



# Profylaxe stresového vředu – kdy je nutná a kdy je nežádoucí

Libor Urbánek

Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

# Stresový vřed

- \* Stresový vřed se vyvíjí během několika hodin po inzultu
- \* Za 72 hodin se u více než 75% nemocných v intenzivní péči vyskytují slizniční abnormality
- \* Až 50% těchto lézí vykazuje endoskopické známky krvácení

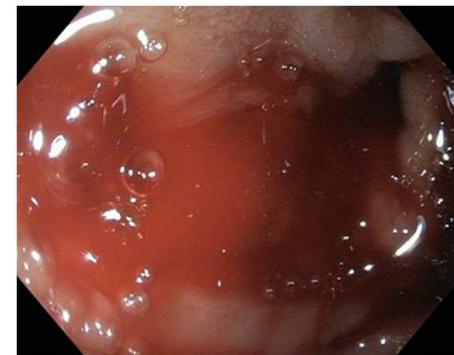
Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001; 5:368.

DePriest JL. Stress ulcer prophylaxis. Do critically ill patients need it? *Postgrad Med* 1995; 98:159.

# Stresový vřed

- \* Krvácení – komplikace zvyšující mortalitu a prodlužující pobyt v intenzivní péči
- \* Incidence krvácení v intenzivní péči 1,5-8,5%
- \* Kanadská studie na 2252 pacientech 1,5% s klinicky významným krvácením

Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994; 330:377.





# H. pylori

- \* Význam H. pylori – důkazy zatím omezené
- \* Některé studie poukazují na význam H. pylori

Maury E, Tankovic J, Ebel A, et al. An observational study of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: is Helicobacter pylori the culprit? Crit Care Med 2005; 33:1513.

Robertson MS, Cade JF, Clancy RL. Helicobacter pylori infection in intensive care: increased prevalence and a new nosocomial infection. Crit Care Med 1999; 27:1276.

# Rizikové faktory

Table 4. Risk Factors for Clinically Important Bleeding among 2252 Patients Admitted to an Intensive Care Unit.

RISK FACTOR	SIMPLE REGRESSION		MULTIPLE REGRESSION	
	ODDS RATIO	P VALUE	ODDS RATIO	P VALUE
Respiratory failure	25.5	<0.001	15.6	<0.001
Coagulopathy	9.5	<0.001	4.3	<0.001
Hypotension	5.0	0.03	3.7	0.08
Sepsis	7.3	<0.001	2.0	0.17
Hepatic failure	6.5	<0.001	1.6	0.27
Renal failure	4.6	<0.001	1.6	0.26
Enteral feeding	3.8	<0.001	1.0	0.99
Glucocorticoid administration	3.7	<0.001	1.5	0.26
Organ transplantation	3.6	0.006	1.5	0.42
Anticoagulant therapy	3.3	0.004	1.1	0.88

Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994; 330:377.

## Very High Risk

Prolonged mechanical ventilation (>48 h)  
Coagulopathy (INR >1.5 or platelet count <50,000 mm<sup>3</sup>)

## High Risk

Sepsis  
Renal failure  
Hepatic failure  
Hypotension  
Trauma  
Major surgery (lasting >4 h)  
Severe burns (>35% of body surface area)  
Anticoagulation  
Severe head or spinal cord injury  
Myocardial infarction  
Neurologic surgery  
Multiple organ failure  
Ileus  
High-dose corticosteroids  
History of gastrointestinal bleeding  
Low intragastric pH

INR: international normalized ratio.  
Source: References 1, 7.

Spirit MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. Clin Ther. 2004;26:197-213

# Rizikové faktory

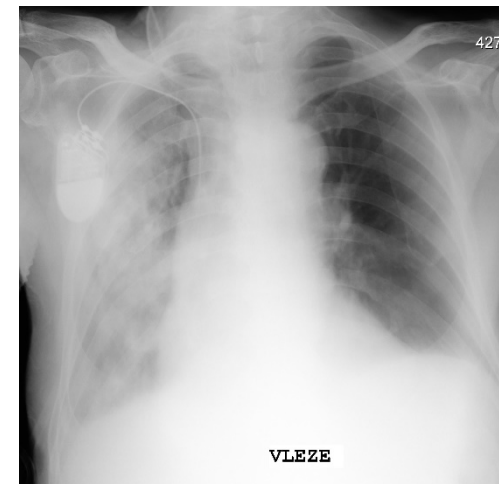
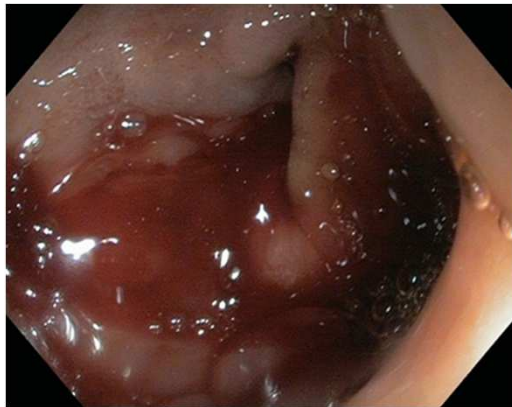
- \* Polytrauma, popáleniny na více než 35% těla
- \* Poranění mozku a míchy
- \* Anamnéza vředové leze s historií krvácení do horního GIT

Martin LF, Booth FV, Reines HD, et al. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units. *Ann Surg* 1992; 215:332.

Hatton J, Lu WY, Rhoney DH, et al. A step-wise protocol for stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. *Surg Neurol* 1996; 46:493.

McBride DQ, Rodts GE. Intensive care of patients with spinal trauma. *Neurosurg Clin N Am* 1994; 5:755.

# Kdy aplikovat profylaxi?



# Kdy aplikovat profylaxi?

- \* Guillaumondegui, OD, Gunter OL, et al. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis, Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST), Chicago 2008. p.24.
- \* SSC Guidelines
- \* ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. Am J Health Syst Pharm 1999; 56:347.
- \* [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)



# ASHP Therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis

Critically ill patients with one of the following:

Coagulopathy (i.e. platelet count of  $< 50\,000\text{ mm}^3$ , INR of 1.5)

Mechanical ventilation for  $> 48\text{ h}$

History of gastrointestinal ulceration or bleeding within 1 year of admission

Glasgow Coma score of  $\leq 10$

Thermal injury to  $> 35\%$  of body surface area

Partial hepatectomy

Multiple trauma (injury severity score of  $\geq 16$ )

Hepatic or renal transplantation

Spinal cord injury

Hepatic failure

Two or more of the following risk factors: sepsis, ICU stay of greater than 1 wk, occult bleeding lasting at least 6 d, and high-dose corticosteroids ( $> 250\text{ mg/d}$  of hydrocortisone or equivalent daily)

# Eastern Association for the Surgery of Trauma

- \* 1. úroveň doporučení

profylaxe doporučena pro všechny pacienty s koagulopatií, na umělé plicní ventilaci, traumatické poranění mozku, těžké popáleninové trauma

- \* 2. úroveň doporučení

profylaxe doporučena pro všechny pacienty v intenzivní péči s polytraumatem, v sepsi, s AKI

- \* 3. úroveň doporučení

profylaxe doporučena pro všechny pacienty v intenzivní péči s Injury Severity Score >15, vyšší dávka kortikoidů

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

- \* Koagulopatie - Trombocyty  $<50\ 000$ , INR  $>1,5$  aPTT  $>$  dvojnásobek normy
- \* Umělá plicní ventilace delší než 48 hodin
- \* Vředová léze, či krvácení z ní v posledním roce
- \* Poranění mozku, míchy či popáleninové trauma
  
- \* Dvě a více : sepse, pobyt na JIP  $> 7$  dní, okultní krvácení delší než 6 dní, aplikace kortikoidů (více než 250mg hydrokortisonu)

# Možnosti profylaxe

- \* H<sub>2</sub> blokátory
- \* Inhibitor protonové pumpy
- \* Sukralfát
- \* Antacida
- \* Enterální výživa

# PPI vs H2 blokátory

- \* Rozdílné výsledky studií a metaanalýz
- \* PPI jsou široce používány, ale jsou dražší a nejsou účinnější než antagonisté H2 receptorů

Rennke, S., Wachter, R. M., & Ranji, S. R. (2013). Strategies To Prevent Stress-Related Gastrointestinal Bleeding (Stress Ulcer Prophylaxis): Brief Update Review.

- \* Metaanalýza 7 studií 936 pacientů
- \* Metaanalýza nezjistila žádné přesvědčivé důkazy o tom, že by PPI byly výrazně odlišné od H2 blokátorů v prevenci krvácení do horní části GIT traktu, pneumonii a nebo mortalitě

Lin PC, Chang CH, Hsu PI, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. Crit Care Med. 2010 Apr;38(4):1197-205



# PPI vs H2 blokátory

- \* Metaanalýza 13 studií 1587 pacientů
- \* Bylo zjištěno méně GI krvácení u pacientů, kteří užívali PPI. Nebyl zjištěn rozdíl v incidenci pneumonie a mortalitě

Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:507.

- \* Metaanalýza 14 studií 1720 pacientů
- \* U kriticky nemocných jsou účinnější PPI než H2 blokátory. Nebyl zjištěn rozdíl v incidenci pneumonie a mortalitě a délce pobytu v intenzivní péči.

ALHAZZANI, W., ALENEZI, F., JAESCHKE, R. Z., MOAYYEDI, P., & COOK, D. J. (2013). Proton Pump Inhibitors Versus Histamine 2 Receptor Antagonists for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*, 41(3), 693-705.

# Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

- \* Stress ulcer prophylaxis using H2 blocker or proton pump inhibitor be given to patients with severe sepsis/septic shock who have bleeding risk factors **(grade 1B)**
- \* When stress ulcer prophylaxis is used, proton pump inhibitors rather than H2RA **(grade 2D)**

# H<sub>2</sub> blokátor versus sukralfát, antacida

- \* Aplikace H<sub>2</sub> blokátorů vede k signifikantně nižšímu krvácení do horní části zažívacího traktu

Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, Guyatt GH. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 91:519.

Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338:791.

# Enterální výživa

- \* Metaanalýza 17 studií 1836 pacientů
- \* Výsledky této metaanalýzy naznačují, že u pacientů léčených enterální výživou, nemusí být podávána profylaxe stresového vředu a dokonce může její aplikace zvyšovat riziko pneumonie a úmrtí.

Marik, P. E., Vasu, T., Hirani, A., & Pachinburavan, M. (2010). Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 38(11), 2222-2228.

- \* Ve studii o 1077 nemocných na umělé plicní ventilaci delší než 48 hodin enterální výživa snížila procento krvácení do GIT

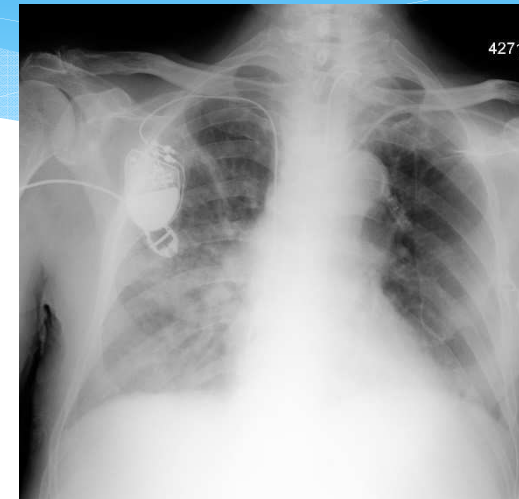
Cook D, Heyland D, Griffith L, et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 1999; 27:2812.

# Rizika profylaxe

- \* Pneumonie – VAP
- \* Vznik CDI
- \* Lékové interakce – porucha absorpce, CYP450 u PPI



# Pneumonie



\* V souvislosti se zvýšeným pH

Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997; 24:309.

Torres A, El-Ebiary M, Soler N, et al. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9:1729.

Messori A, Trippoli S, Vaiani M, et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321:1103.

Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 120:653.

# Pneumonie

- \* 21214 pacientů po koronárním bypassu
- \* Analýza ukazuje zvýšené riziko pneumonie při aplikaci PPI (5%) ve srovnání s H2 blokátory (4,3%)
- \* Krvácení do GIT u 16 nemocných (0,16%) s profylaxi PPI a 19 nemocných (0,17%) s profylaxí H2 blokátory

Bateman, B. T., Bykov, K., Choudhry, N. K., Schneeweiss, S., Gagne, J. J., Polinski, J. M., ... & Rassen, J. A. (2013). Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ: British Medical Journal*, 347.

# CDI



- \* Žaludeční kyselina a nízké pH je nespecifický ochranný organismus proti vniknutí patogenů
- \* Aplikace PPI vede také k častějším rekurencím CDI (42% vyšší riziko)

Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170:772-778.

13. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170:784-790.

Barletta, J. F., El-Ibiary, S. Y., Davis, L. E., Nguyen, B., & Raney, C. R. (2013, October). Proton Pump Inhibitors and the Risk for Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 88, No. 10, pp. 1085-1090). Elsevier.

# Rizikové faktory - CDI

Snížená funkce imunitního systému	Věk nad 65 let, malignita, <b>malnutrice</b> , onkologická terapie
Střevní dysmotilita	Operace, <b>imobilita</b> , ileózní stav, ulcerosní kolitida, <b>léky tlumící peristaltiku</b> , gravidita
Zvýšení žaludečního pH	<b>PPI, H2 blokátory</b>
Dysmikrobie	<b>Aplikace antibiotik</b>
Celková imobilita	Dlouhodobá hospitalizace, choroby omezující hybnost

# Závěr

- \* Profylaxe stresového vředu by měla být aplikována u pacientů ve skutečném riziku s ohledem na možné závažné nežádoucí účinky (pneumonie, CDI)
- \* Doporučení na volbu farmaka (PPI vs H<sub>2</sub> blokátor) na nízkém stupni doporučení ve prospěch PPI
- \* Při volbě PPI zvážit preparát s ohledem působení na CYP450



# Závěr

- \* Podle studií je podání enterální výživy účinné jako prevence stresového vředu, ale v kombinaci s farmakem může dojít k nárůstu rizika pneumonie
- \* Některá minoritní doporučení udávají jako rizikový faktor operace s délkou trvání delší než 4 hodiny a doporučují profylaxi po resekčním výkonu na játrech či orgánovou transplantaci
- \* Většina chirurgických výkonů dle doporučení nevyžaduje prevenci stresového vředu
- \* Časně zatížení zažívacího traktu po operaci

Děkuji za pozornost

