

## ANTIBIOPROFILAXIA INFECTIILOR CHIRURGICALE

Dorel Sandesc, Petru Deutsch, Ovidiu Bedreag, Marius Papurica,  
Ioan Nediglea, Claudiu Macarie, Agripina Vaduva,  
Serban Bubenek, Natalia Hagau, Calin Mitre, Leonard Azamfirei

243

### Introducere

Hemoragia digestiva superioara (HDS) si ulceratiile gastrice de stress (UGS) au fost descrise pentru prima data de catre Lucas in 1970 (1). Acestea reprezinta complicatii redutabile in evolutia pacientului critic si chirurgical, aparitia lor fiind asociata cu prelungirea spitalizarii, cresterea costurilor si cresterea mortalitatii (fara ca aceasta sa fie complet atribuabila HDS sau UGS).

Ulceratiile gastrice de stress reprezinta leziuni superficiale care implica de obicei stratul mucos de la nivelul stomacului, prezentandu-se ca o forma a gastritei hemoragice, ce poate apare la pacientii cu trauma, sepsis, leziuni termice, insuficienta de organ sau interventii chirurgicale. Leziunile sunt de obicei multiple la nivel gastroduodenal, ceea ce le diferentiaza de ulcerul Cushing, asociat hipersecretiei acide aparute in urma leziunilor SNC, ce se prezinta ca o leziune singulara majora situata in duoden sau stomac si de ulcerul Curling, asociat leziunilor termice, localizat la nivelul esofagului, stomacului, intestinului subtire si colonului (2).

Hemoragia digestiva superioara se defineste prin pierderea de sange din leziuni produse la nivelul segmentelor superioare ale tractului digestiv, situate deasupra ligamentului Treitz. Hematemeza este reprezentata de varsatura cu sange rosu, rosu-brun, cu cheaguri sau "in zat de cafea" (sange partial digerat). Melena – scaunul negru, "ca pacura", moale, lucios si urat mirositor – este rezultatul degradarii sangelui de-a lungul tubului digestiv la un tranzit de cel putin 8 ore. In cazul in care cantitatea de sange pierduta este mare (~ 1L) in mai putin de 8 ore, apare hematochezia – sange partial digerat, rosu lucios.

Patogeneza HDS si UGS este multifactoriala, printre mecanismele implicate facand parte hipersecretia acida gastrica, reducerea fluxului sanguin la nivelul mucoasei gastro-duodenale, alterarea mecanismelor de protectie ale mucoasei gastro-duodenale, afectarea turn-over-ului celulelor epitaliale, reducerea secretiei de mucus si bicarbonat, eliberarea de diversi mediatori (citokine, metaboliti ai acidului arahidonic, radicali liberi de oxigen), rolul *Helicobacter pylori*, etc.(2, 3, 4, 5).

Incidenta HDS si UGS la pacientul critic si chirurgical are o tendinta de scadere importanta in ultimii ani, aceasta tendinta fiind determinata de cresterea calitatii ingrijirilor medicale. Pe de alta parte, utilizarea metodelor farmacologice de profilaxie a HDS si UGS s-a impus pe scara larga, fiind considerata aproape unanim ca un criteriu de buna practica medicala. Exista evidente care demonstreaza ca utilizarea profilaxiei farmacologice a HDS si UGS se face excesiv, fara beneficii pentru pacienti, cu riscul aparitiei unor efecte secundare si cu cresterea considerabila a costurilor.

Toate aceste aspecte sustin necesitatea realizarii unor recomandari de profilaxie adecvata a HDS si UGS la pacientul critic si chirurgical. Trebuie spus de la inceput ca exista putine ghiduri si recomandari in acest domeniu in literatura de specialitate, principalele documente, de referinta, care au constituit si sursele principale pentru realizarea acestui material, fiind reprezentate de: ghidurile de profilaxie a UGS la pacientul critic realizate de American Society of Health-SNVsstem Pharmacists (ASHSP) in 1999, recomandarile de profilaxie a UGS la pacientul chirurgical realizate in 2004 de aceeaasi societate stiintifica si recomandarile de profilaxie la pacientul cu sepsis sever cuprinse in ghidurile Surviving Sepsis Campaign 2008 (6, 7, 8).

### Metodologie

Grupul de lucru a realizat prezentele recomandari dupa urmatoarea metodologie:

- documentul initial utilizat este reprezentat de conferinta pe aceasta tema prezentata si publicata in volumul editiei a 6-a a Cursului National de Ghiduri si Protocoale in ATI si Medicina de Urgenta (9);
- cautare pe internet in bazele de date de specialitate a articolelor relevante din domeniu, utilizand perechi de cuvinte cheie specifice (upper gastrointestinal bleeding prevention, peptic ulcer prophylaxis, intensive care, postoperative period etc.);
- realizarea unui text, care in urma analizei membrilor grupului de lucru a capatat forma finala.

## Grade de recomandare

Descrierea gradelor de recomandare conform Centrului de Medicină Bazată pe Dovezi din Oxford (10):

Nivelul dovezii:

### *Nivelul 1*

- 1.a. Sinteză sistematică a unor studii clinice randomizate (RCT)
- 1.b. Studiu clinic randomizat (RCT).
- 1.c. Studiu tip "toți sau niciunul" (serie de cazuri).

### *Nivelul 2*

- 2.a. Sinteză sistematică a unor studii de cohortă.
- 2.b. Studii de cohortă individuale (sau RCT de calitate slabă, de exemplu cu urmărire < 80%).
- 2.c. Studii ecologice.

### *Nivelul 3*

- 3.a. Sinteză sistematică a unor studii caz-martor.
- 3.b. Studiu caz-martor individual.

*Nivelul 4:* Serii de cazuri (sau studii de cohortă ori caz-martor de calitate slabă).

*Nivelul 5:* Opinia expertului, sau bazată pe cercetarea preclinică.

Gradele de recomandare

*Gradul A :* studii de nivelul 1.

*Gradul B :* studii de nivelul 2 sau 3 sau extrapolări de la nivelul 1.

*Gradul C :* studii de nivelul 4 sau extrapolări de la nivelul 2 sau 3.

*Gradul D :* dovezi de nivelul 5 sau studii neconcludente de orice nivel.

## **Incidenta HDS si UGS la pacientul critic si chirurgical. Factori de risc**

O problemă în aprecierea incidenței reale a HDS/UGS o reprezintă neutilizarea unor criterii uniforme de diagnostic în diferitele studii efectuate. În majoritatea studiilor, HDS este clasificată în trei categorii: ocultă (evidențiată doar prin detectarea sângelui în scaun prin metode specifice de laborator); clinică (hematemeză, aspirat nazogastric hemoragic/în zaț de cafea, melenă, hematochezie); majoră (care se asociază cu instabilitate hemodinamică, ce impune măsuri de resuscitare volemică, transfuzii sanguine sau intervenție chirurgicală). Estimarea frecvenței reale a hemoragiilor clinic semnificative este complicată de dificultățile aparute în stabilirea obiectivelor urmărite, variabilitatea acestora și heterogenitatea pacienților. Pe de altă parte, chiar simpla poziționare a unor sonde în tractul gastro-intestinal poate determina lezarea mucoasei și conduce la o sangerare microscopică sau macroscopică.

Datorita faptului ca nu toate episoadele de hemoragii microscopice sunt relevante din punct de vedere clinic, studiile care au inclus si aceste cazuri, tind sa supraestimeze frecventa hemoragiilor gastro-intestinale.

Intr-un studiu endoscopic se arata ca in primele 24 de ore de la internarea in sectia de terapie intensiva, peste 74% dintre pacienti dezvoltă leziuni gastrice decelabile endoscopic (11). Incidenta manifestarilor clinice este in schimb mult mai mica. In studiile mai vechi acestea erau evaluate la 5 - 25% (12, 13). Studii mai recente estimeaza incidenta acestora la 0,1% pentru pacientii cu risc scazut si la 2 - 3% pentru pacientii severi, ventilati mecanic (14-16). Cresterea calitatii ingrijirilor specifice de terapie intensiva este considerat principalul factor ce a determinat acest trend. Studiile aparute dupa publicarea, in 1999, a ghidurilor ASHP (American Society of Health System Pharmacists) confirma in mare aceste rezultate. Trei mari trialuri prospective (17-19) si doua minore (20, 21) au raportat incidenta acestora la pacientii care au primit profilaxie specifica ca fiind intre 1-2,8%, respectiv intre 0-1%.

Incidenta hemoragiilor digestive in cadrul populatiei pediatrice nu a fost estimata anterior publicarii ghidurilor ASHP. La fel ca si in cazul adultilor, exista o mare variabilitate in definirea sangerarilor gastro-intestinale, in raportari fiind incluse atat sangerarile minime observate la nivelul aspiratului din sondele nasogastrice, cat si sangerarile insotite de alterari hemodinamice. Astfel o serie de studii ale populatiei pediatrice si neonatale indica o incidenta a sangerarilor intre 2.2-20% (22, 23).

**Factorii de risc.** Informatiile obtinute din investigatiile mari, prospective, observationale, la copii si adulti au relevat ca factorii de risc pentru HDS sau UGS la pacientii medicali si chirurgicali din TI sunt: coagulopatia (definita prin scaderea trombocitelor sub 50.000 /mm<sup>3</sup>, o valoare a INR-International Normalized Ratio-mai mare de 1,5 sau un timp partial de tromboplastina cel putin dublu fata de valoarea de control), insuficienta respiratorie necesitand ventilatie mecanica pentru cel putin 48 de ore sau valori crescute ale creatininei. Alt factor de risc in cazul copiilor este reprezentat de Pediatric Risk of Mortality Score > 10 (19). Un numar de alti factori a fost asociat cu hemoragia evidenta clinic, in studii izolate: internare prelungita in terapie intensiva, hemoragii oculte, administrarea unor doze mari de corticoizi la adulti, stare de soc prelungit, interventie chirurgicala de durata, trauma la copii etc; nu este evident insa daca acestia constituie factori predictivi independenti pentru hemoragiile majore. Numarul de factori de risc asociati este considerat direct proportional cu incidenta hemoragiilor majore.

**Concluzii.** *Incidenta HDS si a UGS este mica la pacientii critici, internati in serviciile de terapie intensiva si foarte mica la pacientii chirurgicali, fara factori de risc asociati.*

In ultimii ani se constata o tendinta descrescatoare a acestei incidente, pe fondul cresterii calitatii ingrijirilor medicale.

### **Profilaxia farmacologica a HDS si UGS: incidenta, eficienta, efecte secundare**

Utilizarea profilaxiei farmacologice a HDS/UGS a devenit aproape universala in anii '80 -'90, constituind un fel de „standard de practica” acceptat ca atare de lumea medicala, fara a exista studii sau metaanalize importante care sa confirme eficienta acestora. In acest sens, un studiu (14) important a fost publicat de Cook in 1994 in *New England Journal of Medicine*, rezultatele sale, surprinzatoare si pe alocuri socante, fiind de natura sa zdruncine 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 pana la 900 de pacienti; aparitia HDS este asociata cu o crestere considerabila a mortalitatii (48,5% versus 9,5%), dar fara ca aceasta sa poata fi atribuita exclusiv HDS. Principalele concluzii ale studiului au fost: incidenta foarte scazuta a HDS la pacientii critici si eficienta limitata a mijloacelor profilactice. Un alt studiu (12) 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: mijloacele farmacologice utilizate (ranitidina si sucralfatul) nu au influentat semnificativ incidenta HDS comparativ cu grupul placebo; alimentatia enterala nu influenteaza incidenta HDS la pacientul critic. Cook, autorul primului studiu din 1994 citat anterior, revine in 1998 cu un nou studiu (24) 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). Este de remarcat ca pacientii inclusi in acest studiu au avut un grad de severitate crescut, toti necesitand ventilatie mecanica. Principalele rezultate: 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 este pentru ranitidina 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) la care s-a considerat din start ca se impune profilaxia farmacologica.

Nu exista date consistente in ceea ce priveste influenta profilaxiei farmacologice asupra incidentei mortalitatii sau a altor indicatori majori de prognostic. Cel mai mare studiu (24) controlat randomizat pana in prezent, nu a putut demonstra o diferenta semnificativa in ceea ce priveste mortalitatea la pacientii carora li s-a administrat ranitidina si cei carora li s-a administrat sucralfat, in ciuda unei frecvente mai reduse a HDS clinic-importanta in cazul ranitidinei. Intr-o meta-analiza (25) din 1991 (Tryba), sucralfatul s-a asociat cu o rata a mortalitatii mai scazuta fata de antagonistii H<sub>2</sub> sau antiacidele. Nu au fost gasite diferente semnificative ale ratei mortalitatii intre diversii agenti farmacologici in meta-analiza din 1991 a lui Cook et al (26). Spre deosebire de meta-analiza din 1991, alte doua meta-analize (27, 28) efectuate de Cook et al. (1994 si 1996) au asociat sucralfatul cu o rata mai scazuta de mortalitate decat antiacizii.

Tinand astfel cont de acumularea de evidente in ceea ce priveste incidenta scazuta a HDS/UGS, in multe centre s-a constatat ulterior o scadere a utilizarii profilaxiei farmacologice, asa cum evidentiaza un studiu (29) efectuat intre 1993 - 1996 intr-un centru universitar in care profilaxia a scazut de la 71% in 1993 la 25% in 1996. Cu toate acestea intr-un alt intr-un studiu prospectiv publicat in anul 2000 de catre Pimentel, in care au fost analizati peste 7000 de pacienti critici, rata administrarii medicatiei profilactice cu ranitidina sau sucralfat a fost de 59,9-71% (16).

Dupa cum se observa, in studiile citate anterior s-a analizat eficienta a doua grupe de medicamente in profilaxia HDS/UGS: antagonisti ai receptorilor H<sub>2</sub> si sucralfatul, fara includerea inhibitorilor de pompa de protoni (IPP) aparuti mai recent in terapeutica. Desi studii ample, randomizate, multicentrice asupra IPP lipsesc, o serie de studii mai mici, dar metodologic foarte bine realizate, confirma cel putin noninferioritatea, daca nu frecvent noi avantaje ale acestei categorii. Printre aceste avantaje ale IPP trebuie mentionate: 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<sub>2</sub>); mai putine interactiuni medicamentoase si in general mai putine efecte adverse; rezultate clinice cel putin egale; un bun raport cost-eficienta; singura categorie recomandata in ghidurile de terapie a HDS (non-variceale) (30-33). Trebuie precizat faptul ca utilizarea IPP pentru profilaxia HDS si a UGS nu face parte din indicatiile oficiale ale acestei categorii de medicamente. Pe de alta parte, incepand cu luna mai a anului 2009, esomeprazolul a fost licentiat ca fiind primul IPP recomandat in Europa, pentru profilaxia

resangerarilor ce pot sa apara dupa tratamentul endoscopic al sangerarile active din ulcerul gastric sau duodenal (34).

### *Efecte adverse*

Majoritatea efectelor adverse atribuabile antiacizilor, inhibitorilor H2 si sucralfatului sunt putin grave si apar la mai putin de 1% din pacienti. Frecventa cu care apar efectele adverse poate creste atunci cand exista alte afectiuni asociate. Desi prezentarea extensiva a profilului farmacologic al medicamentelor nu face parte din obiectivele prezentelor recomandari, vom face totusi o trecere rapida in revista a principalelor efecte edverse, insistand pe faptul ca pentru o informare corecta este necesara consultarea prospectelor produselor.

Sucralfatul poate cauza cresteri ale concentratiei aluminiului seric la pacientii adulti sau copii cu insuficienta renala cronica sau la varstnici. Antiacizii continatori de aluminiu si sucralfatul pot da constipatie iar antiacidele continatoare de magneziu – diaree. Sucralfatul si antiacizi pot obstrua sondele de nutritie enterala.

Exista potentiale interactiuni intre produsii de nutritie enterala si medicatia profilactica administrata enteral ce pot cauza ocluzia tuburilor de administrare a nutritiei sau scadea eficienta medicatiei (de ex. prin prevenirea efectelor locale ale sucralfatului sau interferente cu absorbtia altor medicamente). Cand se alege nutritia enterala intermitenta, interactiunile pot fi reduce la minim prin administrarea hranei si a medicamentelor la intervale diferite de timp. Cand nutritia enterala este administrata continuu, ea trebuie intrerupta in momentul administrarii medicamentelor. Sonda de alimentatie trebuie clatita cu apa inainte de a administra medicatia si dupa ce aceasta a fost administrata, pentru a asigura patenta sa. Probabil ca oprirea alimentatiei administrate postpiloric (jejunal) in cazul tratamentului cu sucralfat nu este necesara, deoarece sucralfatul se ataseaza de mucoasa gastrica. S-a sugerat ca sucralfatul ar putea contribui la formarea de bezoari la nivel esofagian si gastro-intestinal, mai ales daca este administrat in paralel cu nutritia enterala la pacientii cu tulburari de motilitate. De asemenea, au fost raportate complicatii precum ocluzie intestinala si perforatie in cazul pacientilor pediatrici. Bezoarii, hipermagnezemia si perforatiile intestinale au fost sesizate in cazul folosirii antiacizilor lichizi la nou-nascuti si prematuri. Din acest motiv, sucralfatul si antiacizii ar trebui folositi cu precautie mai ales la prematuri (35, 36, 37).

Efectele adverse ale inhibitorilor H2 includ hepatita, citopenia si toxicitatea cardiovasculara si a sistemului nervos central, dar cu o frecventa si severitate scazute. Lipsa studiilor la populatia pediatrica exclude o evaluare

exacta a frecvenței apariției efectelor secundare. Există posibilitatea ca pacienții pediatrici să fie mai susceptibili decât adulții la câteva din efectele adverse (de exemplu, trombocitopenia asociată cu cimetidina). Cimetidina poate crește creatinina serică, fără a avea efect asupra ratei filtrării glomerulare prin competiție pentru secreția tubulară a rinichilor. Trombocitopenia asociată administrării de antagoniști ai receptorilor de H<sub>2</sub> este un subiect controversat. Factorii independenți de risc asociați cu trombocitopenia includ: sepsisul, sângerările sau transfuziile de sânge și un scor APACHE II de > 15. Cele mai multe studii au sugerat că dezvoltarea trombocitopeniei la pacienții critici este mai degrabă multifactorială și că probabilitatea ca blocanții H<sub>2</sub> să cauzeze trombocitopenie este relativ mică (38).

Antagoniștii H<sub>2</sub> și inhibitorii pompei de protoni au potențial de interacțiuni medicamentoase sau cu alimentația. Deși unele interacțiuni, mediate prin efecte asupra citocromului P-450 din ficat pot fi îngrijorătoare (de exemplu, warfarina, ketoconazolul, fenitoina, teofilina), puține sunt clinic importante, dacă pacientul este monitorizat adecvat. Sucralfatul și antiacizii pot afecta absorbția de medicamente. Biodisponibilitatea chinolonelor este redusă substanțial de către sucralfat chiar și atunci când cele două medicamente se administrează la distanța de două sau mai multe ore. Chiar dacă majoritatea problemelor pot fi evitate prin separarea administrării de sucralfat sau antiacizi de administrarea substanțelor cu potențial de interacțiune, această practică nu se întâlnește decât rareori. Medicamente cu potențial de interacțiune ar trebui administrate cu una sau două ore înainte de administrarea dozei de sucralfat.

Inhibitorii pompei de protoni au puține efecte secundare clinic importante. De menționat sunt toxicități ușoare la nivel gastroduodenal sau nervos central, un posibil risc crescut de infecție cu *Clostridium difficile* și apariția așa numitei "dependente de IPP", care apare după administrare îndelungată și care este determinată de modificări complexe hormonale intestinale și de creșterea (reactivă) importantă a suprafeței parietale gastrice (39).

**Pneumonia nosocomială asociată profilaxiei ulcerului de stress** este îndelung dezbătută. Pe lângă morbiditate și probleme de ordin economic, rata mortalității datorate pneumoniei poate atinge 70%. Colonizarea gastrică a fost constant observată la pacienții cu conținut stomacal alcalinizat. Totuși, o corelație pozitivă între pH-ul gastric crescut și colonizarea bacteriană nu dovedește existența unei relații liniare între medicamentele supresoare ale secreției acide și pneumonie.

Mai multe studii prospective au evaluat apariția pneumoniei la pacienții critici ce au primit profilaxie împotriva ulcerului de stress și a hemoragiei di-

gestive superioare. O analiza multivariata a identificat traheostomia, inser-tiile multiple de linii venoase centrale, reintubarea si utilizarea antiacidelor ca factori de risc independenti pentru aparitia VAP. Datele rezultate din studii si metaanalize sunt contradictorii in ceea ce priveste rolul diverselor categorii de medicamente in aparitia pneumoniei nosocomiale. O meta-analiza a unor studii randomizate controlate a evaluat diferentele dintre frecventa pneumoniei la pacientii ce au primit profilaxie impotriva ulcerului de stress (sucralfat sau ranitidina) si cei ce au primit placebo. Aceasta a descoperit o rata semnificativ mai mare la cei tratati cu ranitidina decat la cei tratati cu sucralfat (24). O meta-analiza efectuata de Cook et al. in 1994 a implicat 6 investigatii si a descoperit ca pacientii tratati cu sucralfat au avut o rata mai scazuta a pneumoniei decat pacientii carora le-a fost administrat un anti-acid sau un inhibitor al receptorilor H2 (27). In celelalte doua meta-analize ale lui Cook et al. nu au fost descoperite diferente semnificative intre variantele de tratament (28, 40). Marea majoritate a studiilor care au investigat o posibila legatura intre pneumonie si profilaxia ulcerului de stress s-au efectuat la adulti. In cele cateva studii ce au inclus pacienti pediatrici ce au primit profilaxie impotriva ulcerului de stress, nu a fost urmarita si aparitia pneumoniei.

Cateva studii recente arata rezultate ingrijoratoare in ceea ce priveste rolul IPP in aparitia pneumoniei. Astfel, un studiu publicat in 2007 arata ca utilizarea IPP determina o crestere semnificativa a incidentei pneumoniei comunitare (pe cand antagonistii H2 nu), iar un studiu publicat in 2009 raporteaza o crestere cu 30 % a pneumoniei nosocomiale datorita IPP (41, 42).

**Concluzii.** *Aparitia HDS la pacientii critici este asociata cu o crestere semnificativa a mortalitatii (fara a se putea considera ca aceasta crestere a mortalitatii este atribuabila HDS).*

Utilizarea mijloacelor farmacologice de profilaxie a HDS/UGS se face in general in exces, fara utilizarea de criterii si standarde clare, atat in serviciile de terapie intensiva cat si in alte specialitati.

Mijloacele farmacologice de profilaxie a HDS/UGS pot 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, necesitant un NNT relativ mare (45-92); efectul profilactic este mai evident la pacientii cu factori de risc prezenti.

## Recomandari

La ora actuala, pe plan mondial, exista putine ghiduri care sa standardizeze atitudinea in acest domeniu. In acest sens la redactarea acestor recomandari vom utiliza ca baza de referinta Ghidurile ASHP (American Society of Health SNVSstem Pharmacists) de prevenire a ulcerului de stress la pacientul critic (6), Ghidurile ASHP de prevenire a ulcerului de stress in perioada postoperatorie (7), Ghidurile de prevenire a HDS/UGS in sepsis sever si soc septic elaborate in cadrul Surviving Sepsis Campaign 2008 (8), atat pentru pacientul adult cat si pentru cel pediatric.

### V.1. Recomandari de prevenire a ulcerului de stress si HDS la pacientul critic

#### V.1.1. Utilizarea profilaxiei farmacologice a HDS/UGS la pacientii critici (internati in sectiile de terapie intensiva)

*Recomandari pentru pacientii adulti:* Avand in vedere rezultatele in contradictoriu a diferitelor meta-analize, 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 (tabel 1) iar alegerea unuia dintre agenti (antagonistii receptorilor  $H_2$ , sucralfatul si antiacidele) ca si profilaxie ar trebui facuta pe baza unor ghiduri locale, ale institutiei respective. Aceasta alegere trebuie sa tina cont de calea de administrare (de ex. functionalitatea tractului gastro-intestinal), efectele adverse si costurile totale (*Nivel de evidenta = D*). Datele insuficiente privind misoprostolul si inhibitorii pompei de protoni, nu permit formularea unor recomandari privind acesti agenti.

Tabel 1. Indicatiile administrarii profilaxiei in functie de factorii de risc asociati (ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer prophylaxis) (6)

Factori de risc asociati	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: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sepsis</li> <li>▪ stationare TI &gt; 1 saptamana</li> <li>▪ sangerare oculta &gt; 6 zile</li> <li>▪ corticoterapie (HHC &gt; 250mg/zi)</li> </ul>	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
---	---

**Recomandari in pediatrie si la categorii speciale de pacienti:** Lipsa unor trialuri comparative la copii si la categoriile speciale de pacienti (de exemplu: arsi, traumatizati, cu interventii neurochirurgicale, afectiuni neurologice sau transplantati) privind actiunea acestor agenti (antagonistii receptorilor H<sub>2</sub>, sucralfatul si antiacidele), exclude formularea de recomandari definitive. Alegerea agentului farmacologic utilizat trebuie facuta conform cu specificul institutiei respective si in functie de calea de administrare (functionalitatea tractului gastro-intestinal), efectele adverse si costurile totale. Factorii de risc asociati HDS la pacientul pediatric includ insuficienta respiratorie, coagulopatiile si Pediatric Risk of Mortality Score > 10.

#### V.1.2. Medicatie recomandata pentru profilaxie

*Recomandarile ASHP pentru adulti, copii si categorii speciale sunt similare. Pentru profilaxia HDS/UGS se recomanda trei categorii de medicamente:*

- antagonisti ai receptorilor H<sub>2</sub>;
- sucralfat;
- IPP

*Tabel 2. Indicatiile tipului de profilaxie in functie de factorul de risc asociat (ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer prophylaxis) (6)*

Factori de risc	Grad de evidenta/profilaxie administrata
Populatia generala a sectiei de TI (medicinala, chirurgicala)	A/antiH <sub>2</sub> , antiacide B/sucralfat
Trauma cerebrala (CGS<10 sau incapacitate de a executa comenzi)	B/antiH <sub>2</sub> D/antiacide, sucralfat
Arsuri >35% din BSA	B/antiacide D/antiH <sub>2</sub> , sucralfat
Hepatectomie partiala	C/antiH <sub>2</sub> D/antiacide, sucralfat
Transplant hepatic, renal	D/antiH <sub>2</sub> , antiacide, sucralfat
Trauma multipla sau Injury Severity Score >16	D/antiH <sub>2</sub> , antiacide, sucralfat
Traumatisme vertebrale	D/antiH <sub>2</sub> , antiacide, sucralfat

Insuficienta hepatica	D/antiH <sub>2</sub> , antiacide, sucralfat
Istoric de ulcer gastric sau sangerare in ultimul an	D/antiH <sub>2</sub> , antiacide, sucralfat
Prezenta a cel putin doua dintre urmatoarele: sepsis, stationare pe TI >7 zile, sangerare oculta sau evidenta clinic mai mult de 6 zile, corticoterapie in doza >250 mg HHC sau echivalentul	D/antiH <sub>2</sub> , antiacide, sucralfat

Nu a fost raportata o doza maxima bine documentata pentru fiecare medicament in parte, desi in studiile care au implicat determinarea pH-ului de multe ori s-a stabilit o limita superioara arbitrara. Studii farmacocinetice au sugerat o eliminare mai rapida a antagonistilor receptorilor H<sub>2</sub> si un volum de distributie mai mare la copii decat la adulti, iar dozele de medicament ar trebui administrate prin infuzie continua sau la intervale mai mici de timp decat la adulti. Dozele de antagonisti ai receptorilor H<sub>2</sub> sunt de multe ori reduse (sau intervalul intre administrari crescut) in cazul pacientilor cu disfunctie renala, datorita faptului ca aceste medicamente au o rata de eliminarii mai lenta si un timp de injumatatire mai lung in cazul acestor pacienti. Nu se cunoaste daca dozele sau intervalele de administrare a antagonistilor H<sub>2</sub> trebuiesc ajustate la pacientii cu disfunctie hepatica severa sau alte boli care ar putea modifica proprietatile farmacocinetice ale acestor agenti. Nu exista ghiduri de dozaj adaptate pentru copiii cu disfunctie renala. Monitorizarea pH-ului gastric poate ajuta la dezvoltarea regimului de dozare, in special la pacientii cu disfunctie renala sau la sugarii prematuri. In ceea ce priveste pacientii aflati in program de dializa, este recomandata administrarea medicamentelor dupa sedinta de dializa pentru a evita eliminarea rapida a lor in timpul procedurii. Nu au fost identificate dovezi care sa sustina eficienta superioara a terapiei combinate in comparatie cu cea simpla in ceea ce priveste profilaxia initiala, insa s-a constatat ca riscul potentialelor efecte adverse creste in cazul terapiei combinate. Prin urmare, terapia combinata nu este recomandata pentru profilaxia initiala.

Tabel 3. Posologie in profilaxia HDS/UGS la adulti (ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer prophylaxis) (6)

Medicament	Funcția renală normală	Afectare renală
Cimetidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 300mg x 4/zi (po, ng, iv)</li> <li>▪ 50 mg/h pev</li> </ul>	ClCr <30ml/min <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 300mg x 2/zi</li> <li>▪ 25mg/h</li> </ul>
Famotidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20mg x 2/zi (po, ng, iv)</li> <li>▪ 1,5 mg/h pev</li> </ul>	ClCr <30ml/min <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20mg x 2/zi (po, ng, iv)</li> <li>▪ 0,85mg/h pev</li> </ul>
Ranitidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 150mg x 2/zi (po, ng)</li> <li>▪ 50mg la 6-8h iv</li> <li>▪ 6,25mg/h pev</li> </ul>	ClCr <50ml/min <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 150mg x 1-2/zi (po, ng)</li> <li>▪ 50mg la 12-24h iv</li> <li>▪ 2-4mg/h pev</li> </ul>
Omeprazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 40mg incarcare, apoi 20-40mg/zi</li> </ul>	nu este necesara ajustarea dozei
Esomeprazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 40mg/zi, dz unica (po, ng, iv)</li> </ul>	nu este necesara ajustarea dozei
Sucralfat	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1g x 4/zi (po, ng)</li> </ul>	nu este necesara ajustarea dozei

ng = sonda nazogastrică; po = per os; iv = intravenos; pev = perfuzie continuă endovenoasă;  
ClCr = clerență creatinina

Tabel 4. Posologie in profilaxia HDS/UGS la copii (ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer prophylaxis) (6)

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

### V.1.3 Monitorizare

*Recomandari (adulti si pediatrie).* Este recomandat ca toti pacientii care primesc medicatie pentru profilaxia ulcerului de stress, sa fie monitorizati in ceea ce priveste hemoragia si efectele adverse ale medicatiei. In ciuda lipsei de date care sa sustina acest lucru, monitorizarea pH-ului in cazul antiacidelor poate fi utila (valoare tinta  $>3.5 - 4$ ). O astfel de monitorizare poate fi de folos si pentru antagonistii receptorilor H<sub>2</sub>, atunci cand doza standard nu este corespunzatoare (in cazul disfunctiei renale, al unei doze crescute datorita esecului terapeutic, la pacientii pediatrici) (*Nivel de evidenta = D*).

### V.1.4 Alternative de profilaxie

*Recomandari (adulti si pediatrie):* Este prematura recomandarea utilizarii unor terapii noi (de exemplu, scavenger-ii de radicali liberi), in locul agentilor conventionali pentru profilaxia ulcerului indus de stress, desi un numar limitat de studii au avut rezultate promitatoare in privinta acestora (*Nivel de evidenta = D*).

### V.1.5 Prevenirea recurentelor

*Recomandari (adulti si copii).* Lipsa unor trialuri impiedica formularea unor recomandari definitive pentru prevenirea hemoragiei recurente dupa un episod de sangerare indusa de stress la nivelul tractului GI, desi pot fi luate in cosiderare cresterea dozei agentului profilactic utilizat, adaugarea altuia suplimentar sau inlocuirea lui totala cu un altul diferit. Esomepromazolul este singurul medicament IPP omologat in Europa pentru profilaxia recurentelor (*Grad de evidenta = D*).

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

La baza acestor recomandari stau ghidurile ASHP din 2004 care evalueaza utilitatea metodelor de profilaxie in perioada postoperatorie utilizand criteriile si ghidurile aceleiasi institutii publicate in 1999, destinate pacientilor critici (7).

Exista posibilitatea ca pacientii internati in alte sectii decat terapie intensiva sa prezinte coagulopatie sau alte afectiuni indentificate ca factori de risc pentru hemoragie (de exemplu, transplant). Exista un singur studiu ce s-a adresat profilaxiei ulcerului de stress in afara sectiei de TI (43). Sangerarea a fost mai putin frecventa in cazul profilaxiei cu antiacide, decat in cazul placebo, dar s-a urmarit ca si factor obiectiv final scaderea Hb, indiferent de prezenta necesitatii transfuziei. Frecventa tuturor tipurilor de sangerare (de exemplu, evidenta clinic, importanta clinic) a fost semnificativ mai mica

in cazul profilaxiei doar daca au existat doi sau mai multi factori de risc asociati inainte de initierea profilaxiei. Sondajele efectuate arata ca tratamentul profilactic al ulcerului de stress, odata initiat, deseori este continuat si dincolo de perioada de risc crescut. Sangerarea datorata acestuia poate surveni si in afara sectiei de TI, dar frecventa acesteia este foarte scazuta si nu exista dovezi ca utilizarea agentilor profilactici ar aduce vreun beneficiu acestor pacienti.

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 (se adauga un singur factor de risc: creatinina crescuta peste valorile normale), dar acestia de obicei intra in categoria pacientilor critici ce necesita admisie in terapie intensiva.

*Recomandare adulti:* Profilaxia ulcerului indus de stres nu este recomandabila pacientilor adulti internati in afara sectiei de TI (*Nivel de evidenta = B pentru pacientii medicali si chirurgicali care prezinta mai putin de 2 factori de risc pentru hemoragia clinic-semnificativa; Nivel de evidenta = D pentru pacientii cu 2 sau mai multi factori de risc*).

*Recomandari pediatrice.* Profilaxia ulcerului indus de stres nu este recomandata pacientilor medicali si chirurgicali sau categoriilor speciale (de exemplu, transplant) in afara sectiei de TI, daca sunt prezenti mai putin de 2 factori de risc pentru hemoragie (*Nivel de evidenta = D*). Datele stiintifice sunt insuficiente pentru a permite elaborarea recomandarilor in ceea ce priveste profilaxia la copiii cu mai mult de 2 factori de risc prezenti. Daca se administreaza profilaxie, atunci aceasta ar trebui intrerupta odata cu rezolvarea factorilor de risc. (*Nivel de evidenta = D*)

### **V.3. Ghiduri de prevenire a HDS/UGS in sepsis sever si soc septic (International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008) (8)**

*Recomandare:* se recomanda profilaxia ulcerului de stress si a HDS cu antagonisti ai receptorilor H2 (*recomandare 1A*) sau IPP (*recomandare 1B*). Beneficiul prevenirii HDS/UGS trebuie cantarit impotriva riscului de aparitie al pneumoniei asociate ventilatiei mecanice, asociate cresterii pH-ului gastric. Nu exista grad de recomandare pentru pacientul pediatric.

## 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. Sloan JM, Correa P, Lindeman J, et al. The stomach: part I. Acute haemorrhagic gastritis and acute infective gastritis; gastritis caused by physical agents and corrosives; uraemic gastritis. In: Whitehead R, ed. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. New York: Churchill Livingstone; 1995; 461-85.
3. Menguy R, Desbaillets L, Masters YF. Mechanism of stress ulcer: influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. *Gastroenterology*. 1974; 66:46-55.
4. Ellison RT, Perez-Perez G, Welsh CH, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients: role of *Helicobacter pylori*. *Crit Care Med*. 1996; 24:1974-81
5. Van der Voort PH, van der Hulst RW, Zandstra DF, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in stress-induced gastric mucosal injury. *Intensive Care Med*. 2001; 27:68-73.
6. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis American Society of Health-SNVSystem Pharmacists, Inc. *Am J Health-SNVSt Pharm* 1999; 56:347-79
7. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period Prophylaxis, American Society of Health-SNVSystem Pharmacists, Inc. Volume 61(6), 2004, 588-596
8. 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
9. Sandesc D, Ghiduri de profilaxie a hemoragiei digestive superioare (HDS) si a ulcerului de stress la pacientul critic; Actualitati in anestezie, terapie intensiva si medicina de urgenta 2008, Editura Mirton; 326-333
10. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
11. 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.
12. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel R, Touchette M, Zarowitz B, Hadzjiahic 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.
13. Shuman R, Schuster D, Zuckerman G. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: a reappraisal. *Ann Int Med* 1987;106:562-7
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Schilling D, Haisch G, Sloot N, et al. Low seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with stress ulcer bleeding. *Intensive Care Med*. 2000; 26:1832-6.
18. Stchepinsky OA, Theodose YV, Huisman JP, et al. Prevention of gastrointestinal bleeding after a cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66:296-7. Letter.
19. Cook D, Heyland D, Griffith L, et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999; 27:2812-7.
20. Robertson MS, Cade JF, Clancy RL. *Helicobacter pylori* infection in intensive care: increased prevalence and a new nosocomial infection. *Crit Care Med*. 1999; 27:1276-80.
21. Devlin JW, Claire KS, Dulchavsky SA, et al. Impact of trauma stress ulcer prophylaxis guidelines on drug cost and frequency of major gastrointestinal bleeding. *Pharmacotherapy*. 1999; 19:452-60.
22. Kuusela AL, Maki M, Ruuska T, et al. Stress-induced gastric findings in critically ill newborn infants: frequency and risk factors. *Intensive Care Med*. 2000; 26:1501-6.
23. Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care* 2002; 17:240-5.
24. Cook 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.
25. Tryba M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(suppl 2): S44-55.
26. Cook DJ, Witt LG, Cook RJ et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 91:519-27.
27. Cook DJ, Reeve BK, Scholes LC. Histamine-2-receptor antagonists and antacids in the critically ill population: stress ulceration versus nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994; 15:437-42.
28. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discor-

- dant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308-14.
29. Foxworth JP. Stress Ulcer Prophylaxis in Intensive Care Patients: An Evidence-Practice Mismatch? *Critical Care Quarterly* 2000; 22(4):39-46.
  30. 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.
  31. 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): 1202-1210.
  32. 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: 760-765.
  33. Barkun A, Bardou M, Marshall JK, et al. Consensus Recommendations for Managing Patients with Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann of Int Med* 2003; 139 (10): 843-857
  34. Nexium.net. Retrieved March 2008.
  35. Tryba M, Kurz-Muller K, Donner B. Plasma aluminum concentrations in long-term mechanically ventilated patients receiving stress ulcer prophylaxis with sucralfate. *Crit Care Med* 1994; 22:1769-73
  36. Baines PB, Ratcliffe J, Petros A. Aluminum concentrations in critically ill children with renal impairment. *Crit Care Med* 1995; 23:1931.
  37. Beckwith MC, Barton RG, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hosp Pharm* 1997; 32:57-64.
  38. Dal Negro R. Pharmacokinetic drug interactions with anti-ulcer drugs. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:135-50.
  39. Pittet D. Predicting nosocomial pneumonia in the ICU an ongoing challenge. *Intensive Care Med* 1996; 22:1139-40.
  40. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, et al. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. *Chest* 1991; 100:7-13.
  41. Gulmeg SE, Holm E, Frederiksen H, et al. Use of PPIs and the Risk of Community Acquired Pneumonia. A population – based case control study. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167(9): 950-955.
  42. Herzig S, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid – Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital Acquired Pneumonia. *JAMA* 2009; 301 (20):2120-2128.
  43. Estruch R, Pedrol E, Castells A, et al. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding with magaldrate in patients admitted to a general hospital ward. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:819-26.

