

KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

GIT

Lenka Součková

Agenda



- Dysfunkce horní části GIT u kriticky nemocných
- Krvácení do GIT
- Stresové ulcerace
- Infekce *Clostridium difficile*

Dysfunkce horní části GIT u kriticky nemocných

Dysfunkce horní části GIT u kriticky nemocných

- MODS
- poprvé popsán 1977 – Dr. Eiseman
 - ▣ Fatální průběh nekontrolovatelné infekce
 - ▣ Autodestruktivní zánětlivá odpověď organismu – iniciovaná infekcí ale i neinfekčním inzultem
- 1991 – konference ACCP/SCCM – MODS definováno
- **GIT** – klíčový orgán v rozvoji a progresi komplexní šokové reakce organismu vedoucí k MODS

GIT

- Velmi komplexní orgán
- Fyziologicky zodpovědný za mnoho složitých procesů:
 - ▣ Digesce a absorpce nutrientů a vody
 - ▣ Bariérová fce vůči intraluminárním mikrobům
 - ▣ Endokrinní koordinaci trávení
 - ▣ Další tělesné pochody

Akutní gastrointestinální dysfunkce (AGI)

- Malfuknce GIT u kriticky nemocných způsobená jejich akutním onemocněním
- Řada symptomů:
 - ▣ Zvracení, regurgitace, velké reziduální objemy žaludku, poruchy motility, integrita střeva, krvácení, syndrom abdominální hypertenze...
- U 60% pacientů na ICU se vyvine alespoň jeden symptom AGI
- AGI – nezávislý prediktor vyšší mortality

Dysfunkce HČTT

- 2 klinické aspekty u kriticky nemocných:
 - ▣ Slizniční ischemie při šokovém stavu – riziko rozvoje **stresových ulcerací**
 - ▣ Komplexní porucha hybnosti jícnu a žaludku – intolerance gastrické enterální nutrice, gastroezofageální reflux s rizikem refluxní ezofagitidy, nozokomiální pneumonie

Krvácení do GIT

Zdroje krvácení do horní části GIT – 90% akutních krvácení

- Žaludeční vřed
- Duodenální vřed
- Varixy jícnu a žaludku
- Mallory - W . syndrom
- Eroze
- Difusní krvácení
- Nádory
- Jiné

Zdroje krvácení do dolní části GIT – 10% akutních krvácení

- Divertikly
- Střevní záněty
- Nádory
- Angiodysplasie
- Polypy

Mortalita

- Mortalita nemocných s krvácejícím vředem žaludku a duodena se od roku 1945 i přes výrazný pokrok v terapii nezměnila v důsledku:
 - celkového stárnutí populace
 - vyššího počtu přidružených onemocnění

Morbidity/Mortality

- Cook a spol. provedli multicentrickou prospektivní studii (n=2252) hodnotící rizikové faktory významného krvácení
- Mortalita pacientů s významným krvácením GIT
 - ▣ 48.5% s významným krvácením
 - ▣ 9.1% bez významného krvácení



Guidelines

- American Society Health-system Pharmacy
- ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis



Klíčová TROJKA doporučení - The Big 3

1. Koagulopatie

- Trombocyty $<50,000\text{mm}^3$
- $\text{INR} > 1.5$
- $\text{aPTT} > 2$

2. Umělá plicní ventilace

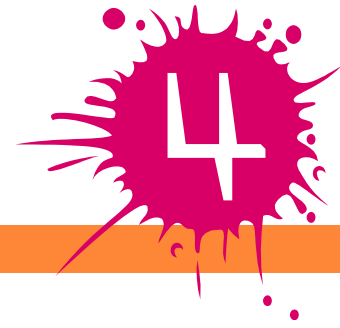
- Více jak 24 hod

3. Nedávný GI vřed/krvácení

- Během posledních 12 měsíců od přijetí



Klíčové doporučení – The Little 4



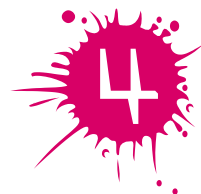
- 2 nebo více následujících faktorů:
 1. Sepse
 2. ICU > 1 týden
 3. Okulní krvácení během 6ti dnů
 4. Vysokodávkované kortikoidy
 - 250mg Hydrokortison
 - 50mg Metylprednison
- Tyto faktory nejsou jednoznačně přispívající ke vzniku krvácení, ale v některých studiích uvedeny jako významné.

Guideline - souhrn



□ Velká 3

1. Koagulopatie
2. Umělá plicní ventilace
3. GI krvácení během 12 měsíců



□ Malá 4 (2 a více)

1. Sepse
2. ICU > 1 týden
3. Okultní krvácení během 6 dnů
4. Vysokodávková terapie kortikosteroidy

Projevy akutního krvácení do GIT

- Epigastrická bolest
- Synkopa, slabost
- Stenokardie
- Hematemesa
- Melena
- Enterorrhagie
- Hematochezie

Alarmující příznaky



- Tachykardie s frekvencí více než 100/min
- Systolický tlak pod 90 mm Hg
- Chladná akra končetin
- Synkopa

Klasifikace ztrát krevního objemu

	1.třída	2.třída	3.třída	4. třída
Objem krve/ml	do 750	750 - 1000	1500 – 2000	2000 a více
TF	do 100	nad 100	nad 120	nad 140
TK	Normální	Normální	pod 90	pod 90
Dech – frekv.	Normální zvýšená	Snížená	Snížená	Snížená

Vyšetřovací metody při akutním krvácení do GIT

- Endoskopické vyšetření /gastroskopie, kolonoskopie, enteroskopie/
- Angiografie / velmi zřídka/
- Peroperační endoskopie /velmi zřídka/
- Peroperační revise

Urgentní endoskopie je metodou první volby akutního krvácení do GIT

- snižuje počet laparotomií
- snižuje počet krevních převodů
- snižuje procento rekurrence krvácení
- v celkovém důsledku výrazně snižuje mortalitu

Časný terapeutický zásah

- Pokud je pacient oběhově nestabilní neváháme a postupujeme podle tzv. pravidla **ABC /airway, breathing, circulation/**
- Pacienti s mentální deteriorací v důsledku oběhových ztrát jsou nejvíce ohroženi aspirací – proto neváháme s intubací.

Časný terapeutický zásah

- Poté zavádíme žilní přístup – nejlépe dva žilní vstupy na horních končetinách.
- V případě náhrady objemu krevních ztrát se řídíme pravidlem „tři za jednoho“ tj. nahradíme jeden mililitr krevní ztráty třemi mililitry volumexpanderu. Takto postupujeme do doby kdy můžeme podat krev.

Která vyšetření udělat při vstupu?



- Odběr krve ke stanovení krevní skupiny, hematologie, biochemie
- EKG – k vyloučení arytmií či akutní ischemie
- RTG plic – k vyloučení aspirační pneumonie.

Která vyšetření udělat při vstupu?

- Krevní obraz - nejčastějším projevem krevní ztráty je leukocytosa!!!
- Krevní obraz z těchto důvodů by měl být odebírán opakovaně
- Jaterní testy /mohou odhalit postižení jater/.
- Koagulační vyšetření - /QT, aPTT/
- Urea, kreatinin, iontogram
- Při delší době od krevní ztráty stoupá hladina urey, kreatinin je normální

Jaké léky podat při krvácení do GIT?

- Při podezření na nonvarikozní krvácení do horní části GIT je doporučeno podat **80 mg omeprazolu i.v.** a pokračovat v infuzní terapii v dávce **8 mg/ hod po dalších 72 hodin.**
- Riziko recidivy krvácení bylo po této terapii nižší, bohužel z analýzy Cochrane se zdá že na mortalitu tento postup nemá vliv

Jaké léky podat při krvácení do GIT?

- Při podezření na varikózní krvácení do GIT je dle Cochrane collaboration doporučeno podávat **širokospektrá antibiotika**.
- Tento postup snižuje riziko infekčních komplikací a celkovou mortalitu.
- Dále je vhodné podat **somatostatin/250 mikrogramů i.v.** a poté 5 dní
- Efektivita tohoto postupu je stejná jako při podání **terlipresinu**, byl prokázán pouze nižší výskyt nežádoucích vedlejších účinků.

Jaké léky a v jaké dávce?

□ IV Léky

- Pantoprazol 40 mg (Q12-24h)
- Omeprazol 40mg (Q24h)
- Ranitidine 50mg (Q8h)

□ Léky p.o.

- Omeprazol 40mg (Q24h)
- Ranitidine 150mg (Q12h)
- Sucralfate 1-2 g (Q6h)

Délka terapie

- ASHP guidelines velmi různé v řadě studií
- Patofyziologové považují délku terapie 2-3 dny za dostatečnou
- Klinikové pokračují v terapii až do vymizení rizikových faktorů

Negativní dopady léčby inhibitory stresové ulcerace

- ▣ Nozokomiální pneumonie (VAP)¹
- ▣ C Difficile²
- ▣ Osteoporóza & Zlomeniny krčku kyčle^{3,4}

1. Herzig HJ et al, JAMA 2009;301(20):2120-2128

2. Dial, S, Delaney, AC, Barkun AN, et al. JAMA 2005;294(3):2989-2995

3. Yang et al. JAMA 2006;296(24):2947-2953

4. Targownik, LE et al. CMAJ 2008;179(4):319-326

VAP

- prospektivní (n=63 878) farmakoepidemiologická klinická studie
 - ▣ vyloučení JIP pacienti
- Léčba PPIs spojená s významným 30% nárůstem vzniku VAP
- Při léčbě H2-antihistaminiky nebyl výskyt VAP statisticky

Table 4. Rates of Hospital-Acquired Pneumonia According to Type of Acid-Suppressive Medication

	Acid-Suppressive Medication	No Acid-Suppressive Medication	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Proton-Pump Inhibitors^a				
Total admissions, No.	25 374	30 956	56 330	56 330
Hospital-acquired pneumonia, No. (%)	1340 (5.3)	610 (2.0)	2.8 (2.5-3.1)	1.3 (1.1-1.4) ^b
Histamine₂ Receptor Antagonists^c				
Total admissions, No.	5686	30 956	36 642	36 642
Hospital-acquired pneumonia, No. (%)	176 (3.1)	610 (2.0)	1.6 (1.3-1.9)	1.2 (0.98-1.4) ^b

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

^aPatients prescribed histamine₂ receptor antagonists were excluded from this analysis.

^bAdjusted for all variables listed in Table 1, plus admission day of the week, using a multivariable generalized estimating equation (GEE) to take into account dependency of the data due to repeated admissions.

^cPatients prescribed proton-pump inhibitors were excluded from this analysis.

C Difficile

- Case- control studie z UK ukazuje rostoucí riziko spojené s terapií snížení acidity žaludečního pH

Table 4. Comparison of Community-Acquired Matched Cases and Controls—Medication Variables

Variable	No. (%)		Crude Rate Ratio (95% CI)	Adjusted Rate Ratio (95% CI)*
	Nonhospitalized Incident Cases	Nonhospitalized Age- and Practice-Matched Controls		
No. of patients	1233	12 330		
Medications received in the 90 d prior, %				
Antibiotics	456 (37)	1649 (13)	3.9 (3.4-4.4)	3.1 (2.7-3.6)
Proton pump inhibitors	280 (23)	1038 (8)	3.3 (2.9-3.9)	2.9 (2.4-3.4)
H ₂ receptor antagonists	83 (8)	367 (4)	2.4 (1.9-3.1)	2.0 (1.6-2.7)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	467 (38)	3043 (24)	1.9 (1.8-2.4)	1.3 (1.2-1.5)
Aspirin	245 (20)	2148 (17)	1.2 (1.0-1.4)	1.0 (0.9-1.2)

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Adjusted for all variables in Table 2 plus use of medications listed in this table in the past 90 d.

Dial, S, Delaney, AC, Barkun AN, et al. Use of gastric Acid-Suppressive Agents and the Risk of Community-Acquired Clostridium Difficile-Associated Disease. JAMA 2005;294(3):2989-2995

Osteoporóza & zlomeniny kyčlí

- Významný nárůst rizika zlomenin krčku při vysokodávkové terapii (>1.75 násobek dávky)
 - ▣ Yang et al. JAMA 2006;296(24):2947-2953
- Významný nárůst zlomenin krčku při užívání PPI do 5 let
 - ▣ PPI (n=15,792) – kontrola (n=47,289) studie
 - ▣ adjusted OR 1.62, 95% CI 1.02–2.58, p = 0.04
 - ▣ Targownik, LE et. al CMAJ 2008;179(4):319-326

Výstupy do praxe

- **Indikace léčby PPI**

- Big 3

- Little 4

- Mortalita stresového vředu – okolo 50%

- **Přerušení terapie, pokud není indikována**

- Snížení rizika NÚ pro pacienty

- Snížení nákladů

Stresové ulcerace

Stresová vředová choroba

- akutní krvácení ze slizničních defektů v HČTT u kriticky nemocného pacienta
- častá
- 1.5 – 8.5% GI krvácení u všech pacientů na JIP
- 15% -25% JIP pacientů nemá profylaxi

- 75% JIP pacientů – mukózní abnormality <72hod (vícečetné popáleniny/trauma hlavy)

- Vřed:
Léze slizniční membrány doprovázená edemem a nekrózou okolní tkáně

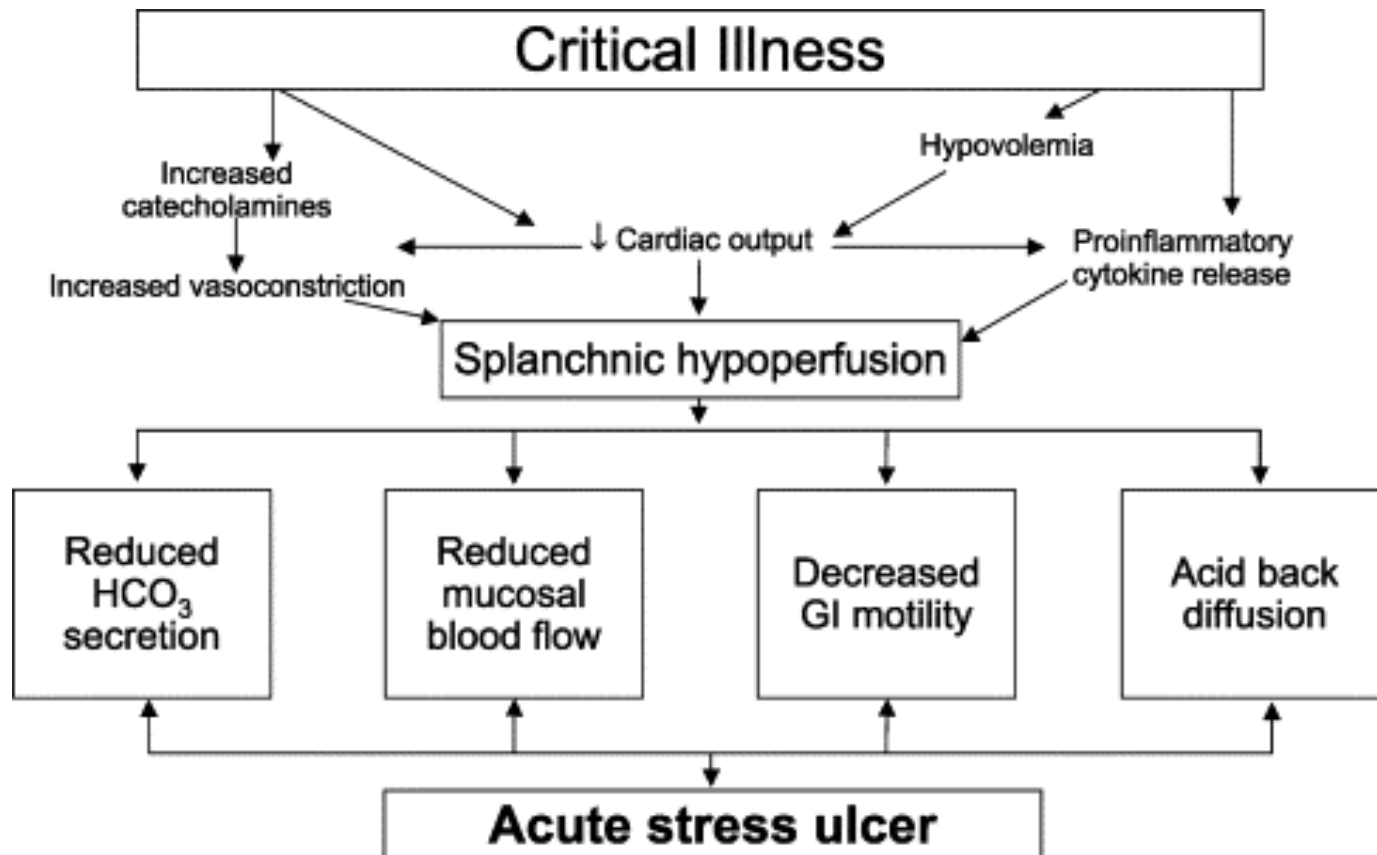
- Lokace:
Stresový vřed - Fundus (Proximal)
Peptidický vřed - antrum (Distal) / proximal duodenum

Klinický projev:

Asymptomatický – akutní krvácení závislé na hloubce vředu

Patofyziologie

- Nerovnováha: mukózní ochrana vs žaludeční pH
- Více faktorů:



Patofyziologie stresových vředů

- Etiologie je komplexní
 - ▣ Zvýšené žaludeční pH
 - ▣ Ischemie
 - ▣ Snížená produkce mukózy
- Obvykle se projeví do 24-48 hod od traumatu/stresu
- Žaludeční pH je faktor a marker nikoli hlavní příčinou stresového vředu

Epidemiologie

- Do roku 1970 výskyt stresového vředu častý (>30% JIP pacientů)
- Dnes méně jak 5% JIP pacientů mají stresový vřed s makroskopickým krvácením

1. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis, AJHP 1999;56(4) 347-379
2. Del Valle, J. Chapter 287 - Peptic Ulcer Disease and Related Disorders , Harrison's Principles of Internal Medicine - 17th Ed. (2008).

Klinická manifestace

- Rozsah závisí na hloubce a závažnosti vředu:
 - Povrchní : Asymptomatický
 - Hluboký: krvácení (Hemateméza /Meléna)



Rizikovní pacienti

- Intubovaní pacienti >48hrs OR 15.6 (3) Cook. DJ et al '94
- Koagulopatie OR 4.3

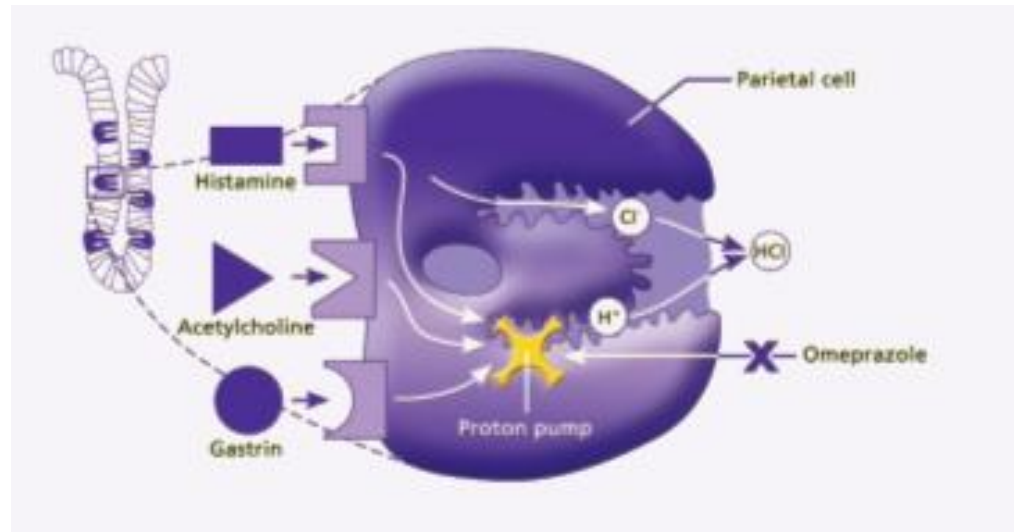
- Další rizikové faktory:
 - ŠOK - jakýkoli !
 - Sepsa
 - Jaterní a ledvinné selhání
 - Mnohočetné trauma
 - Popáleniny >35% povrchu těla
 - Glukokortikoidy

- Intolerance enterální nutrice

Farmakologická profylaxe

1. Inhibice sekrece a vzniku HCl

- H₂ antihistaminika (Ranitidin)
- Inhibitory protonové pumpy (Omeprazol)



2) Neutralizace HCl

Antacida – bikarbonát sodný

Farmakologická profylaxe

3) Ochrana žaludeční mukózy

Sukralfát - polysacharid + Aluminium hydroxid



4) Analogy prostaglandinu

Misoprostol – inhibuje parietální buňky a produkci cAMP, snižuje sekreci žaludeční kyseliny

Meta-analýza: Critical Care Medicine

březen 2013

- cíl:

‘Determine *efficacy and safety* of proton pump inhibitors verses H₂ receptor antagonists for the prevention of upper GI bleeding in ICU’

- Metodologie:

Search strategy –

MEDLINE (1948-March 2012)

EMBASE (1980-March 2012)

ACPJC (1991-March 2012)

Cochrane (central) database

CINHAL.

Two researchers independently
extracted data

- Veškeré spory řešeny diskusí nebo konsensem

Kritéria

- Typy studií:
 - Randomised Control Trials (RCTs)

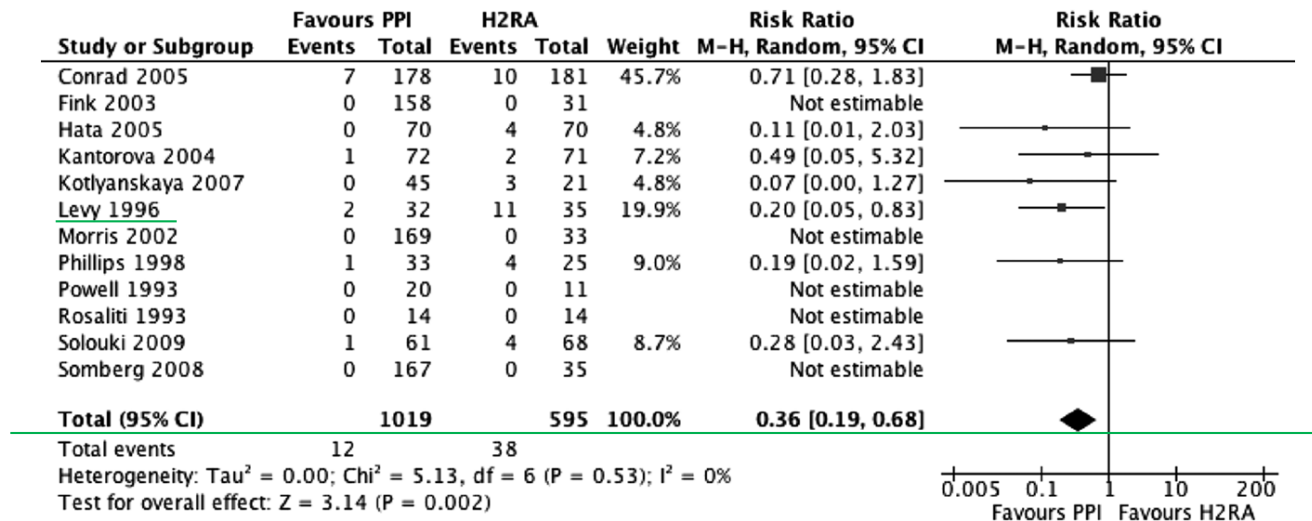
- Populace:
 - ICU Adults (Medical and Surgical included)

- Intervence :
 - Control= H₂ antihistaminika=PPIs
 - para-enteral/enteral
 - bez ohledu na dávku, frekvenci a trvání

Results – Primary Outcomes

Primary objectives:

1) Clinically important bleeding (12 Trials n=1614)

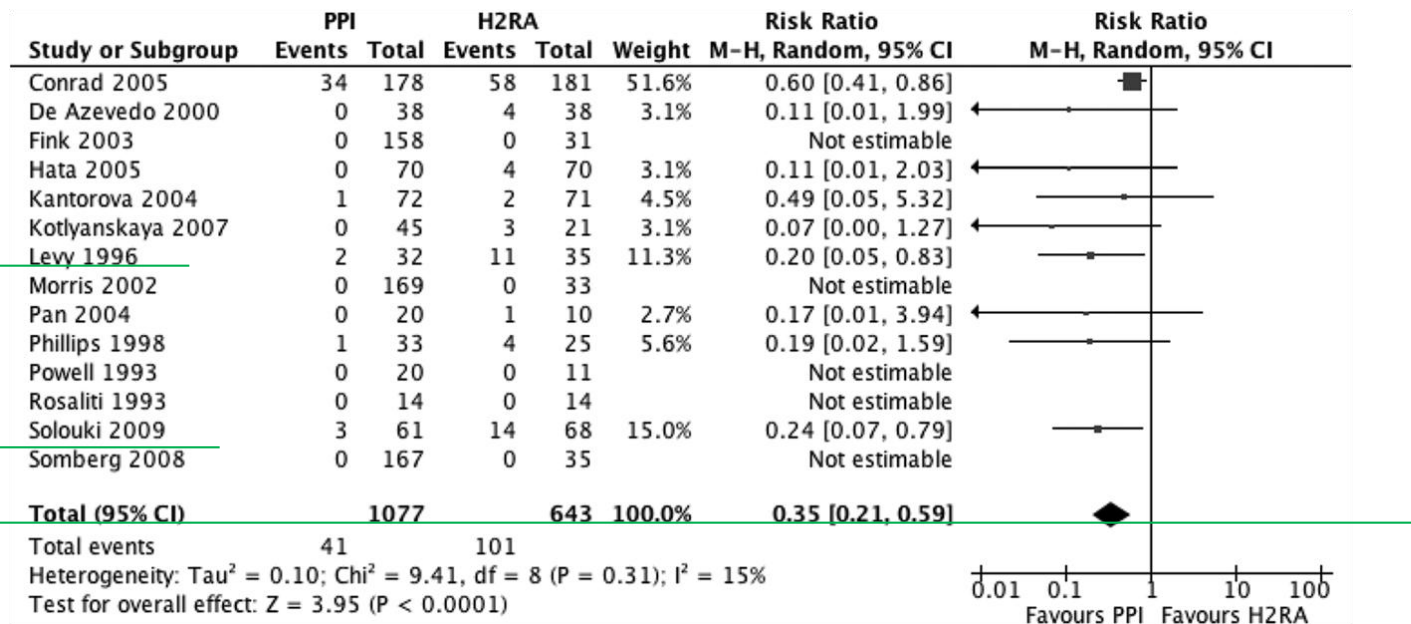


Significantly lower RR with PPIs vs H₂RA:

(RR 0.36 95% CI 0.19-0.68 p=0.002)

Results – Primary outcomes

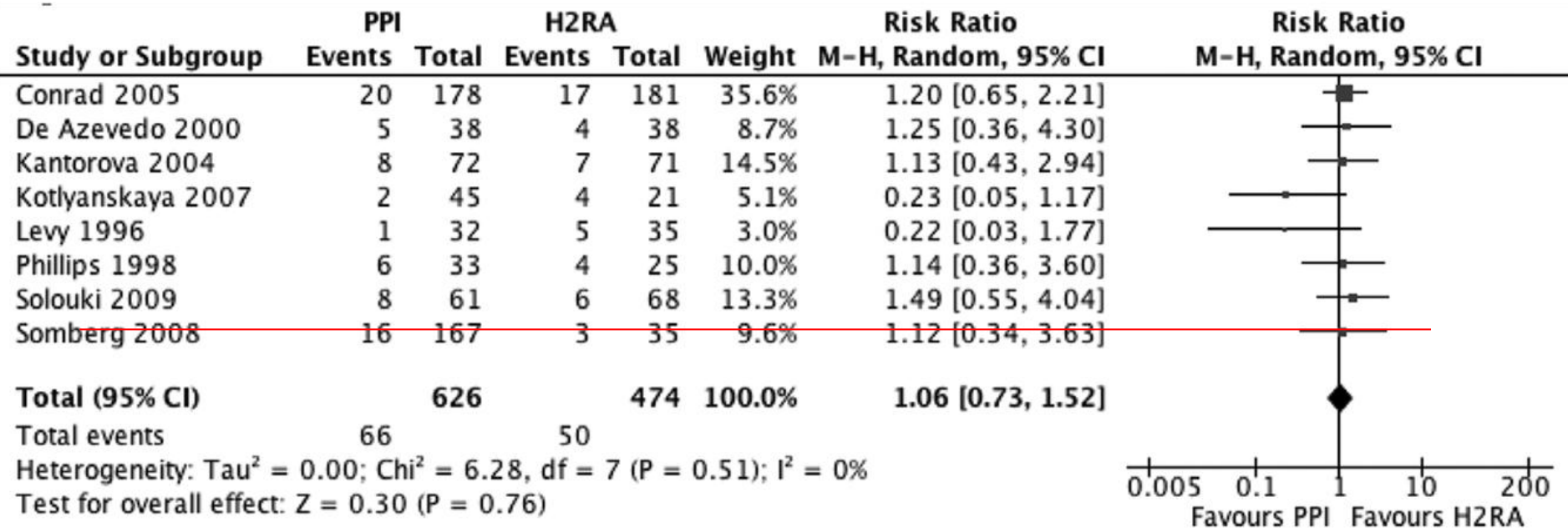
2) Overt Bleeding (14 Trials n= 1720)



Significantly lower RR with PPIs vs H₂RA:
 (RR 0.35; 95%CI 0.21-0.59 p<0.0001)

Results – Secondary outcomes

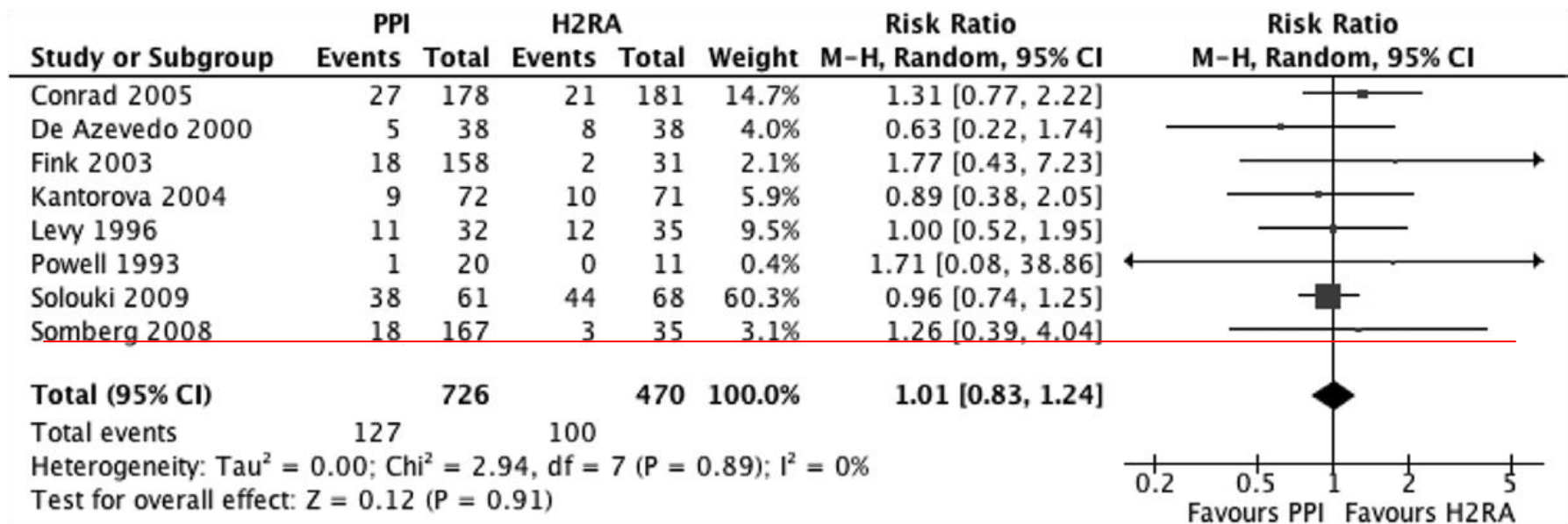
□ 1) Nosocomial Pneumonia (8 Trials, n= 1 100)



No significant difference: RR 1.06 95% CI (0.73-1.52)
 p=0.76

Results – Secondary outcomes

2) Mortality (8 Trials n= 1196)

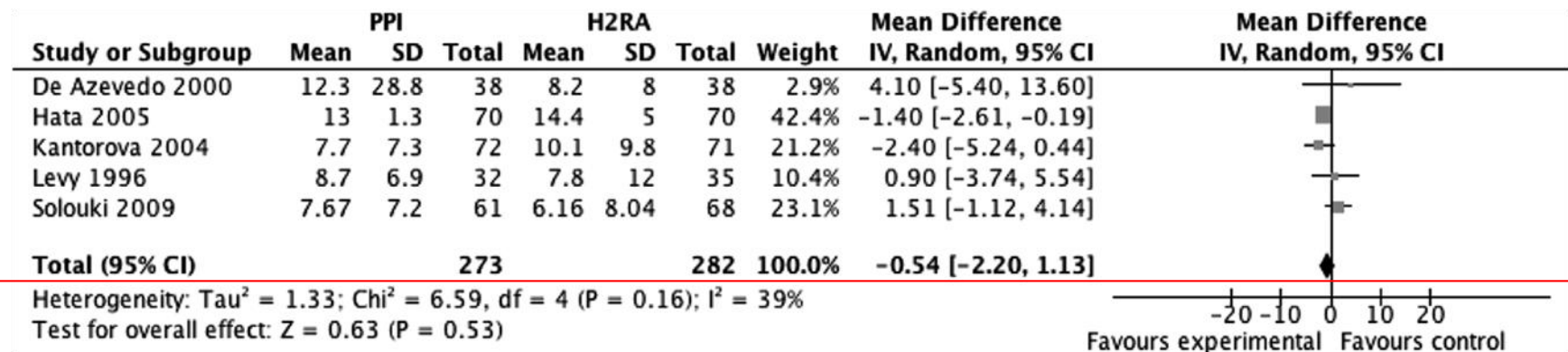


No significant difference: RR 1.01 95% CI (0.83-1.24)

p=0.91

Results – Secondary outcomes

3) ICU Length of stay (5 Trials n=555)



No significant difference :CI (-2.20-1.13) p=53

4) *Clostridium difficile* infection

No trials reported on *C. Difficile* infection

Findings

‘Significantly ↓ risk of both **1^o** outcomes with PPIs

- Clinically important GI bleeding – RR 0.36 (0.19-0.68)
- Overt UGI bleeding – RR 0.35 (0.21-0.59)

‘No significant ↓ risk of **2^o** outcomes with PPIs vs H₂RA’

Nosocomial pneumonia – RR 1.06 (0.73-1.52)

ICU mortality – RR 1.01 (0.83-1.24)

ICU length of stay – RR 0.54 (-2.20-1.13)

Infekce *Clostridium difficile*

C. difficile: Microbiologie

53

- ▶ Gram+ bacillus (rods) vytvářenící spóry
- ▶ Obligatně anaerobní
- ▶ Součát GI Flóry u
 - 1-3% of zdravých dospělých
 - 70% dětí do 12 měsíců
- ▶ Některé kmeny produkují toxiny A & B
- ▶ Toxin produkující kmen zapříčiňuje infekci *C. diff* (CDI)
- ▶ CDI závažnost
 - ▶ mírná, střední, závažná až fatální

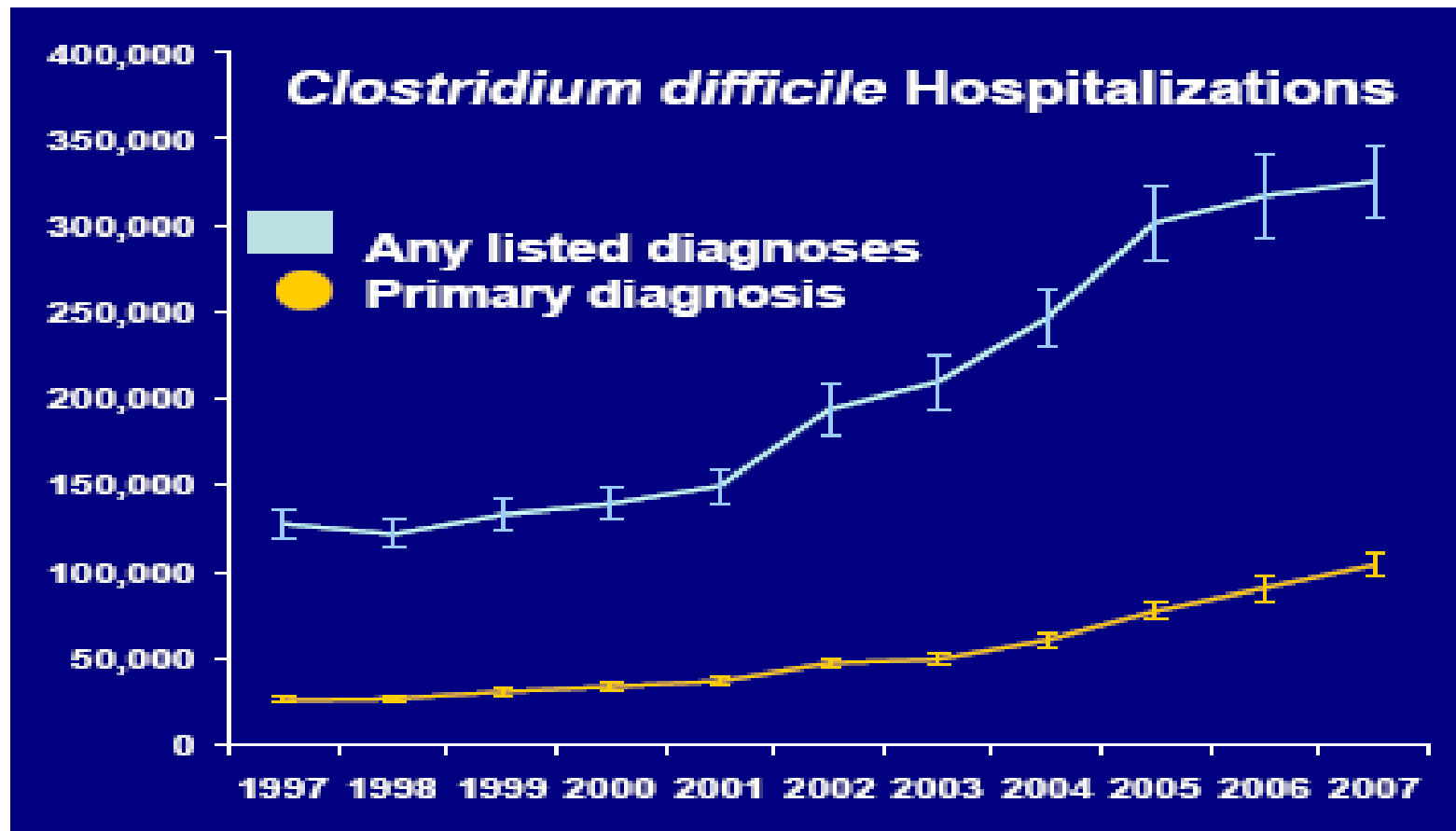


CDI

- Častá příčina průjmu spojeného s podáváním nozokomiálních ATB
- Nejčastější infekční příčina akutního průjmu u LDN nemocných
- Jediný nozokomiální organismus, který je anaerobní a vytváří spóry (přežívající > 5 měsíců, komplikované zničit)
- Patogenní zejména z důvodu vytváření spór
- Infekční dávka < 10 spór

CDI: Dopad

55



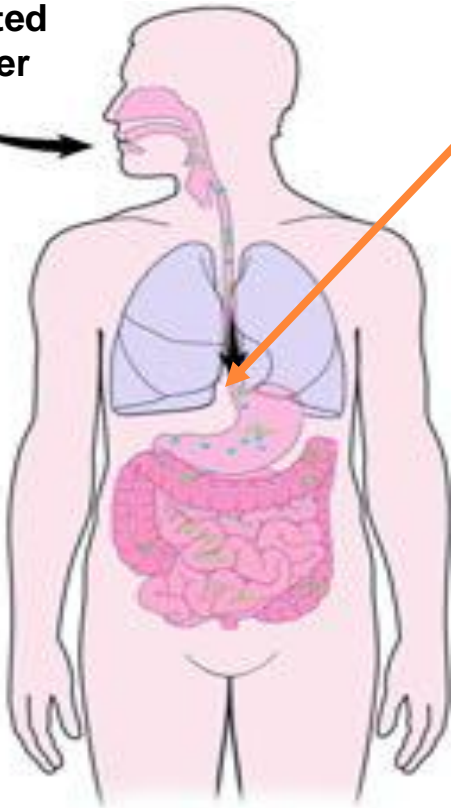
C. difficile: přenos

- Fekálně orální cestou:
 - ▣ Kontaminace zdravotnickými pracovníky
 - ▣ Kontaminované povrchy
- Pacienti
 - ▣ LDN
 - ▣ kolonizovaní
 - ▣ infekční

CDI: Pathogenesis

57

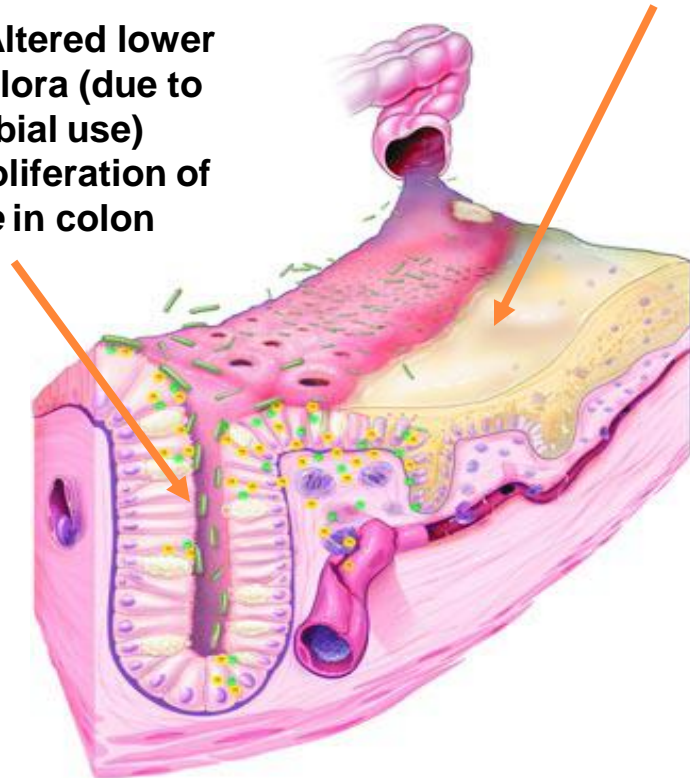
Step 1-
Ingestion
of spores
transmitted
from other
patients



Step 2- Germination
into growing
(vegetative) form

**Step 3 - Altered lower
intestine flora (due to
antimicrobial use)
allows proliferation of
C. difficile in colon**

**Step 4 . Toxin B & A
production leads to colon
damage +/- pseudomembrane**



CDI: Pathogenesis

58

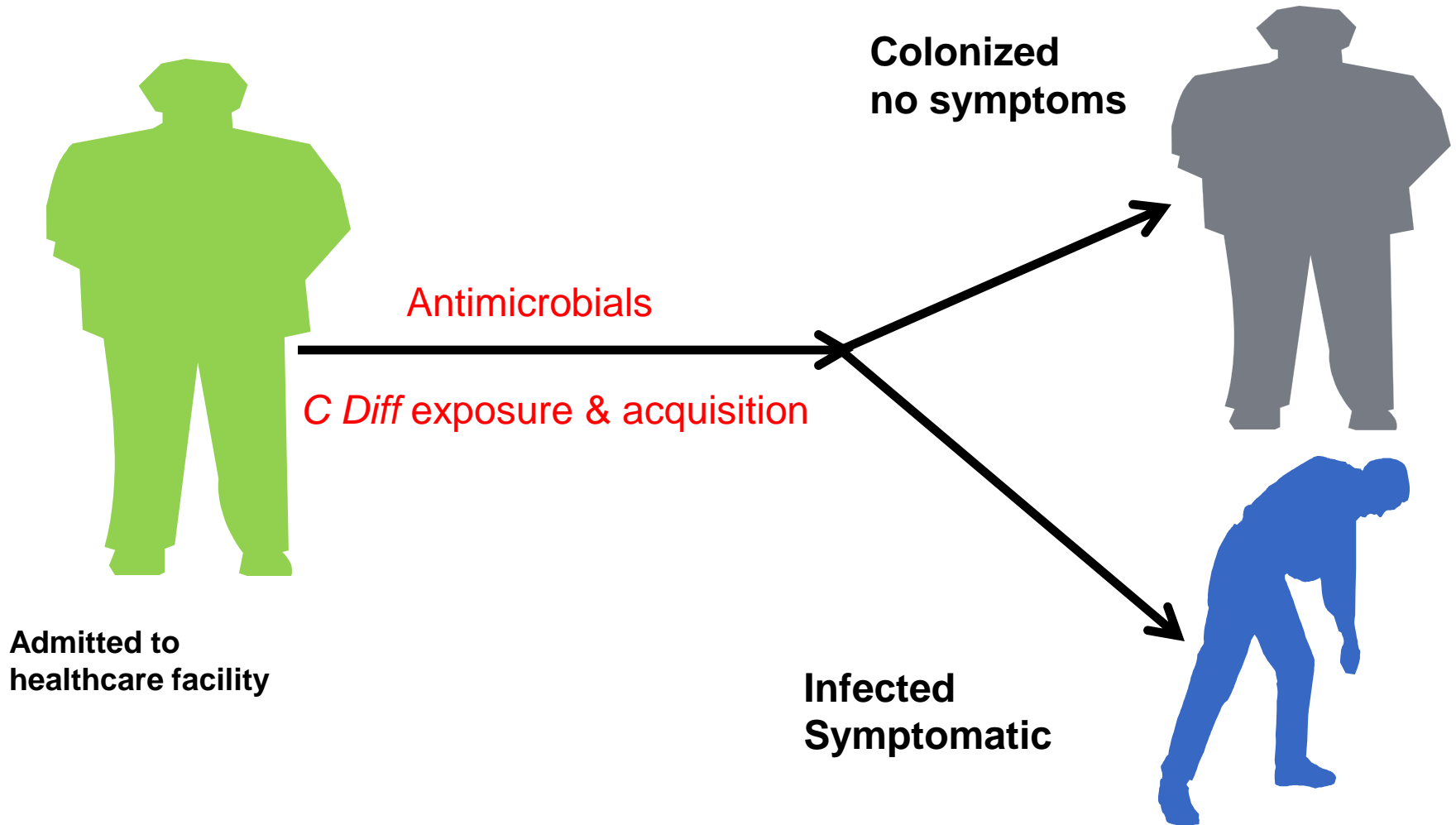
Pseudomembranous Ulcerative Colitis



C. difficile
overgrowth

CDI Pathogenesis

59



Rizikové faktory CDI

- Vystavení ATB (předchozí 2-3 měsíce)
- Pobyť v nemocnici (předchozí 2-3 měsíce)
- Infekce toxickými kmeny *C. difficile*
- Věk > 64 let
- Podcenění nemoci
- imunosuprese & HIV
- Chemoterapie (imunosuprese & ATB)
- Výživa NGS a operace GIT
- Zvýšené pH žaludku

Predispozice ATB k CDI

61

Časté	Méně časté	Vzácně
Clindamycin Ampicillin Amoxicillin Cephalosporins Fluoroquinolons	Sulfa Macrolides Carbapenems Other penicillins	Aminoglycosides Rifampin Tetracycline Chloramphicol

- Symptomatictí pacienti s CDI:
 - 96% užívali ATB během 14 dní před přijetím
 - 100% užívali ATB v předchozích 3 měsících
- 20% hospitalizovaných pacientů jsou kolonizovány s *C. diff*

Symptomy CDI

- 3-5 řídkých stolic/den
- Teplota
- Nástup po/během podání ATB
- Laboratorní diagnostika



Farmakoterapie

- Přerušení ATB terapie vyvolávající CDI
- Vancomycin 125/250 mg á 6 hod for 7-10 d - NGS
- Metronidazole 500 mg á 6-8 hod for 7-10d – i.v.
- Kombinace obou ATB, příp. vancomycin 0,5-1 g á 12hod i.v.
- Poslední zprávy – rezistence CD na metronidazol

Resources

64

SHEA/IDSA Compendium of Recommendations

SUPPLEMENT ARTICLE: SHEA/IDSA PRACTICE RECOMMENDATION

Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections in Acute Care Hospitals

SHEA-IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Prevention of *Clostridium difficile* Infection (CDI) Massachusetts CDI Prevention
Collaborative
Carolyn Gould, MD MSCR
L. Cliff McDonald, MD

SHEA HAI training program, May 2011