

PROFYLAXE STRESOVÝCH VŘEDŮ – JE NUTNÁ?

MUDr. Ing. Jan Beneš

Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny

Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

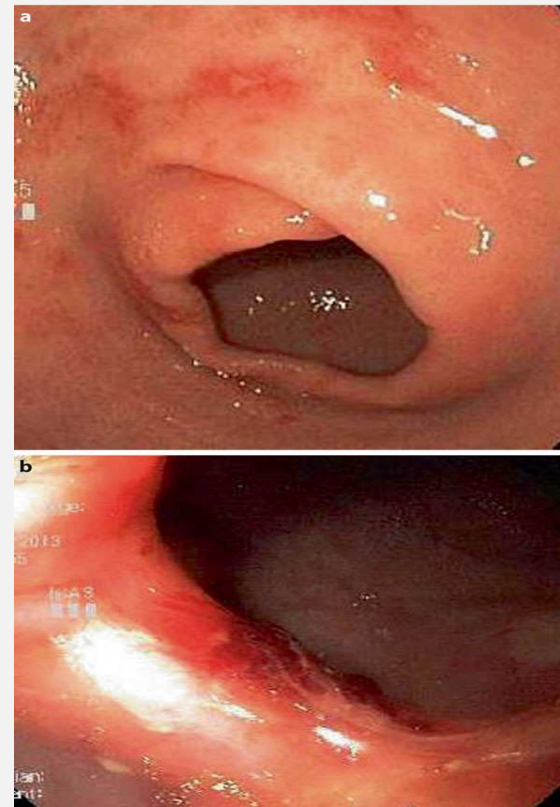
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

DEFINICE A NÁZVOSLOVÍ

- **ZJEVNÉ KRVÁCENÍ**
hematemeza, krev nebo „kávová sedlina“ v NG aspirátu, enteroragie, meléna
- **KLINICKÝ VÝZNAMNÉ KRVÁCENÍ** zjevné krvácení + 1 z následujících (Krag et al., 2015)
 1. pokles syst. TK > 20 torr (zvýšení SF > 20 a pokles TKs > 10 torr)
 2. nasazení nebo zvýšení dávky vasopresoru > 20%
 3. pokles hemoglobinu > 20 g/l
 4. transfuze 2 a více jednotek erytrocytů
- **STRESOVÝ VŘED** (stress ulceration) – defekt sliznice horního GIT spojený s extrémním fyziologickým stresem, **STRESS RELATED MUCOSAL DAMAGE (SRMD)**

PATOFYZIOLOGIE

- Hypoperfuze splachniku
- Porucha mikrocirkulace
- Ischemicko-reperfuzní poškození
- Snížená motilita žaludku s opožděným vyprazdňováním
- Poškození kyselým žaludečním obsahem



SRMD - ZÁVAŽNÝ PROBLÉM DNEŠNÍ ICU?

- **Nízká incidence** klinicky významného GI krvácení - 2,6% (Krag et al., 2015), 1,5% (Cook et al., 1994), 2,5% (Cook et al. 1991), 80. léta až 15%
- Prakticky se nevyskytuje u nerizikových pacientů
- Přesto 73% pacientů na ICU dostane profylaxi (Krag et al., 2015) – většina PPI (cca 3/4)
- Spojeno s vyšší mortalitou (OR 1,7)
- Pozitivní korelace s tíží onemocnění a komorbiditami

Krag, M., Perner, A., Wetterslev, J., Wise, M. P., Borthwick, M., Bendel, S., ... Møller, M. H. (2015). Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Medicine*, 41(5), 833–845.

Cook, D. J., Fuller, H. D., Guyatt, G. H., Marshall, J. C., Leasa, D., Hall, R., ... Roy, P. (1994). Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *The New England Journal of Medicine*, 330(6), 377–81.

POTŘEBUJEME PROFYLAXI?

- Nízká incidence (2-3 %)
- Při absenci rizikových faktorů incidence ještě o řád nižší
- Vysoká mortalita u krvácejících – krvácejí ti nejvíce nemocní
- Kvalitní obecná intenzivní péče a enterální výživa jsou nejúčinnější profylaxí!

RIZIKOVÉ FAKTORY

- Cook, 1994^a – nezávislé rizikové faktory: UPV > 48h, koagulopatie*
- Krag, 2015^b – koagulopatie, akutní poškození ledvin s RRT, koexistující jaterní onemocnění, (oběhová podpora), více než 3 komorbidity
- U pacientů bez rizikových faktorů prakticky se krvácení prakticky nevyskytuje

* (PLT < 50 000 mm³, INR > 1,5)

^a48,5% kardiovaskulárních chir. pacientů, 1,6% sepse, mortalita 9,7%

^b 93% mixed ICU, všichni emergentně přijatí, 26% mortalita

FARMAKOLOGIE

- Antacida
- Sukralfát – ochranný film na sliznici
- Léky snižující aciditu žaludečního obsahu – H₂RA, PPI
 - Snížení produkce HCl parietálními buňkami, H-K ATPáza
 - H₂RA – tachyfylaxe, hepatotoxicita
 - PPI – účinnější zvýšení pH, lékové interakce (CYP450 clopidogrel x omeprazol, nejméně pantoprazol)

JE PROFYLAXE ÚČINNÁ?

- H2RA jsou účinnější než sukralfát redukcí klinicky významného GI krvácení (Cook et al., 1998), tendence k vyššímu výskytu VAP u H2RA
- NNT u nerizikových v řádu 1000, v řádu 10 u rizikových
- TSA 7 studií (Jadad 5) neprokázala 30% RR GI krvácení (Krag, 2013)
- PPI mohou být účinnější než H2RA (Lin et al., 2010)
- Bez rozdílu v mortalitě, délce hospitalizace

KRAG, M., PERNER, A., WETTERSLEV, J., & MØLLER, M. H. (2013). Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 57(7), 835–847.

Cook, D., Guyatt, G., Marshall, J., Leasa, D., Fuller, H., Hall, R., ... Johnston, R. (1998). A Comparison of Sucralfate and Ranitidine for the Prevention of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Requiring Mechanical Ventilation. *New England Journal of Medicine*, 338(12), 791–797

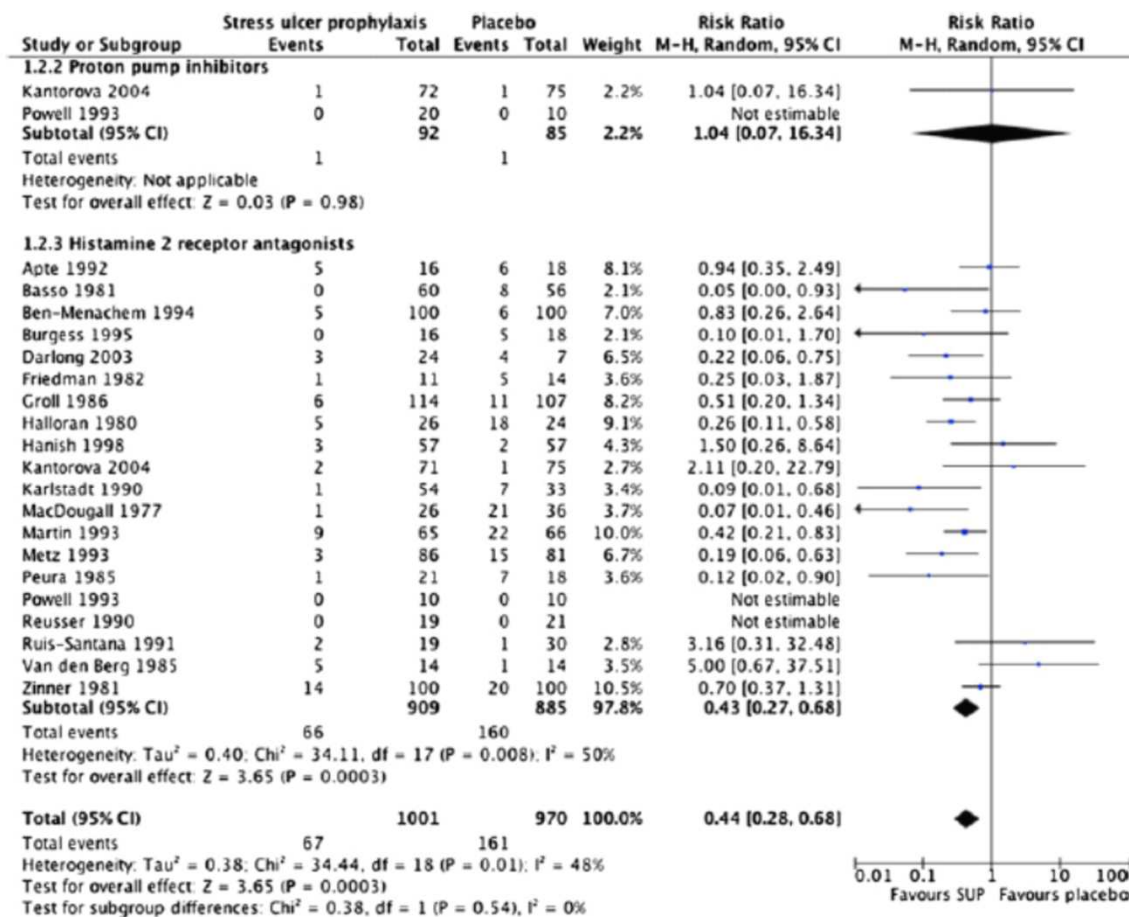


Fig. 4 SUP and gastrointestinal (GI) bleeding. Size of squares for RR reflects the weight of the trial in pooled analyses. Horizontal bars 95% CI

Krag, M., Perner, A., Wetterslev, J., Wise, M. P., & Hylander Møller, M. (2014). Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients: A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Medicine*, 40(1)

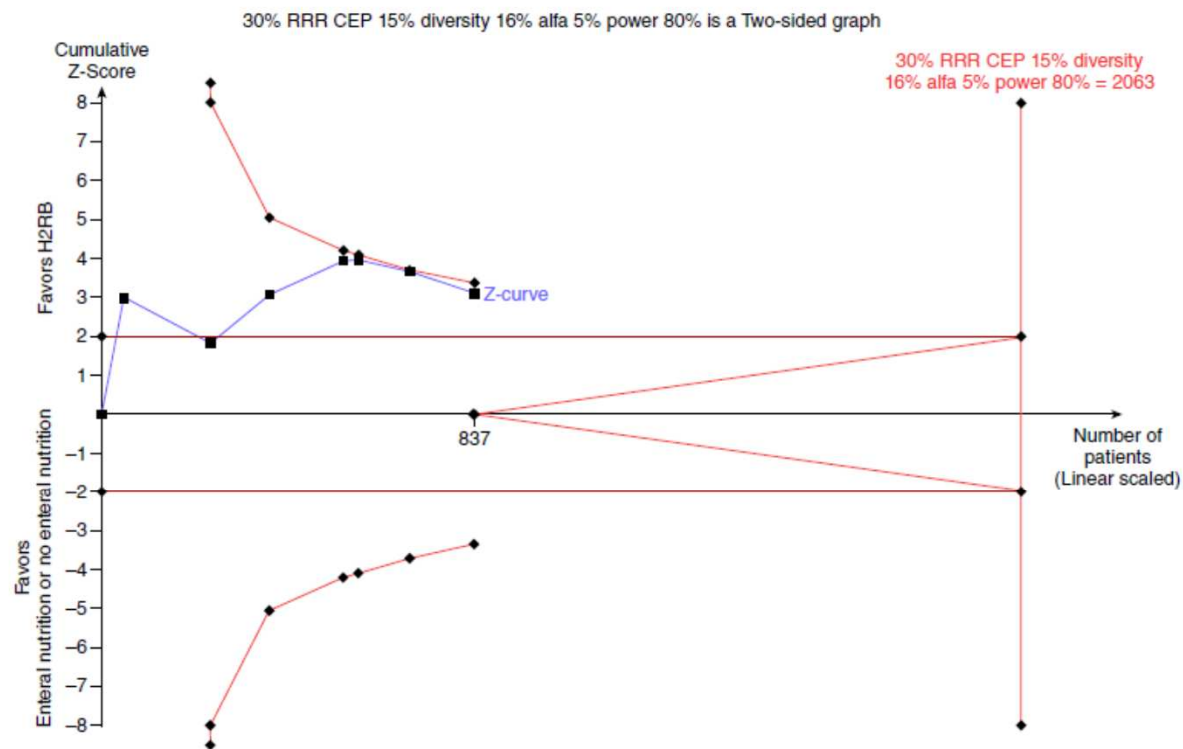


Fig. 2. Trial sequential analysis (TSA) of seven trials with least methodological bias and a Jadad score of 5.³⁸ Comparison of the effect of histamine 2 receptor antagonists (H2RAs) vs. placebo or sucralfate on the risk of gastrointestinal (GI) bleeding in a setting of no enteral nutrition. The required information size – anticipating a realistic 30% relative risk (RR) reduction, a heterogeneity with a diversity of 16% found in the trials, a control event proportion of 16%, and a risk of types 1 and 2 errors of 5% and 20%, respectively – is 2.063. The cumulative z-curve (—■—) in random-effects models after 837 randomized patients does not cross the boundary for benefit (—◆—). Even though there is a statistically significant effect of H2RA in a traditional random-effects meta-analysis with an RR of 0.42 [95% confidence interval (CI) 0.25–0.73], this is not confirmed in TSA (TSA-adjusted 95% CI 0.17–1.07). In conclusion, there is no firm evidence that H2RAs reduce the incidence of GI bleeding with a 30% RR reduction in the trials with lowest risk of bias.

KRAG, M., PERNER, A., WETTERSLEV, J., & MØLLER, M. H. (2013). Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 57(7), 835–847.

VÍCE ŠKODY NEŽ UŽITKU?

- Kyselý žaludeční obsah brání mikrobiální kolonizaci a infekci
- Snížení acidity žaludku může vést k vyššímu výskytu VAP a klostridiové enteritidy – závažné problémy dnešní ICU
- U enterální živených významně vyšší výskyt VAP a vyšší mortalita při podávání H2RA (Marik et al., 2010)
- V populaci pacientů mimo intenzivní péči prokázán vyšší výskyt klostridiové enteritidy (Leonard et al.)

Marik, P. E., Vasu, T., Hirani, A., & Pachinburavan, M. (2010). Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*

Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047–56;

VÝHLED DO BUDOUCNA

- Profitují pacienti na JIP z profylaxe stresového vředu pomocí H2RA nebo PPI?
- Pokud ano, je některý ze dvou výše uvedených léků lepší?
- Čas vyřadit SUP z běžné praxe (FAST HUGS...)?

CO ŘÍKAJÍ AUTHORITY?

U. Stress Ulcer Prophylaxis

1. We recommend that 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).
2. When stress ulcer prophylaxis is used, we suggest the use of proton pump inhibitors rather than H₂ receptor antagonists (H2RA) (grade 2C).
3. We suggest that patients without risk factors should not receive prophylaxis (grade 2B).

Rationale. Although no study has been performed specifically

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.

considered (as did the authors of the meta-analysis) (411) the possibility of less benefit and more harm in prophylaxis among patients receiving enteral nutrition but decided to provide one recommendation while lowering the quality of evidence. The balance of benefits and risks may thus depend on the individual patient's characteristics as well as on the local epidemiology of VAP and *C. difficile* infections. The rationale for considering the suppression of acid production (and not growth) is

analyses have been underpowered to reach firm conclusions. we recommend not using SUP routinely for adult critically ill patients in the ICU outside the context of randomized controlled trials (GRADE 1C). No robust evidence supports recommendations for subpopulations in the ICU such as septic, burn, trauma, cardiotho-

DANISH MEDICAL JOURNAL 3

[Guideline for Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit.](#) Danish medical journal 61.3

| | | | |
|---|-----|------------|-----------|
| Gastrointestinal Stress Ulcer Prophylaxis | New | In process | Late 2015 |
|---|-----|------------|-----------|

ASHP, Therapeutic Guidelines

SUP – VĚTŠINĚ NE, KOMU ANO?

1. Krvácení ze stresového vředu **není častou** a smrtící komplikací dnešních kriticky nemocných
2. Profylaxi **jen pacientům s vysokým rizikem** (koagulopatie, AKI, jaterní onemocnění, ?UPV>48h?)
3. U enterálně živených pacientů: profylaxe může být škodlivá
4. Denně přehodnocovat indikaci, včas vysadit, vážit riziko vs benefit u konkrétního pacienta
5. Pokud profylaxi, pak raději PPI (pantoprazol)

DĚKUJI ZA POZORNOST

2. Standardní postup

2.1 Základní algoritmus profylaxe stresového vředu

- Pacientům na JIP KAPIM není rutinně podávána profylaxe stresového vředu.
- V individuálních případech pacientů s vysokým rizikem krvácení ze stresového vředu je podána profylaxe.
- Pokud je profylaxe stresového vředu indikována, je používán blokátor protonové pumpy:
 - pantoprazol 40 mg po nebo iv 1 x denně.
- Je preferováno enterální podání před intravenózním.
- Indikace k profylaxi je denně přehodnocována.

2.2 Rizikové faktory krvácení ze stresového vředu

Stavy, které jsou spojeny s vyšší incidencí krvácení ze stresového vředu:

- Klinicky významná koagulopatie;
- Akutní renální selhání s nutností přístrojové náhrady funkce ledvin;
- Chronické nebo akutní jaterní onemocnění;
- Anamnéza *gastroduodenálního* vředu nebo krvácení v posledním roce;

2.3 Možné protektivní faktory

- Enterální výživa;
- Dobrá tkáňová perfuze;
- Dobrý stav vědomí a adekvátní úroveň sedace (klidný a spolupracující pacient).