția HP. Un pacient cu HDS nu a fost investigat în privința infecției HP

- 7,54% dintre pacienții cu comorbidități (12 din 159 pacienți), observând că toate cele 12 cazuri de HDS s-au înregistrat la pacienți cu comorbidități.

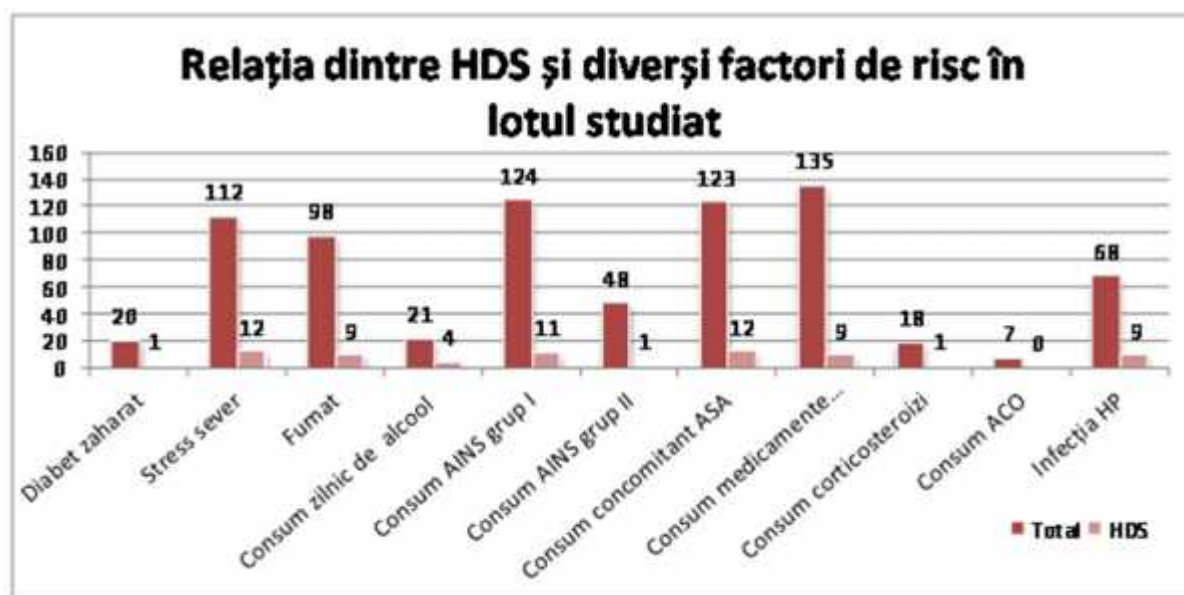


Figura 26. Relația dintre HDS și diverși factori de risc

În continuare am încercat să analizăm corelațiile dintre HDS și factorii de risc cei mai importanți, menționați și în literatura de specialitate.

Factori de risc	HDS
Diabet zaharat	0,712 (n=1)
Stress sever	0,032 (n=12)
Fumat	0,191 (n=9)
Consum zilnic de alcool	0,048 (n=4)
Consum AINS grup I	0,117 (n=11)
Consum AINS grup II	0,117 (n=1)
Consum concomitent ASA	0,023 (n=12)
Consum medicamente gastrotoxice	0,760 (n=9)
Consum corticosteroizi	0,802 (n=1)
Consum ACO	n=0
Infecția HP	0,031 (n=9)
Comorbidități	0,036 (n=12)

Tabel 31. Corelația statistică a HDS cu diverși factori de risc

Observăm că incidența HDS nu a fost mai mare în prezența diabetului zaharat, neexistând nici o corelație semnificativă statistic ($p=0,712$).

Pacienții fumători au prezentat o incidență de peste două ori mai mare a HDS față de pacienții nefumători, neexistând însă o corelație semnificativă statistic ($p=0,191$).

Deși datele din literatura de specialitate sunt controversate, în lotul nostru de studiu incidența HDS a fost de 4 ori mai mare la pacienții consumatori de AINS grup I față de consumatorii de AINS grup II ($p=0,117$, nesemnificativ statistic).

Toți pacienții din lotul nostru de studiu, ce au prezentat HDS au avut tratament asociat cu doze mici de aspirină, acesta constituind un factor de risc important și cu semnificație statistică a corelației ($p=0,023$).

Medicația gastrotoxică asociată, deși a influențat semnificativ statistic durerea nu a avut nici o influență asupra incidenței HDS ($p=0,760$).

Consumul de corticosteroizi concomitent cu AINS a determinat o ușoară creștere a frecvenței HDS fără a avea o corelație semnificativă statistic ($p=0,802$).

Deși în literatura de specialitate consumul concomitent de anticoagulante orale cu AINS reprezintă un factor de risc important pentru apariția complicațiilor, nu am putut analiza acest lucru pentru că nici un pacient cu HDS nu a avut asociat anticoagulant oral.

În lotul nostru de studiu factorii de risc cei mai importanți pentru apariția HDS au fost vârsta, așa cum am menționat anterior ($p=0,001$), consumul zilnic de alcool ($p=0,048$) și stresul sever ($p=0,032$).

De asemenea, un factor de risc important ce a influențat semnificativ statistic ($p=0,031$) incidența HDS a fost infecția HP, crescând de aproximativ 4 ori riscul de apariție al acesteia față de pacienții fără infecție HP.

Deși comorbiditățile (boli cardiovasculare, BPOC ...) s-au asociat cu risc crescut de complicații în unele studii, dar în altele nu [1] în lotul nostru de studiu comorbiditățile au influențat apariția HDS ($p=0,036$).

Corelația dintre ulcerații și diverși factori de risc

Dat fiind faptul că ulcerațiile reprezintă leziunile endoscopice care în lotul nostru de studiu au fost foarte frecvente la pacienții cu hemoragie digestivă superioară, am considerat util să analizăm dacă acestea s-au corelat cu diverși factori de risc.

Factori de risc	Ulcerații
Diabet zaharat	0,443 (n=5)
Stress sever	0,000 (54)
Fumat	0,179 (n=36)
Consum zilnic de alcool	0,507(8)
Consum AINS grup I	0,002 (n=49)
Consum AINS grup II	0,002 (n=7)
Consum concomitent ASA	0,154 (44)
Consum medicamente gastrotoxice	0,679 (n=45)
Consum corticosteroizi	0,545 (n=7)
Consum ACO	0,818 (n=2)
Infecția HP	0,078 (n=17)

Tabel 32. Corelația statistică a ulcerațiilor cu diverși factori de risc

Așa cum observăm și în tabelul de mai sus, ulcerațiile nu s-au corelat semnificativ statistic cu nici unul dintre factorii de risc menționați anterior.

Totuși, ulcerațiile s-au corelat foarte puternic din punct de vedere statistic ($p<0,001$) cu stresul sever, precum și cu consumul de AINS neselective ($p=0,002$).

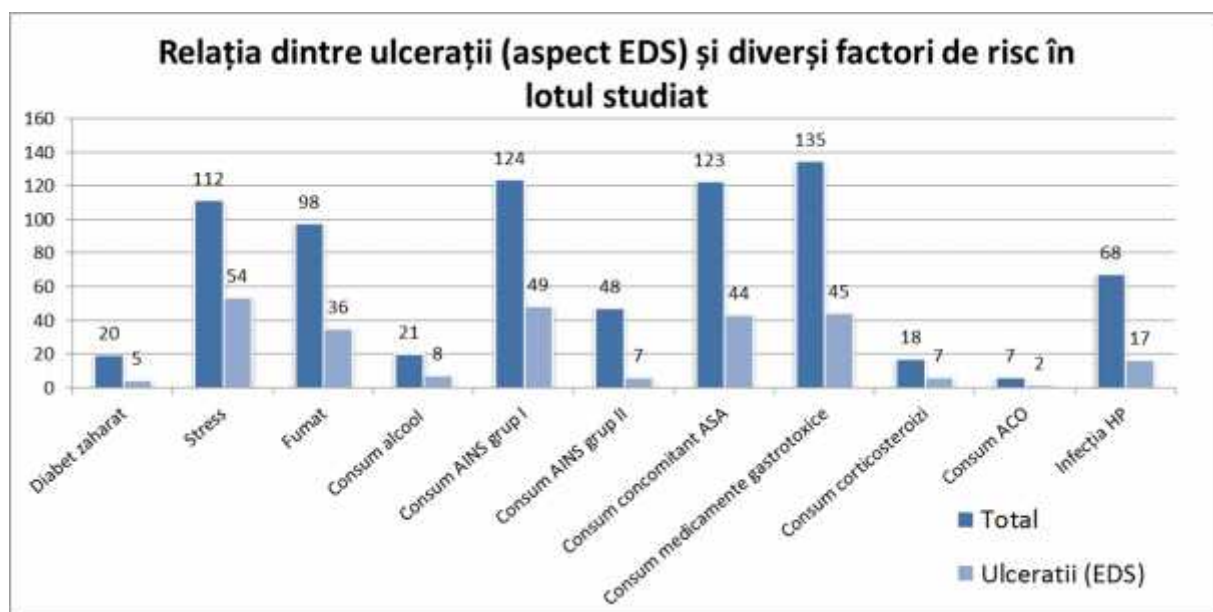


Figura 27. Relația dintre ulcerații și diverși factori de risc

Corelația dintre eroziunile epiteliale și diverși factori de risc

Dat fiind faptul că eroziunile epiteliale au fost leziunile histologice cele mai frecvente (44%) am considerat util să vedem dacă se poate stabili o corelație a acestora cu factorii de risc enumerați în tabelul de mai jos.

Factori de risc	Eroziuni epiteliale–p (nr. pacienți)
Diabet zaharat	0,574 (n=6)
Stress sever	0,006 (56)
Fumat	0,150 (n=37)
Consum zilnic de alcool	0,818 (9)
Consum AINS grup I	0,935 (n=48)
Consum AINS grup II	0,935 (n=16)
Consum concomitent ASA	0,086 (n=44)
Consum medicamente gastrotoxice	0,110 (n=52)
Consum corticosteroizi	0,964 (n=6)
Consum ACO	0,225 (n=1)
Infecția HP	0,680 (n=27)

Tabel 33. Corelația statistică a eroziunilor epiteliale cu diverși factori de risc

Observăm încă o dată că ,stresul sever, care a influențat puternic și incidența durerii, a HDS și a ulcerațiilor, s-a corelat semnificativ statistic și cu eroziunile ($p=0,006$), acestea fiind descrise ca și leziune fundamentală histopatologică la 50% dintre pacienții cu stres sever (56 din 112 pacienți).

Corelația dintre leziunile hemoragice (aspect histologic) și diverși factori de risc

Leziunile hemoragice au fost cele mai severe leziuni histopatologice, fiind prezente la toți cei 12 pacienți cu hemoragie digestivă superioară.

Factori de risc	Leziuni hemoragice
Diabet zaharat	0,871 (n=1)
Stress sever	0,119 (14)
Fumat	0,189 (n=11)
Consum zilnic de alcool	0,059 (5)
Consum AINS grup I	0,327 (n=12)
Consum AINS grup II	0,327 (n=2)
Consum concomitent ASA	0,017 (14)
Consum medicamente gastrotoxice	0,254 (n=9)
Consum corticosteroizi	0,766 (n=1)
Consum ACO	n=0
Infecția HP	0,106 (n=10)

Tabel 34. Corelația statistică a leziunilor hemoragice cu diverși factori de risc

Deși toți cei 14 pacienți cu leziuni hemoragice au prezentat stres sever nu a existat o corelație semnificativă cu acesta, dar nici cu fumatul, consumul zilnic de alcool, consumul de AINS grup I, asocierea de medicamente gastrotoxice sau infecția HP, după cum se observă și din tabelul de mai sus.

Singura corelație semnificativă statistic a fost cea cu consumul concomitent de doze mici de aspirină ($p=0,017$).

Din această perspectivă, la pacienții vârstnici trebuie cântărit foarte atent riscul gastrointestinal dar și cel cardiovascular, astfel încât administrarea dozelor mici de aspirină mai ales concomitent cu AINS să însemne un beneficiu pentru pacient. [97]

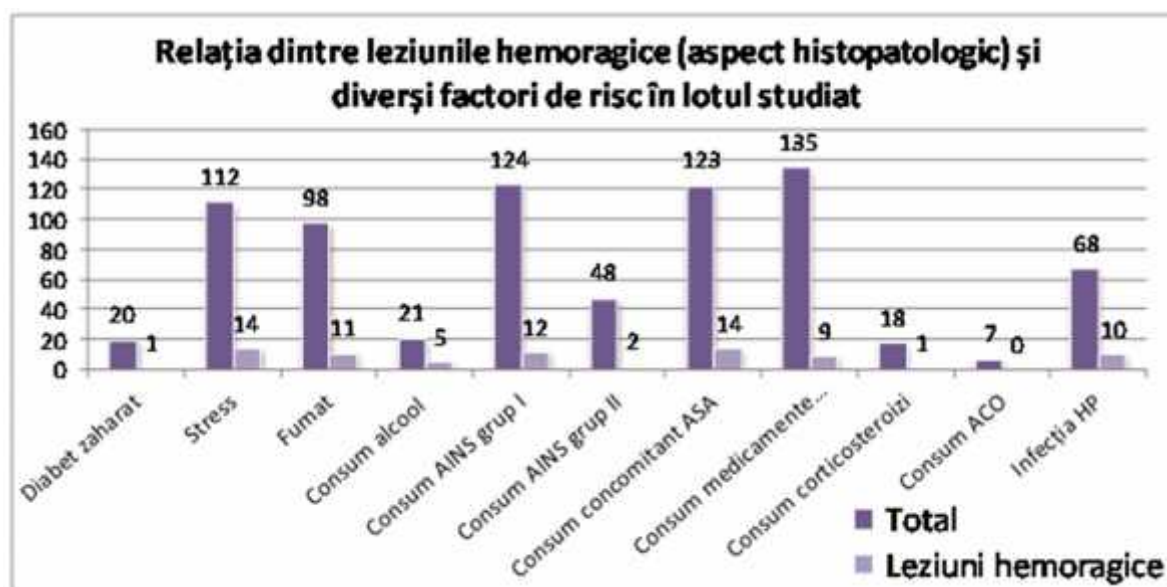


Figura 28. Relația dintre leziunile hemoragice și diverși factori de risc

Hemoragia digestivă superioară reprezintă complicația cea mai importantă în lotul de studiu, ca și în literatura de specialitate. Ținând cont de toți factorii de risc luați în discuție, ca și de corelațiile stabilite, am încercat să conturăm profilul pacientului vârstnic cu risc mare de complicații.

În tabelul de mai jos, am grupat caracteristicile demografice, de mediu de proveniență și stil de viață ale sublotului de pacienți cu HDS.

Observăm că nu a existat o diferență din punct de vedere a sexului, majoritatea pacienților a fost din mediul rural, pacienții au avut vârste peste 75 ani (vârsta medie $84.58 \pm 4,660$), iar stilul de viață a influențat semnificativ apariția HDS.

Caracteristici	Sublot cu HDS (n=12)
Bărbați: femei	5:7
Mediu de proveniență (urban:rural)	2:10
Vârsta medie a pacienților (medie $\pm$ ds)	84,58 ($\pm$ 4,660)
Categorii de vârstă	65-74 de ani
	75-84 de ani
	≥ 85 de ani
Stress sever	12
Fumat	9
Consum alcool	4

Tabel 35. Caracteristicile demografice, de mediu de proveniență și de stil de viață ale sublotului cu HDS

În continuare am analizat prin regresie logistică factorii de risc pentru HDS.

Factori de risc pentru HDS (regresie logistică)	R ²
Fumat	0,353
Alcool	0,149
Ulceratii (EDS)	0,000
Leziuni hemoragice (histopatologic)	0,000
AINS grup I	0,159
AINS grup II	0,159
Asociere ASA	0,029
Infecție HP	0,080

Tabel 36. Factori de risc pentru HDS (regresie logistică)

Din această analiză reiese că variabilele care au o valoare predictivă mai mare sunt ulceratiile EDS, leziunile hemoragice la examenul AP și asocierea ASA.

Totusi fiecare dintre variabilele independente selectate (fumat, alcool,....., infecție HP) contribuie la variația variabilei dependente (în lotul nostru HDS) într-un anumit procent, dar asa cum am observat, nu toate influenteaza semnificativ statistic.

CAPITOLUL 4. CONCLUZII

1. Consumul de AINS reprezintă cea mai frecventă cauză a gastritei la pacientul vârstnic (56,21%).

2. Vârsta este un factor de risc important al gastritei (din lotul selectat inițial 63,75% au fost pacienți peste 65 ani, față de 36,24% pacienți sub 65 ani)

3. Durerea (refractară la tratament conservator cu antisecreții gastrice și suficient de puternică încât să necesite internare) a fost simptomul cel mai frecvent întâlnit, atât pe ansamblul lotului (58,13%) cât și pe fiecare grupă de vârstă. Factorii de risc identificați pentru durere au fost: diabetul zaharat, stresul sever și consumul de corticosteroizi concomitent cu AINS selective și specifice.

4. Factorii de risc ai HDS au fost: vârsta, stresul sever, consumul zilnic de alcool, consumul concomitent de aspirină (mai ales asociat cu AINS neselective) și comorbiditățile. Hemoragia digestivă superioară a avut o incidență mare în lotul de studiu - 6,97%, ajungând chiar la 30% la pacienții foarte vârstnici (peste 85 ani).

5. În studiul nostru, infecția HP s-a corelat semnificativ statistic cu durerea și HDS. Incidența infecției HP în sublotul la care s-a efectuat test rapid la urează a fost de 56,19%, (concordant cu datele din literatura de specialitate).

6. Factorii de risc pentru leziuni endoscopice severe (ulcerații) au fost: stresul sever și consumul de AINS neselective.

7. Factorii de risc identificați pentru leziunile histopatologice au fost reprezentați de stresul sever pentru eroziunile epiteliale și de consumul concomitent de aspirină pentru leziunile hemoragice.

8. Din punct de vedere clinico-endoscopic durerea s-a corelat semnificativ statistic cu eroziunile endoscopice, iar hemoragia digestivă superioară cu eritemul și ulcerațiile.

9. Corelațiile clinico-histopatologice în lotul de studiu au fost semnificative statistic pentru: pirozis și eroziuni epiteliale, durere și leziuni hemoragice și înalt semnificative statistic pentru HDS și leziuni hemoragice și de malignitate.

10. Din punct de vedere al corelației dintre leziunile endoscopice și cele histopatologice, următoarele asocieri au avut semnificație statistică: eroziunile endoscopice cu eroziuni epiteliale, hiperplazie foveolară și edem, eritemul cu eroziuni epiteliale, hiperplazie foveolară și edem, dar și cu leziuni hemoragice, iar ulcerațiile cu hiperplazia foveolară și edemul.

11. Prezența celor două cazuri de neoplazii (2%) depistate la examenul histopatologic fără nici o modificare endoscopică susține ideea că, la pacientul vârstnic, este bine să excludem această posibilitate prin toate mijloacele, inclusiv biopsii gastrice.

12. În lotul nostru de studiu, obiceiurile și stilul de viață au fost factori de risc mai importanți decât consumul de anticoagulate orale și corticosteroizi. Astfel consumul zilnic

de alcool a influențat semnificativ statistic HDS, iar stresul sever a influențat atât durerea, cât și HDS.

13. Incidența mare a complicațiilor la vârstnic impune o evaluare complexă a acestuia, atât din perspectiva riscului gastrointestinal, cât și a celui cardiovascular, iar oportunitatea folosirii AINS să fie atent cântărită din perspectiva balanței risc-beneficiu. Atunci când folosirea AINS este absolut necesară, trebuie luate toate măsurile de prevenție primară și secundară.

BIBLIOGRAFIE

1. Lanas A. Economic analysis of strategies în the prevention of non-steroidal antiinflammatory drug-induced complications în the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol. Ther* (2004); 20: 321-31.
2. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. NSAID-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991;91: 213-22.
3. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease în elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114: 257-63.
4. Rotaru T., *Demografia și sociologia populației, fenomene demografice*, București, 2003.
5. *Health and Ageing, a Discussion Paper*, WHO, 2002.
6. Morgner A., Miehlke S., Labenz J. Esomeprazole: prevention and treatment of NSAID-induced symptoms and ulcers. *Expert Opin. Pharmacother.* (2007) 8(7):975-988.
7. Graumlich JF. Preventing gastrointestinal complications of NSAIDs. *Postgrad Med.* 2001;109:117-120,123-128.
8. Thomas J, Straus WL, Bloom BS. Over-the counter nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* (2002) 97: 2215-2219
9. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* (1999) 340:1888-1899.
10. Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin. Arthritis Rheum.* (2002) 32:25-32.
11. Laine L. Approaches to non-steroidal anti-inflammatory drug use în the high-risk patient. *Gastroenterology* (2001) 120: 594-606.
12. Laine L, Bombardier C, Hawkey CH et al. Stratifying the risk of NSAID – related gastrointestinal clinical events : Results of a double-blind outcomes study în patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* (2002) 123: 1006-1012.
13. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F; Geriatric Gastroenterology Study Group (Società Italiana Gerontologia Geriatria). NSAID and aspirin use by the elderly în general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. *Drugs Aging* (2003) 20: 701-10.

14. CAPRIE STEERING COMMITTEE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* (1996) 348: 1329-1339.
15. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*. 1993;153:1665-70.
16. Russell RI. Defining patients at risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:S14-8
17. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C, Andreoli A- Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *J Psychosom Res*. 1993 Jan;37(1):19-32.
18. de Franchis R ed. Portal Hypertension III. Proceedings of the third Baveno internacional consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Oxford:Blackwell Science, 2001.
19. Dixon MF; Genta RM; Yardley JH; Correa P Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161 – 81
20. Tytgat GNJ The Sydney System: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:223 – 234
21. Russell RI. Defining patients at risk of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1993;31 Suppl 1:S14-8.
22. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105:31S-38S.
23. Bjorkman DJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am J Med* 1996;101:Suppl 1A:25S-32S.
24. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
25. Greene JM, Winickoff RN. Cost-conscious prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for adults with arthritis: a review and suggestions. *Arch Intern Med* 1992;152:1995-2002.
26. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
27. „Anuarul Statistic al României” (PDF). Institutul Național Român de Statistici. 15 septembrie 2005.
28. Institutul Național de Statistică, Populatia la 1 iulie 2007 pe localități.
29. Pope CR. Life-styles, health status and medical care utilization. *Medical Care*. 1982;20(4):402–13.
30. US Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation A Report of the Surgeon General. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 1990. DHHS Publication No. (CDC) 90–8416.

31. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1305–9.
32. Weil J, Langman MJS, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RFA, Brown TP, Vessey MP, Murphy M, Colin-Jones DG. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*. 2000; 46(1) : 27–31.
33. Domschke S, Domschke W. Gastroduodenal damage due to drugs, alcohol and smoking. *Clin Gastroenterol*. 1984 May;13(2):405-36.
34. Hallas J, Lauritsen J, Dalsgaard Villadsen H, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30:438-444.
35. Morgner A., Miehlke S., Labenz J. Esomeprazole: prevention and treatment of NSAID-induced symptoms and ulcers. *Expert Opin. Pharmacother.* (2007) 8(7):975-988.
36. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987;28:527-32.
37. Seinela L, Ahvenainen J. Peptic ulcer în the very old patients. *Gerontology* 46(5), 271-275 (2000).
38. Lukas A. Pain assessment în elderly. *European Geriatric Medicine*. Sept 2012-Vol. 3-Suppl. I- S1-S156.
39. Gabriel SE, Jaakkimainen L., Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991;115:787-796.
40. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
41. Clarke GA, Jacobson BC, Hammett RJ et al. The indication , utilization and safety of gastrointestinal endoscopy în an extremely elderly patient cohort. *Endoscopy* 2001;33:580-4.
42. Michio K, Hirokayu Y, Sachiyo N, Takeshi O, Shigeru S, Hisayuki F și al. Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the research society for gastritis. *Digestive Endoscopy* 2002;14:138-151.
43. Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tractgastrointestinal tract: the double-edged sword. *Arthritis Rheum* 1995;38:5-18.
44. Kang JY, LaBrooy SJ, Wee A. Gastritis and duodenitis- a clinical, endoscopic and histological study and review of the literature. *Ann Acad Med Singapore*. 1983;12(4):539-44.
45. Quinn CM, Bjarnson I, Price AB. Gastritis în patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Histopatology*. 1993 Oct; 23(4):341-8.
46. Aabakken L. Clinical symptoms, endoscopic findings and histologic features of gastroduodenal non-steroidal anti-inflammatory durgs lesions. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:S19-22
47. David A., Owen MB. Gastritis and carditis The 2002 Long Course Modern Pathol 2003;16(4):p 325-341.

48. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs. *Aging Clin. Exp. Res.* 15(6), 494-499 (2003).

49. Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users: response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996;39:22-6.

50. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-9.]

51. Goggin PM, Collins DA Jazrawi RP, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its effect on symptoms and non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. *Gut* 1993;34:1677-80.

52. Kim JG, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:203-7.

53. Laine L, Cominelli F, Sloane R, Casini-Raggi V, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. Interaction of NSAIDs and *Helicobacter pylori* on gastrointestinal injury and prostaglandin production: a controlled double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:127-35

54. Pilotto A. *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease in older patients: current management strategies. *Drugs Aging* 18(7), 487-494 (2001).

55. Pilotto A, Salles N. *Helicobacter pylori* infection in geriatrics. *Helicobacter* 1, 56-62 (2002).

56. Sartolaria S, Latas A, Berito R et al – HP infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers, but not for bleeding duodenal ulcers in NSAIDs users. *Aliment pharmacology Ther.* 1999;13:1511-8.

57. Nardulli G, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding with aspirin and platelet antiaggregants. *Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan;32(1):36-43.

58. Taha AS, Angerson WJ, Prasad R, McCloskey C, Blatchford O. Upper gastrointestinal bleeding and the changing use of COX-2 non-steroidal anti-inflammatory drugs and low-dose aspirin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26(8), 1171–1178 (2007).

59. Paola Patrignani, Stefania Tacconelli, Annalisa Bruno, Sostres C. And Lanas A. Managing the Adverse Effects of NSAIDs: Management of GI Risk With Aspirin. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(5):605-621.

60. Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, et al. Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case-control study. *Gut* 1991;32:730–4.

61. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr. Med. Res. Opin.* 23(1), 163–173 (2007).

•• Comprehensive review of the literature available on the GI side effects associated with low-dose aspirin, together with the available treatment and prevention options.

62. Allan S. Brett, MD. Must We Stop Prophylactic Aspirin in Patients Who Develop Peptic Ulcers? *Journal Watch* © 2012 Massachusetts Medical Society.

63. Laine L. Approaches to NSAIDs use în the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;120:594-606.
64. 8. Laine L, GI risk and risk factors of NSAIDs. *J cardiovasc Pharmacol.*, 47(1):60-66,2006
65. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole în at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 Inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:701-10.
66. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*. 1993;153:1665-70.
67. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735–40.
68. King SA. The use of NSAIDs for geriatric pain. *Geriatr Times* 2000;1:1-6.
69. *Singh G, Ramey DR, Triadafilopoulus G, Brown BW, Balise RR. GI Score: A Simple Self-Assessment Instrument to Quantify the Risk of Serious NSAID-Related GI Complications în RA and OA. (abstract). *Arthritis Rheum* 1998;41 suppl:S75.