

Ghiduri de profilaxie a hemoragiei digestive superioare (HDS) si a ulcerului de stress la pacientul critic

Dorel Sandesc*

Introducere

HDS si ulceratiile gastrice de stress (UGS) au fost descrise pentru prima data de catre Lucas in 1970 (1). Incidenta acestor complicatii a scazut semnificativ in ultimii ani. Cu toate acestea, utilizarea unei medicatii cu rol de profilaxie a HDS si ulcerului de stress reprezinta o practica raspandita la majoritatea pacientilor critici, practica asociata insa cu o crestere a efectelor secundare si a costului. Pe de alta parte aceste complicatii se asociaza cu o crestere semnificativa a mortalitatii intraspitalicesti. Toate aceste aspecte sustin necesitatea elaborarii unor ghiduri de profilaxie a HDS/UGS la pacientii critici.

Vom incerca in cele ce urmeaza sa raspundem urmatoarelor intrebari:

- I. Care este incidenta reala a HDS/UGS si a utilizarii metodelor profilactice? (date epidemiologice)
- II. Care este eficienta reala a metodelor profilactice?
- III. Exista ghiduri/standarde de profilaxie a HDS/UGS?

I. Incidenta HDS/UGS si a utilizarii metodelor profilactice la pacientul critic

O problema in aprecierea incidentei reale a HDS/UGS o reprezinta neutilizarea unor criterii uniforme de diagnostic in diferitele studii efectuate. In majoritatea studiilor, HDS este clasificata in trei categorii: oculata (evidentiata doar prin detectarea sangelui in scaun prin metode specifice); clinica (hematemeza, aspirat nazogastric hemoragic/in zat de cafea, melena,

* *Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes" Timisoara*

hematochezie); majora (care se asociază cu instabilitate hemodinamică și hipotensiune, tahicardie, și impun măsuri de resuscitare volemică sau transfuzii sanguine).

Intr-un studiu endoscopic se arată că în primele 24 de ore de la internarea în secția de terapie intensivă, peste 74% dintre pacienți dezvoltă leziuni gastrice decelabile endoscopic.² Incidenta manifestărilor clinice este însă mult mai mică. În studiile mai vechi acestea erau evaluate la 5 - 25% (3,4). Studii mai recente estimează incidenta la 0,1% pentru pacienții cu risc scăzut și la 2 - 3% pentru pacienții severi, ventilați mecanic (5,6,7). Creșterea calității îngrijirilor specifice de terapie intensivă este considerat principalul factor ce a determinat acest trend.

În ceea ce privește utilizarea metodelor farmacologice la pacienții critici pentru prevenirea HDS/UGS, aceasta se face pe scară largă, la marea majoritate a pacienților, constituind un fel de „standard de practică” acceptat ca atare de lumea medicală. Astfel, într-un studiu prospectiv în care au fost analizați peste 7000 de pacienți critici, peste 59,9% au primit profilaxie cu ranitidină sau sucralfat⁷. Trebuie remarcat că, ținând cont de acumularea de evidente în ceea ce privește incidenta scăzută a HDS/UGS, în multe centre se constată o scădere a utilizării profilaxiei farmacologice, așa cum evidențiază un studiu efectuat între 1993 - 1996 într-un centru universitar în care profilaxia a scăzut de la 71% în 1993 la 25% în 1996.

În general se consideră că utilizarea mijloacelor de profilaxie a HDS/UGS se face în exces, fără criterii foarte clare, atât în secțiile de terapie intensivă cât mai ales după transferul spre alte secții (9,10).

Concluzii:

1. Incidenta HDS/UGS la pacienții critici a înregistrat o scădere semnificativă în ultimii ani, situându-se la valori de aproximativ 0,1% pentru pacienții cu risc scăzut și la 2 - 3% pentru pacienții cu risc crescut (scoruri de severitate mari, ventilație mecanică, etc.). Apariția HDS la pacienții critici este asociată cu o creștere semnificativă a mortalității (fără a se putea considera că această creștere a mortalității este atribuabilă HDS).
2. Utilizarea mijloacelor farmacologice de profilaxie a HDS/UGS se face în general în exces, fără utilizarea de criterii și standarde clare, atât în serviciile de terapie intensivă cât și în alte specialități.

II. Care este eficiența reală a mijloacelor farmacologice de profilaxie a HDS/UGS?

Intr-un mod paradoxal dar deloc excepțional în medicina, utilizarea profilaxiei farmacologice a HDS/UGS a devenit aproape universală în anii '80-'90

fara a exista studii sau metaanalize importante care sa confirme eficienta acestora. Un studiu important a fost publicat in 1994 in New England Journal of Medicine, rezultatele sale, surprinzatoare si pe alocuri socante, fiind de natura sa contrazica obiceiurile din practica clinica. Studiul , prospectiv si multicentric, a inclus 2252 de pacienti. Principalele rezultate au aratat urmatoarele: incidenta HDS la pacientii critici este mica (100 pacienti/2252 evaluati, dintre care semnificative clinic 1,5%). Mijloacele profilactice pot determina o scadere a riscului de sangerare (pana la 50%) dar NNT (number needed to treat =numarul de pacienti care trebuie sa primeasca profilaxie pentru a preveni o sangerare) este foarte mare, de 900 de pacienti ; aparitia HDS este asociata cu o crestere considerabila a mortalitatii (48,5% versus 9,5%), fara ca aceasta sa poata fi atribuita exclusiv HDS. Principalele concluzii ale studiului sunt: incidenta foarte scazuta a HDS la pacientii critici; eficienta limitata a mijloacelor profilactice.

Un alt studiu publicat tot in 1994 analizand 300 de pacienti dintr-un serviciu de terapie intensiva si urmarind influenta mijloacelor profilactice farmacologice si a nutritiei enterale asupra incidentei HDS, a evidentiat urmatoarele rezultate:

- mijloacele farmacologice utilizate (ranitidina si sucralfat) nu au influentat semnificativ incidenta HDS comparativ cu grupul placebo;
- alimentatia enterala nu influenteaza incidenta HDS la pacientul critic; fara a pune sub dubiu efectele benefice ale alimentatiei enterale precoce, acest studiu surprinde din nou, doborand o prejudecata foarte raspandita, nesustinuta insa de evidente serioase.

Cook, autorul primului studiu din 1994 citat aici, revine in 1998 cu un nou studiu amplu, prospectiv, multicentric, randomizat care a evaluat influenta mijloacelor profilactice in incidenta HDS si a pneumoniei nosocomiale (una din complicatiile redutabile ale acestor categorii de medicamente) (12). Este de remarcat ca pacientii inclusi in acest studiu au avut un grad de severitate crescut, toti necesitand ventilatie mecanica. Principalele rezultate sunt:

- nu exista diferente in ceea ce priveste incidenta pneumoniei nosocomiale intre grupurile ranitidina-sucralfat;
- ranitidina a determinat o scadere mai importanta a incidentei HDS comparativ cu sucralfatul (1,8% / 3,8%);
- NNT pentru ranitidina este de 47;
- mijloacele farmacologice profilactice nu influenteaza mortalitatea sau durata internarii pe terapie intensiva.

Trebuie precizat ca in toate aceste studii nu au fost inclusi pacientii cu anumiti factori de risc (traumatisme majore, mari arsi, coagulopatie, HDS

activ sau in antecedente, TCC sever etc.).

Dupa cum se observa in studiile citate s-a analizat eficienta a doua grupe de medicamente in profilaxia HDS/UGS: antagonisti ai receptorilor H_2 si sucralfat, fara includerea inhibitorilor de pompa de protoni (IPP) aparuti mai recent in terapeutica. Desi studiile ample, randomizate, multicentrice cu IPP lipsesc, o serie de studii mai mici, dar metodologic foarte bine realizate, confirma cel putin noninferioritatea, dar frecvent unele avantaje ale acestei categorii. Printre avantajele IPP mentionam: mentinerea intr-o proportie mai mare de timp si la un numar mai mare de pacienti a pH-ului gastric > 4 (o conditie pentru realizarea unei hemostaze eficiente); nu induce toleranta in timp (ca in cazul antagonistilor H_2); mai putine interactiuni medicamentoase si in general mai putine efecte adverse; un bun raport cost-eficienta.

Concluzii:

1. Mijloacele farmacologice de profilaxie a HDS/UGS determina reducerea incidentei HDS/UGS la pacientii critici dar nu par sa influenteze semnificativ indicatorii majori de prognostic (mortalitate, durata de internare in terapie intensiva). Efectul profilactic este relativ modest, necomfirmat de toate studiile, necesitand un NNT relativ mare (45-92); efectul profilactic este mai evident la pacientii cu factori de risc prezenti.
2. Alimentatia enterala nu influenteaza incidenta HDS/UGS

III. Ghiduri de profilaxie a HDS/UGS

Exista putine ghiduri care sa standardizeze atitudinea in acest domeniu. Vom face o prezentare a celor mai importante referinte:

1. Ghidurile ASHP (American Society of Health System Pharmacists) de prevenire a ulcerului de stress la pacientul critic
2. Ghidurile ASHP de prevenire a ulcerului de stress in perioada postoperatorie
3. Ghidurile de prevenire a HDS/UGS in sepsis sever si soc septic

III.1. Ghidurile ASHP de prevenire a ulcerului de stress

III.1.1. Recomandari de utilizare a profilaxiei farmacologice a HDS/UGS la pacientii critici

Ghidul concluzioneaza ca in lumina datelor din literatura nu se recomanda profilaxia generalizata la toti pacientii din serviciile de terapie intensiva, ci una tintita la acele categorii de pacienti ce prezinta factori de risc.

a) Adulti

Categorie pacienti	Grad de recomandare
Coagulopatie	C
Ventilatie mecanica > 48h	C
Istoric de UG duodenal sau HDS in ultimul an	D
Cel putin doi factori de risc: - sepsis - stationare TI >1 saptamana - sangerare oculta > 6 zile - corticoterapie (HHC>250mg/zi)	D
Suferinta neurologica cu GCS<12	B
Hepatectomie partiala	C
Trauma multipla (Injury Severity Score > 16) Pacient transplantat Insuficienta hepatica Traumatisme moderate Arsuri > 35% BSA (Body Surface Area)	D

b) Copii

Studiile clinice randomizate, controlate nu permit tragerea unor concluzii definitive in ceea ce priveste protectia oferita de profilaxie. Factori de risc asociati cu HDS includ:

- insuficienta respiratorie;
- coagulopatii;
- Pediatric Risk of Mortality Score > 10.

III.1.2. Medicatie recomandata pentru profilaxie

Recomandarile facute de ASHP pentru adulti, copii si categorii speciale sunt similare. Tinand cont de rezultatele ultimelor studii am inclus in recomandari si IPP.

a) Pentru profilaxia HDS/UGS se recomanda trei categorii de medicamente:

- antagonisti ai receptorilor H₂;
- sucralfat;
- IPP

Trialurile clinice controlate, randomizate, care au comparat antiH₂ cu sucralfat au rezultate discordante, nepermitand recomandarea unei categorii. Ultimele studii sugereaza ca IPP au un efect cel putin egal, frecvent rezultatele fiind superioare comparativ cu celelalte categorii.

b) Alegerea medicamentului folosit trebuie sa fie facuta in cadrul unei strategii proprii a spitalului care sa tina cont de mai multi factori: eficienta, efecte adverse, costuri, etc (grad D).

III.1.3 Posologie

Dozele profilactice pentru adulti la cateva droguri de uz curent sunt prezentate in tabelul 1, iar pentru copii in tabelul 2

Tab. 1. Doze - profilaxia HDS/UGS la adulti

Medicament	Funcția renală normală	Afectare renală
Cimetidina	- 300mg x 4/zi (po, ng, iv) - 50 mg/h pev	ClCr<30ml/min - 300mg x 2/zi - 25mg/h pev
Famotidina	- 20mg x 2/zi (po, ng, iv) - 1,5 mg/h pev	ClCr<30ml/min - 20mg x 2/zi (po, ng, iv) - 0,85mg/h pev
Ranitidina	- 150mg x 2/zi (po, ng) - 50mg la 6-8h iv - 6,25mg/h pev	ClCr<50ml/min - 150mg x 1-2/zi (po, ng) - 50mg la 12-24h iv - 2-4mg/h pev
Omeprazol	- 40mg incarcare, apoi 20-40mg/zi	nu este necesara ajustarea dozei
Esomeprazol	- 40mg/zi, doza unica (po, ng, iv)	nu este necesara ajustarea dozei
Sucralfat	- 1g x 4/zi (po, ng)	nu este necesara ajustarea dozei

ng = sonda nazogastrică; po = per os; iv = intravenos; pev = perfuzie continua endovenoasa; Cl Cr = clearance creatinina

Tab. 2. Doze - profilaxia HDS/UGS la copii

Medicament	Nou-nascuti	Sugari	Copii
Cimetidina	10(5-20)mg/kg/zi iv, 2-3 doze	20-40 mg/kgc/zi in 3-4 doze	30-40 mg/kgc/zi (max. 1200 mg/zi) in 6 doze
Famotidina	nerecomandat	1-2 mg/kgc/zi iv in 2-3 doze	3-6 mg/kgc/zi iv (max. 40mg/zi) in 3 doze
Ranitidina	pev 0,0625-0,2mg/kgc/h iv :1,5-3mg/kgc/zi (nn la termen) 0,5 mg/kgc/zi (la prematur)	3-6 mg/kgc/zi iv in 3 doze	3-6 mg/kgc/zi iv (max. 200mg/zi) in 4 doze
Sucralfat	nerecomandat	40 mg/kgc/zi (po, ng) in 4 doze	40-80 mg/kgc/zi (po, ng) (max. 4000mg/zi) in 4 doze

III.2. Ghidurile ASHP de prevenire a ulcerului de stress in perioada postoperatorie

Elaborate de ASHP in 2004, aceste ghiduri reiau ghidurile aceleiasi institutii publicate in 1999, destinate pacientilor critici, evaluand utilitatea metodelor de profilaxie in perioada postoperatorie.

III.2.1 Utilitatea profilaxiei farmacologice

Majoritatea studiilor prospective (incluzand atat copii cat si adulti) precum si o metaanaliza publicata dupa aparitia ghidurilor ASHP din 1999 nu au constatat reducerea HDS clinic-manifeste datorita utilizarii profilaxiei farmacologice! Studiile care sustin eficienta acestor metode sunt mici si discutabile ca metodologie. Iata rezultate foarte interesante, care demonstreaza inca o data ca practica clinica a utilizarii cvasigeneralizate a profilaxiei HDS/UGS in perioada postoperatorie este nejustificata, potential periculoasa si paguboasa.

III.2.2 Factori de risc pentru HDS/UGS

La factorii de risc prezentati in precedentele ghiduri ASHP, se adauga un singur factor de risc: creatinina crescuta peste valorile normale.

III.3. Ghiduri de prevenire a HDS/UGS in sepsis sever si soc septic

Recomandare: se recomanda profilaxia ulcerului de stress si a HDS cu antagonisti ai receptorilor H_2 (grad 1A) sau IPP (grad 1B). Beneficiul prevenirii HDS/UGS trebuie cantarit impotriva riscului de aparitie al pneumoniei asociate ventilatiei mecanice, asociate cresterii pH-ului gastric.

Concluzii finale

1. Incidenta HDS/UGS la pacientii critici a scazut semnificativ in ultimii ani.
2. Profilaxia farmacologica a HDS/UGS se face in prezent incorect in marea majoritate a serviciilor, prin administrarea la marea majoritate a cazurilor, fara respectarea unor criterii si fara argumente stiintifice.
3. Profilaxia farmacologica a HDS/UGS se recomanda la anumite categorii de pacienti care prezinta o serie de factori de risc specifici conform recomandarilor din ghidurile prezentate.
4. Profilaxia de rutina a HDS/UGS in perioada postoperatorie nu este recomandata, neexistand date concludente care sa sustina eficienta sa. In perioada postoperatorie profilaxia este recomandata doar la pacienti ce prezinta factori de risc, dar care de obicei intra in categoria pacientilor critici ce necesita admisie in terapie intensiva.

BIBLIOGRAFIE

1. Lucas C, Sugawa C, Riddle J, Rector F, Rosenberg B, Walt A. Natural History and surgical dilemma of „stress“ gastric bleeding. *Arch Surgery* 1971; 102:266-73.
2. Brian FM. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002; 30(6):S351-S355.
3. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel R, Touchette M, Zarowitz B, Hadzijahic N, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: a randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 21:568-75.
4. Shuman R, Schuster D, Zuckerman G. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: a reappraisal. *Ann Int Med* 1987;106:562-7.
5. Cook D, Fuller H, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:377-81.
6. Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns* 1997;23:313-8.
7. Pimentel M, Roberts D, Bernstein C, Hoppensack M, Duerksen D. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2801-6.
8. Devlin J, Ben-Menachem T, Ulep S, Peters M, Fogel R, Zarowitz B. Stress ulcer prophylaxis in medical ICU Patients: annual utilization in relation to the incidence of endoscopically proven stress ulceration. *Ann Pharmacother* 1998; 32:869-74.
9. Foxworth JP. Stress Ulcer Prophylaxis in Intensive Care Patients: An Evidence-Practice Mismatch? *Critical Care Quarterly* 2000; 22(4):39-46.
10. Black H, Murin S, Seipler J. Stress ulcer prophylaxis during and after ICU care. *Chest* 2002; 122(4): 2075.
11. Gok DJ, Fuller HD, Guyat GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 377-81.
12. Ben-Menachen T, Fogel R, Patel RV, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. *Ann Intern Med* 1994; 121:568-75.
13. Gok DJ, Guyat G, Marshall J, et al. Comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338:791-7.
14. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33:760-5.
15. Gens W, de Haas J, Sier J, et al. Effect of intravenous omeprazole 80 mg once daily and intravenous ranitidine 50 mg qid on intragastric pH in postoperative intensive care unit patients. *Gastroenterology* 1996; 110; A115.
16. Somberg L, Morris JJ, Fautus R, et al. Intermittent Intravenous Pantoprazole and Continuous Cimetidine Infusion: Effect on Gastric pH Control in Critically Ill Patients at Risk of Developing Stress-Related Mucosal Disease. *Trauma* 2008; 64(5):1202-10.
17. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1999; 56(4): 347-79.
18. American Society of Health-System Pharmacists. Stress Ulcer Prophylaxis in the postoperative period. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2004; 61(6):588-96.
19. Dellinger RP, Levy M, Carlet J, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1):296-327.