



EDITORIAL

Preventing stress ulcer bleeding



Paul J. Young^{1,2,3,4*}, Deborah J. Cook^{5,6} and Adam M. Deane^{4,7}

© 2024 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

Предотвращение кровотечений из стрессовых язв

Перевод Запорожец Ю.И.



ВВЕДЕНИЕ

Эрозии слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, или стрессовые язвы, - распространенное осложнение критических состояний [1]. Общий уход и лечение патологий, приведших к развитию критического состояния, -краеугольные камни интенсивной терапии, способные минимизировать риск развития кровотечения при формировании стрессовых язв. Профилактика стрессовых язв проводится как для предотвращения их образования, так и определенных последствий [2]: беспокойства пациента и его семьи [3], необходимости проведения инструментальных исследований (например, эндоскопии), лечебных манипуляций (к примеру, переливания крови), а также развития ассоциированных заболеваний и летального исхода. Фатальные осложнения, непосредственно связанные с кровотечением из стрессовых язв, встречаются редко; существуют достоверные данные [4] об эффективности ингибиторов протонной помпы в отношении снижения числа как клинически значимых [3, 5], так и значимых для пациента [3] случаев кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в то время как влияние профилактики стрессовых язв на летальность ставится под сомнение.

НАЗНАЧАЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)-основа профилактики образования стрессовых язв [2]. Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов используются реже и являются менее эффективными [2], нежели ингибиторы протонной помпы [6]. Наиболее хорошо себя показавший в данной ситуации препарат группы антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов-ранитидин-более не применяется (прим. пер.: в связи с выявлением превышения допустимого уровня примеси нитрозодиметиламина, являющегося канцерогеном, препарат был снят с производства в России в соответствии с информационным письмом Росздравнадзора от 29.03.2021).

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ



Профилактика стрессовых язв включена в документы, регламентирующие порядок госпитализации в отделения интенсивной терапии, чек-листы [7] и клинические рекомендации [8, 9]. Во многих случаях подход к профилактике стрессовых язв носит универсальный характер. Тем не менее, существует и другой подход - более индивидуализированный, учитывающий как ранее существующий, так и появляющийся в динамике риск возникновения кровотечений в сравнении с преимуществами профилактики каждый день с учётом имеющихся данных и существующих пробелов в знаниях [4]. В то время как определение пациентов с повышенным риском возникновения стрессовых язв не представляет сложности [10, 11], целенаправленный подход, основанный на оценке существующего риска не учитывает, что желудочно-кишечные кровотечения в условиях отделения интенсивной терапии чаще выявляются среди пациентов без предшествующих факторов риска [3].

Другая проблема данного подхода состоит в невозможности спрогнозировать тяжесть возможных эпизодов кровотечения. Лечение явного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта сводится к назначению ингибиторов протонной помпы и применению иных методов (к примеру, циркуляторной поддержки и эндоскопии), снижая таким образом интенсивность кровотечения, которое, в ином случае, может привести к летальному исходу.

Несмотря на то, что стрессовые язвы чаще всего приводят к небольшим кровотечениям (например, кратковременному появлению рвоты «кофейной гущей»), они также могут привести к жизнеугрожающему желудочно-кишечному кровотечению [4]. Иногда такие жизнеугрожающие и клинически важные кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта ставят врачей в затруднительное положение (например, при наличии у пациента венозной тромбэмболии и иных состояний, требующих применения антикоагулянтной терапии).



ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Влияние энтерального питания на риск возникновения кровотечений досконально не известно [4, 12]. Два современных исследования, в которых пациенты получали энтеральное питание, ингибиторы протонной помпы существенно снизили количество случаев возникновения кровотечений [3, 5]. В дополнительном исследовании SUP-ICU, посвященном профилактике стрессовых язв в условиях отделения интенсивной терапии, выявлено отсутствие влияния применения пантопразола на 90-дневную смертность, в то время как получение пациентами энтерального питания оказало положительный эффект, выраженный снижением частоты желудочно-кишечных кровотечений и смертности, но при этом был отмечен рост частоты случаев пневмонии. Тем не менее, назначение пантопразола и получение энтерального питания могли сочетаться с повышением смертности от иных причин. Требуются дальнейшие исследования. Ни в одном крупном исследовании не проводилась тщательная оценка отмены мероприятий по профилактике образования стрессовых язв при переводе пациента на энтеральное питание. Таким образом, данных, обосновывающих возможность прекращения профилактики при получении энтерального питания, нет.

ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ

Данные проведенных исследований не предполагают постоянное проведение мероприятий по профилактике образования стрессовых язв без специальных показаний за пределами отделения интенсивной терапии. Крупное исследование показало увеличение риска возникновения пневмонии, сердечно-сосудистой патологии, повторной госпитализации и двухлетней смертности у таких пациентов [13]. Как и прочие назначения, мероприятия по профилактике должны оцениваться ежедневно, особенно при переводе пациента в другое отделение или его выписке из стационара.

Один из потенциальных подходов к профилактике стрессовых язв учитывает



пациентов, подходящих под критерии исследования REVISE (исследование, посвящённое профилактике образования стрессовых язв среди пациентов, находящихся на ИВЛ) [3] и/или SUP-ICU [5]. В совокупности данные пациенты представлены в недавнем мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований [4], подтвердившем влияние ингибиторов протонной помпы на выраженное снижение частоты возникновения серьёзных желудочно-кишечных кровотечений, но отсутствие при этом влияния на 90дневную смертность. Несмотря на то, что данный подход, заключающийся в широком применении профилактики стрессовых язв с целью предотвращения клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений, может быть обоснован, в последних руководствах, подготовленных до публикации исследования REVISE, также предложены и другие подходы [14].

Таблица 1. Критерии соответствия для исследований SUP-ICU и REVISE

Критерии включения пациентов в исследование SUP-ICU:
Все взрослые пациенты, госпитализированные в ОИТ в экстренном порядке при наличии одного и более факторов риска развития желудочно-кишечного кровотечения
Шок (потребность в применении вазопрессоров или инотропных препаратов, САД ниже 90 мм рт.ст., СДД ниже 70 мм рт.ст. или лактат 4 ммоль/л и выше
Острое поражение почек, необходимость ЗПТ
Нахождение на ИВЛ дольше 24 ч
Коагулопатия (уровень тромбоцитов ниже 50×10^9 л или МНО более 1,5 или ПТВ более 20 с), зарегистрированная в течение последних 24 часов)
Продолжающаяся терапия антикоагулянтами (за исключением профилактических доз)
Коагулопатия в анамнезе (уровень тромбоцитов ниже 50×10^9 л или МНО более 1,5 или ПТВ более 20 с в течение 6 мес., предшествующих госпитализации)
Хроническая патология печени в анамнезе (портальная гипертензия, цирроз, подтверждённый инструментально, печёночная энцефалопатия)
Критерии включения пациентов в исследование REVISE
Все взрослые пациенты, находящиеся на ИВЛ
Пациенты, предположительно остающиеся на ИВЛ в течение более чем одного календарного дня после рандомизации
Потенциальные противопоказания к профилактике стрессовых язв ИПП
Непереносимость ИПП в анамнезе
Снижение кислотности при активном ЖКК или высоком его риске (продолжающееся кровотечение, кровотечение из пептической язвы в течение предшествующих 8 недель, недавний эпизод тяжёлого эзофагита, пищевод Баррета, синдром Золлингера-Эллисона) (данные пациенты получают ИПП с терапевтической целью, а не с профилактической)
Препараты, взаимодействующие с ИПП (например, препараты ингибиторов ВИЧ-протеаз атазанавир или нелфинавир)



ИЗУЧЕНИЕ НЕОДНОРОДНОСТИ ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ

Исследования REVISE и SUP-ICU приводят как данные с высоким уровнем доказательности в отношении снижения частоты жизнеугрожающих и клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений, так и в отношении различий влияния ингибиторов протонной помпы на смертность в зависимости от тяжести течения основного заболевания [3-5]. Для пациентов, участвовавших в исследовании SUP-ICU, относительный риск 90-дневной смертности при приеме ИПП по сравнению с группой, получающей плацебо, составил 0,92 (95% ДИ, 0,78-1,09) и 1,13 (95% ДИ, 0,99-1,30) для подгрупп с более низкой и более высокой степенью тяжести заболевания соответственно ($P=0,05$) [5]. Однако для подгрупп с более низкой и более высокой степенью тяжести заболевания в исследовании REVISE коэффициенты риска 90-дневной смертности при приеме ИПП по сравнению с плацебо составили 0,85 (95% ДИ, 0,74-0,98) и 1,04 (95% ДИ, 0,89-1,20) соответственно ($P=0,27$) [3]. Таким образом, данные исследования SUP-ICU [5] в отношении эффекта терапии, наблюдаемого внутри подгрупп, указывают на то, что неоднородность воздействия ингибиторов протонной помпы на смертность в зависимости от тяжести основного заболевания в первую очередь обусловлена повышенной смертностью среди пациентов с более тяжёлым течением заболевания, в то время как исследование REVISE [5] предоставляет данные, указывающие на то, что воздействие терапии в первую очередь влияет на снижение смертности среди пациентов с более лёгким течением основного заболевания. Данные исследования должны рассматриваться в свете отмеченного положительного эффекта ингибиторов протонной помпы в отношении предотвращения желудочно-кишечных кровотечений среди пациентов с тяжёлым течением основного заболевания [3].

В исследовании PERTIC, сравнивающем ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, также рассматривается неоднородность эффекта терапии. В данном исследовании назначение



ингибиторов протонной помпы связывается с повышением смертности среди пациентов с тяжёлой патологией, однако механизм, образующий данную связь, сомнителен [6]. Дополнительные исследования могут выявить пациентов, для которых назначение ингибиторов протонной помпы может привести к повышению риска смертности. Применение автоматизированных моделей, способных выстраивать сложные нелинейные взаимодействия между исходными переменными и определять их влияние на результат в соответствии с данными рандомизированных исследований, таких как REVISE и SUP-ICU, может также проводить оценку индивидуального эффекта терапии [15]. Такая оценка могла бы позволить предварительно выявить пациентов, среди которых профилактика стрессовых язв с большей вероятностью предотвратит возможное желудочно-кишечное кровотечение и с меньшей - вызовет повышение риска летального исхода. Невероятные возможности в отношении индивидуализированного подхода к профилактике стрессовых язв, подкреплённые данными о возможном снижении риска развития кровотечения без повышения риска смертности, могут быть уже на горизонте.

Список литературы:

1. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Moller AD, Moller MH (2015) Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 41:833-845
2. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Moller AD, Moller MH, Collaborators S-I (2015) Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 59:576-585
3. Cook D, Deane A, Lauzier F, Zytaruk N, Guyatt G, Saunders L, Hardie M, Heels-Ansdell D, Alhazzani W, Marshall J, Muscedere J, Myburgh J, English S, Arabi YM, Ostermann M, Knowles S, Hammond N, Byrne KM, Chapman M, Venkatesh B, Young P, Rajbhandari D, Poole A, Al-Fares A, Reis G, Johnson D, Iqbal M, Hall R, Meade M, Hand L, Duan E, Clarke F, Dionne JC, Tsang JLY, Rochwerg B, Karachi T, Lamontagne F, D'Aragnon F, St Arnaud C, Reeve B, Geagea A, Niven D, Vazquez-Grande G, Zarychanski R, Ovakim D, Wood G, Burns KEA, Gof A, Wilcox ME, Henderson W, Forrest D, Fowler R, Adhikari



NKJ, Ball I, Mele T, Binnie A, Trop S, Mehta S, Morgan I, Loubani O, Vanstone M, Fiest K, Charbonney E, Cavayas YA, Archambault P, Rewa OG, Lau V, Kristof AS, Khwaja K, Williamson D, Kanji S, Sy E, Dennis B, Reynolds S, Marquis F, Lellouche F, Rahman A, Hosek P, Barletta JF, Cirrone R, Tutschka M, Xie F, Billot L, Thabane L, Finfer S, Investigators R (2024) Stress ulcer prophylaxis during invasive mechanical ventilation. *N Engl J Med* 391:9-20.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404245>

4. Wang Y, Parpia S, Ge L, Heels-Ansdell D, Lai H, Esfahani MA, Pan B, Alhazzani W, Schandelmaier S, Lauzier F, Arabi Y, Barletta J, Deane A, Finfer S, Williamson D, Kanji S, Moller MH, Perner A, Krag M, Young PJ, Dionne JC, Hammond N, Ye Z, Ibrahim Q, Cook D (2024) Proton-pump inhibitors to prevent gastrointestinal bleeding—an updated meta-analysis. *NEJM Evid* 2:8

5. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC, Keus F, Guttormsen AB, Bendel S, Borthwick M, Lange T, Rasmussen BS, Siegemund M, Bundgaard H, Elkmann T, Jensen JV, Nielsen RD, Liboriussen L, Bestle MH, Elkjaer JM, Palmqvist DF, Backlund M, Laake JH, Badstolokken PM, Gronlund J, Breum O, Walli A, Winding R, Iversen S, Jarnvig IL, White JO, Brand B, Madsen MB, Quist L, Thornberg KJ, Moller A, Wiis J, Granholm A, Anthon CT, Meyhof TS, Hjortrup PB, Aagaard SR, Andreasen JB, Sorensen CA, Haure P, Hauge J, Hollinger A, Scheuzger J, Tuchscherer D, Vuilliomenet T, Takala J, Jakob SM, Vang ML, Paelestik KB, Andersen KLD, van der Horst ICC, Dieperink W, Fjolner J, Kjer CKW, Solling C, Solling CG, Karttunen J, Morgan MPG, Sjobo B, Engstrom J, Agerholm-Larsen B, Moller MH (2018) Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 379:2199-2208

6. Investigators PEPTIC (2020) Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial. *JAMA* 323:616-626

7. Vincent JL (2005) Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med* 33:1225-1229

8. Ye Z, Reintam Blaser A, Lytvyn L, Wang Y, Guyatt GH, Mikita JS, Roberts J, Agoritsas T, Bertschy S, Boroli F, Camsooksai J, Du B, Heen AF, Lu J, Mella JM, Vandvik PO, Wise R, Zheng Y, Liu L, Siemieniuk RAC (2020) Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 368:l6722

9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Moller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M,



- Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47:1181-1247
10. Granholm A, Zeng L, Dionne JC, Perner A, Marker S, Krag M, MacLaren R, Ye Z, Moller MH, Alhazzani W, Group G (2019) Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45:1347-1359
11. Granholm A, Krag M, Marker S, Alhazzani W, Perner A, Moller MH (2021) Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients in the SUPICU trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 65:792-800
12. Borthwick M, Granholm A, Marker S, Krag M, Lange T, Wise MP, Bendel S, Keus F, Guttormsen AB, Schefold JC, Wetterslev J, Perner A, Moller MH (2024) Associations between enteral nutrition and outcomes in the SUP-ICU trial: results of exploratory post hoc analyses. *Acta Anaesthesiol Scand*. <https://doi.org/10.1111/aas.14471>
13. Palmowski L, von Busch A, Unterberg M, Bergmann L, Schmitz S, Schluter A, Peters J, Adamzik M, Rahmel T (2024) Timely cessation of proton pump inhibitors in critically ill patients impacts morbidity and mortality: a propensity score-matched cohort study. *Crit Care Med* 52:190-199
14. MacLaren R, Dionne JC, Granholm A, Alhazzani W, Szumita PM, Olsen K, Barletta JF, Moller MH, Karvellas CJ, Wischmeyer P, DePriest A, Carlos V, Argetsinger D, Carothers JJ, Lee R, Napolitano L, Perri D, Naylor DF (2024) Society of critical care medicine and American society of health-system pharmacists guideline for the prevention of stress-related gastrointestinal bleeding in critically ill adults. *Crit Care Med* 52:e421-e430
15. Buell KG, Spicer AB, Casey JD, Seitz KP, Qian ET, Graham Linck EJ, Self WH, Rice TW, Sinha P, Young PJ, Semler MW, Churpek MM (2024) Individualized treatment effects of oxygen targets in mechanically ventilated critically ill adults. *JAMA* 331:1195-1204