

Risk factors of gastrointestinal bleeding after vascular surgery operations

Czynniki ryzyka krwawienia do przewodu pokarmowego po operacjach naczyniowych

Arkadiusz Kazimierczak, Miłosław Cnotliwy, Piotr Gutowski, Marcin Śledź

Department of General, Vascular Surgery, and Angiology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland (Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Angiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, SPSK nr 2)

Abstract

Background. Gastrointestinal bleeding (GIB) after a vascular surgery operation is a severe complication which encourages further investigation and enquiry into the possibility of finding reversible risk factors.

Material and methods. Elective treatment was carried out on 741 patients. There were no statistical differences in the occurrence of the complication of gastrointestinal bleeding between the endovascular (173) and surgical procedures (568). The type of analysis was prospective and not randomized.

Results. We noticed 14 cases (1.89%) of gastrointestinal bleeding (GIB). We distinguished three independent risk factors that contributed towards the likelihood of GIB. These factors were kidney impairment ($p < 0.005$), leukocytosis ($p < 0.005$), and a past medical history of gastric ulcer ($p < 0.005$). Moreover, chronic diseases like angina, diabetes, circulatory insufficiency, and the final stages of chronic limb ischemia might increase the risk of gastrointestinal bleeding.

Conclusions. Past medical history of gastric ulcer disease, impairment of kidney function, and inflammation are related to an increased risk of gastrointestinal bleeding after surgical reconstruction of peripheral arteries.

Key words: gastrointestinal bleeding, risk factors, vascular surgery

Streszczenie

Wstęp. Krwawienie z przewodu pokarmowego jest powikłaniem leczenia angiochirurgicznego wiążącym się z ryzykiem dużej śmiertelności, dlatego autorzy pracy podjęli próbę ustalenia czynników ryzyka jego wystąpienia u chorych operowanych z powodu niedokrwienia kończyn dolnych.

Material i metody. Analizie prospektywnej poddano grupę 741 pacjentów leczonych planowo. Nie stwierdzono różnic statystycznych pod względem częstości występowania krwawienia z przewodu pokarmowego między pacjentami kwalifikowanymi do zabiegów endowaskularnych (173 badanych) a grupą chorych, u których wykonano operacje naczyniowe (568 badanych). Przeprowadzono analizę wieloczynnikową, badając podgrupę, w której wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego po operacji.

Wyniki. Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego odnotowano w 14 przypadkach (1,89%). W grupie chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego stwierdzono trzy niezależne czynniki ryzyka jego wystąpienia. Były to: upośledzona czynność nerek ($p < 0,005$), leukocytoza ($p < 0,005$), przebyta choroba wrzodowa w wywiadzie ($p < 0,005$). Stwierdzono również, że choroby przewlekłe, takie jak choroba wieńcowa, cukrzyca, niewydolność krążenia oraz zaawansowane stadium przewlekłego niedokrwienia kończyn, nie pozostają bez wpływu na ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Address for correspondence:

Arkadiusz Kazimierczak
Przeclaw 49a/5, 72–005 Przeclaw
tel: +48 697 114 805
e mail: kazim@sci.pam.szczecin.pl

Wnioski. Choroba wrzodowa w wywiadzie, upośledzona funkcja nerek oraz stan zapalny wiążą się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego po rekonstrukcyjnych operacjach naczyniowych.

Słowa kluczowe: krwawienie z przewodu pokarmowego, czynniki ryzyka, chirurgia naczyniowa

Acta Angiol 2010; 16, 2: 67–77

Introduction

Gastrointestinal bleeding, perforation, or ulcer stress are severe complications that can follow surgical treatment of diseased vessels [1–3].

The risk of gastrointestinal bleeding after vascular surgery procedures varies by about 1 per cent [1]. The highest risk of GIB is noted after kidney transplantation or after cardiothoracic operations and can reach over 10 per cent following such operations [4, 5]. Furthermore, fatality rates remain extremely high in such situations [3]. Indeed, it has been reported that about 5 per cent of all vascular surgery patients die due to gastrointestinal bleeding [3].

There is no doubt then concerning the efficacy of gastric ulcer prophylaxis during the preoperative period [6]. Prophylaxis treatment consists of using IPI blockers or histamine blockers separately or together [7–9]. Two questions naturally arise as a consequence, namely, who needs the prophylaxis and how safe are the drugs that are to be administered? These two issues become more important especially in the light of the severe complications such as nosocomial pneumonia or acute coronary events [10]. Some authors only use prophylaxis treatment if the patient has a past medical history of gastric or duodenal ulcer [6]. The routine use of IPI in each and every case has also been previously suggested by the authors [8, 11].

We noticed in our material that there was only about a 1 per cent increase in gastrointestinal complications, but in these cases the early results of treatment were not as favourable as before and the cost of treatment was much higher. These facts compelled the authors further in their attempt to distinguish the risk factors of gastrointestinal bleeding.

Material and methods

The prospective analysis of 741 patients who had undergone elective treatment for chronic limb ischemia are shown in Table I. There was no difference between the frequency of GIB in patients who had received femoro-popliteal bypasses and those who had undergone aorto-femoral bypasses ($p = 0.8641$). Additionally, no differences were ob-

Wstęp

Krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja oraz ostry wrzód stresowy są poważnymi powikłaniami leczenia chirurgicznego [1–3].

Odsetek ostrych krwawień z przewodu pokarmowego wśród powikłań po operacjach angiochirurgicznych oscyluje w granicach 1% [1]. Większe ryzyko tych powikłań stwierdza się po przeszczepach nerki i po operacjach kardiochirurgicznych [4, 5], wiąże się ono wówczas z dużą śmiertelnością [3]. W chirurgii naczyniowej ryzyko zgonu związane z wystąpieniem tego powikłania szacuje się na ponad 5% [3].

Nie ma wątpliwości co do użyteczności klinicznej rutynowej profilaktyki przeciwwrzdodowej w okresie okołoperacyjnym [6]. Profilaktykę tę stanowią blokery pompy protonowej (IPI) oraz H₂-blokery stosowane osobno lub w kombinacjach [7–9]. Należy odpowiedzieć na pytanie, u kogo na pewno trzeba i można bezpiecznie zastosować taką profilaktykę. Tym bardziej że podawanie powyższych leków może wiązać się z poważnymi powikłaniami, takimi jak zapalenia płuc na oddziałach intensywnej terapii albo ostre zespoły wieńcowe wywoływane osłabianiem działania leków protekcyjnych (klopidogrel) [10]. Część autorów zaleca profilaktykę przeciwwrzdodową u chorych z obciążonym wywiadem [6]. Inni stosują ją rutynowo u wszystkich pacjentów [8, 11].

W niniejszym materiale odsetek powikłań choroby wrzodowej wyniósł około 1%. Jednak wystąpienie krwawienia z przewodu pokarmowego istotnie pogarszało wyniki leczenia i zwiększało koszt hospitalizacji. Podjęto próbę ustalenia czynników ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych objętych niniejszym badaniem.

Materiał i metody

Analizie prospektywnej poddano grupę 741 pacjentów leczonych planowo z powodu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych (tab. I). Nie stwierdzono różnic statystycznych pod względem częstości występowania powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego między pacjentami, u których wykonano operacje w odcinku udowo-pod-

Table I. Vascular procedures in the group of patients treated due to chronic limb ischaemia**Tabela I.** Procedury lecznicze w grupie chorych leczonych z powodu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych

Vascular procedures Procedury lecznicze	No complications Bez powikłań	Gastrointestinal bleeding Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Number Liczba
Angioplasty (with stent or without stent) Angioplastyka przezskórna ze stentem lub bez	137	3	140
Fibrinolysis and angioplasty Angioplastyka przezskórna z fibrynolizą	33	0	33
Endovascular procedures (in total) Zabiegi endowaskularne (w sumie)	170	3	173
Aorto-femoral and ilio-femoral by-pass Operacje w odcinku aortalno-biodrowym	172	5	177
Fedoro-popliteal by-pass Operacje w odcinku udowo-podkolanowym	385	6	391
Vascular operation (in total) Operacje naczyniowe (w sumie)	557	11	568
In total Razem	727	14	741

served between the surgical and endovascular procedures ($p = 0.9642$).

The initial analysis was made up of a group of 1,242 patients who had been treated at the Vascular Surgery Department of the Pomeranian Medical University in Szczecin during a one-year period. Two hundred and two patients who had had operations on the aortic arch were excluded from the analysis. This was because of a lack of GIB complications within the aforementioned group. A further 229 patients were also not included in the study as a result of either acute or critical limb ischemia or because of their being referred for amputation or prostavasin therapy. These 229 patients were omitted from the analysis because they posed an initially higher risk of GIB in comparison to the remaining patients. Moreover, only one patient developed bleeding from the gastric tract in that group.

The 741 patients that qualified for further analysis were divided into two subgroups. The first subgroup consisted of patients that had not developed gastrointestinal bleeding and seemed free of the problem. However, in the second group there were 14 cases of the development of bleeding from the gastric tract. Not only were the differences in biochemical parameters, demographics, and diseases compared between both subgroups, but also the rate of other postoperative complications were investigated. Initially, simple factor analysis was used, but multivariate statistical analysis was used for detailed analysis of the suspected factors. What do we mean by "suspected factors"? These are factors that occur at least twice in the group even when there were no differences with unifactorial analysis.

kolanowym i aortalno-udowym ($p = 0,8641$). Nie wykazano również różnic statystycznych pomiędzy grupami chorych leczonych chirurgicznie i endowaskularnie ($p = 0,9642$).

Grupę badaną wybrano po wstępnej analizie spośród 1242 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w okresie jednego roku. Ze względu na brak powikłań ze strony przewodu pokarmowego z analizy usunięto chorych poddanych leczeniu operacyjnemu obejmującemu tętnice łuku aorty (202 osoby). Ponadto do badania nie włączono również chorych operowanych w trybie pilnym, leczonych z powodu ostrego niedokrwienia, pacjentów niezakwalifikowanych do zabiegowej rekonstrukcji tętnic, zakwalifikowanych do amputacji lub wyłącznie leczonych zachowawczo, w tym prostawazyną (229 chorych). Chorych tych wyłączono z analizy ze względu na odmienne wyjściowe ryzyko powikłań, ponadto krwawienie z wrzodu dwunastnicy wystąpiło w tej grupie tylko w jednym przypadku.

Całą zakwalifikowaną do analizy grupę (741 chorych) podzielono na dwie podgrupy. Pierwszą podgrupę stanowili chorzy, u których nie występowały powikłania ze strony przewodu pokarmowego (727 chorych), w drugiej znalazło się 14 chorych, u których wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego. Następnie porównano wyjściowe wartości parametrów biochemicznych, zbadano różnice demograficzne i częstość chorób współistniejących w badanych grupach. Analizie poddano również częstość współistnienia powikłań pooperacyjnych. Przeprowadzono także wstępną analizę wieloczynnikową dla wszystkich parametrów kli-

The statistical analysis was conducted on the basis of the Statistica Desktop Application (Statistica PL, StatSoft, Inc. USA). Pearson's chi-square test with Yates' correction was utilized for the analysis of the categorical variable (for the expected sample number less than 5). The odds ratio was calculated as the ratio of the odds of an event occurring in one group, to the odds of it happening in another group. The chances of such an event taking place were calculated by dividing the percentage of the event happening in the group by the percentage of the event not happening in the same group. The distribution of the variable was estimated using the Shapiro-Wilk test. All countable variables in our study have an abnormal distribution. The Kolmogorov-Smirnov test was used to compare two independent samples with the mentioned abnormal distribution. The result of the analysis was recognized as statistically significant if the p-value was less than 0.05.

Results

Gastrointestinal bleeding occurred in 14 cases (1.89%). The results of the analysis are shown in Tables 2–5.

Multi-variable analysis was performed in cases of seven conditions which appear the most often in the group of patients developing gastrointestinal bleeding (Table 6).

The results of multi-variable analysis are shown in Table 7.

Discussion

The frequency of gastrointestinal bleeding observed in our material (1.89%) was within the limits

nicznych. Następnie dokonano szczegółowej analizy wieloczynnikowej, włączając dane najczęściej występujące w grupie chorych z powikłaniami, czyli czynniki, które zanotowano przynajmniej w dwóch przypadkach badanego powikłania i których odsetek był większy w badanej podgrupie niezależnie od zależności statystycznej wynikającej z analizy jednoczynnikowej.

Opracowanie statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu Statistica PL. Normalność rozkładu zmiennych mierzalnych niezależnych badano, stosując test Shapiro-Wilka (w niniejszym materiale miały one rozkład nienormalny). Różnice wartości tych zmiennych badano, używając testu U Manna-Whitneya. Cechy niemierzalne badano za pomocą testów χ^2 Pearsona z poprawką Yatesa dla liczebności oczekiwanych poniżej 5. Stosunek szans (OR) oznaczono jako iloraz szans wystąpienia powikłania w badanych grupach. Zależności statystyczne uznawano za istotne przy $p < 0,05$.

Wyniki

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GIB) wystąpiło w 14 przypadkach (1,89%). Wyniki analizy jednoczynnikowej zestawiono w tabelach 2–5.

Do analizy wieloczynnikowej włączono 7 czynników najczęściej występujących w grupie chorych z odchyleniami w danych klinicznych i biochemicznych w grupie pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego (tab. 6).

Wyniki analizy wieloczynnikowej zestawiono w tabeli 7.

Table 2. Preoperative continuous variable including age and biochemistry results

Tabela 2. Przedoperacyjne parametry mierzalne, w tym wiek i dane biochemiczne

Variable Zmienne	No complications Bez powikłań	Gastrointestinal bleeding Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	p
Continuous Mierzalne	Mean (SD) Średnia (SD)	Mean (SD) Średnia (SD)	
Age Wiek	64.96 (11.92)	69.91 (8.37)	> 0.1
GFR	72.42 (28.464)	42.67 (28.75)	< 0.005
Creatinine Kreatynina	1.11 (0.55)	1.99 (1.11)	< 0.001
WBC	8.30 (3.03)	11.18 (4.62)	< 0.05
BMI	27.17 (20.68)	26.44 (3.97)	> 0.1
K	4.77 (2.87)	5.01 (0.63)	> 0.1
Na	142.97 (2.63)	141.55 (0.89)	> 0.1
Hb	13.30 (1.66)	12.55 (2.25)	> 0.1

SD — standard deviation (odchylenie standardowe); GFR — glomerular filtration rate (wskaźnik przesączania kłębuszkowego); WBC — white blood cells (białe komórki krwi); BMI — body mass index (wskaźnik masy ciała); K — potassium (potas w surowicy); Na — sodium (sód w surowicy); Hb — haemoglobin (hemoglobina)

Table 3. Preoperative countable variable including demographics and concomitant diseases**Tabela 3.** Przedoperacyjne parametry mierzalne, w tym dane demograficzne oraz choroby współistniejące

Variable Zmienne	No complications Bez powikłań	Gastro-intestinal bleeding Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	p
Countable Policzalne	Number (%) Liczba (%)	Number (%) Liczba (%)	
Female/Male Kobiety/Mężczyźni	212 (98.15%) 515 (98.1%)	4 (1.85%) 10 (1.9%)	0.80352
Myocardial infarct Przebyty zawał serca	144 (19.81%)	4 (28.57%)	0.63480
GFR < 60 ml/min/1,73 m ²	213 (33.97%)	8 (88.89%)	0.00205
End stage of chronic kidney disease. Dialysis Niewydolność nerek. Chorzy dializowani (GFR < 15 ml)	9 (1.31%)	0 (0%)	0.46625
Chronic circulatory insufficiency Przewlekła niewydolność krążenia	239 (32.87%)	6 (42.86%)	0.61734
EF < 50%	41 (5.64%)	1 (7.14%)	0.73197
Leukocytosis Leukocytoza (WBC > 10 000)	113 (16.4%)	6 (54.55%)	0.00332
Continuous atrial fibrillation Utrwalone migotanie przedsionków	72 (10.42%)	2 (18.18%)	0.73617
Hypertension Nadciśnienie tętnicze	485 (66.71%)	11 (78.57%)	0.51733
Ischaemic heart disease Choroba wieńcowa	232 (31.91%)	8 (67.14%)	0.08728
Stroke/TIA Udar mózgu/TIA	68 (9.35%)	1 (7.14%)	0.85533
Smoking Nikotynizm	185 (25.45%)	3 (21.43)	0.97430
Chronic obstructive pulmonary disease Przewlekła obturacyjna choroba płuc	94 (12.93%)	3 (21.43%)	0.59345
Critical limb ischaemia Przewlekłe niedokrwienie kończyn (Fontaine III, IV)	291 (40.03%)	9 (64.29%)	0.11954
Liver insufficiency Niewydolność wątroby ALAT > 100 u/l, INR > 1.5	7 (0.96%)	0 (0%)	0.30501
Diabetes Cukrzyca	117 (16.09%)	4 (28.57%)	0.37556
Cancer disease Choroba nowotworowa	47 (6.46%)	1 (7.14%)	0.65557
Gastric ulcer disease in past medical history Wywiad wrzodowy	68 (10.61%)	7 (58.33%)	< 0.00001
Gastrectomy Gastrektomia w wywiadzie	22 (3%)	2 (18.18%)	0.7692
Deep vein thrombosis Zakrzepica żył głębokich	24 (3.3%)	0 (0%)	0.94343

GFR — glomerular filtration rate (wskaźnik przesączania kłębuszkowego); EF — ejection fraction (frakcja wyrzutowa); WBC — white blood cells (białe komórki krwi); TIA — transient ischaemic attack (przemijający epizod niedokrwienny); INR — international normalized ratio (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)

reported from the other sites (0.5–2%) [1–3]. The mortality rate in this group was 7.14%. This figure is similar to the mortality rate referred from the other sites [1, 3].

Most of the patients treated in our department received an H2 blocker postoperatively in one or two daily doses intravenously, or orally if they had had a past medical history of stomach ulcer. The inhibitor proton

Dyskusja

Częstość wystąpienia powikłań choroby wrzodowej (GIB) w badanej grupie chorych (1,89%) była podobna do obserwowanej przez innych autorów i mieściła się w powszechnie notowanym zakresie między 0,5% a 2% [1–3]. Śmiertelność w tej grupie wyniosła 7,14% i była również podobna do podawanej w piśmiennictwie [1, 3].

Table 4. Preoperative and postoperative anti-thrombotic treatment**Tabela 4.** Przedoperacyjne i pooperacyjne leczenie przeciwkrzepliwe

Variable Zmienne	No complications Bez powikłań	Gastro-intestinal bleeding Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	p
Countable Policzalne	Number (%) Liczba (%)	Number (%) Liczba (%)	
Antithrombotic therapy prior to the operation/PTA Leczenie przeciwkrzepliwe przed operacją/PTA			
Aspirin or ticlopidine Kwas acetylosalicylowy lub tiklopidyna	472 (63.54%)	10 (71.42%)	0.746
Aspirin and clopidogrel Kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel	47 (6.46%)	0 (0%)	0.346
Aspirin and LMWH in prophylactic dose Kwas acetylosalicylowy i LMWH w dawce profilaktycznej	11 (1.51%)	1 (7.14%)	0.108
LMWH in therapeutic dose (33 patients stop taken warfarin) LMWH w dawce leczniczej (33 chorym odstawiono antykoagulanty doustne)	45 (6.19%)	1 (7.14%)	0.893
No data or no prophylaxis Nie ustalono lub bez profilaktyki	62 (8.52%)	2 (14.28%)	0.481
Antithrombotic therapy post operation/PTA Leczenie przeciwkrzepliwe po operacji/PTA			
Aspirin and LMWH in prophylactic dose Kwas acetylosalicylowy i LMWH w dawce profilaktycznej	80 (11%)	2 (14.28%)	0.738
LMWH in prophylactic dose LMWH w dawce profilaktycznej	576 (79.29%)	9 (64.28%)	0.633
Aspirin Kwas acetylosalicylowy	16 (2.2%)	1 (7.14%)	0.261
Aspirin and clopidogrel Kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel	55 (7.56%)	2 (14.28%)	0.413

PTA — percutaneous transluminal angioplasty (przezskórna transluminalna angioplastyka); LMWH — low molecular weight heparin (heparyna drobnocząsteczkowa)

Table 5. Odds ratio of gastrointestinal bleeding for independent risk factors**Tabela 5.** Stosunek szans dla niezależnych czynników wpływających na wystąpienie krwawienia z przewodu pokarmowego

Risk factors Czynniki ryzyka	OR	P
GFR < 60 ml/min/1.73 m ²	15.55	0.00205
Gastric ulcer disease in past medical history Wywiad wrzodowy	11.78	< 0.00001
Leucocytosis Leukocytoza (WBC > 10 000)	6.12	0.00332

OR — odds ratio (iloraz szans); GFR — glomerular filtration rate (wskaźnik przesączania kłębuszkowego); WBC — white blood cells (białe komórki krwi)

pump was used in treating postoperative gastrointestinal complications.

This rule was introduced on the strength of the evidence that H2 blockers are effective in 85% of cases while IPI are effective in 95–99% of cases. Furthermore, although IPI together with H2 blockers are administered

U większości chorych operowanych w Klinice autorów pracy stosowano profilaktykę przeciwwrzdową przy przyjęciu do szpitala, jeżeli na podstawie wywiadu ustalano współistnienie choroby wrzodowej.

Zalecano głównie H2-blokery doustnie, a po operacji dożylnie w jednej lub dwóch dawkach dobowych. Natomiast blokery pompy protonowej stosowano zawsze w leczeniu powikłań choroby wrzodowej. Zasadę tę przyjęto w związku z tym, że profilaktyczne przyjmowanie H2-blokerów jest skuteczne w około 85%, w przypadku samodzielnej terapii IPI osiąga się skuteczność 95–99%, a dzięki kombinacji IPI w ciągu dnia i H2-blokerów wieczorem można uzyskać 98–100% skuteczności [6–8, 11]. Jednak mimo profilaktyki nie udało się uniknąć krwawienia z przewodu pokarmowego u około 2% chorych. Nie można też było wyjaśnić wystąpienia tych powikłań stosowaniem ulcerogennych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ponieważ wszyscy chorzy otrzymywali jednakową analgezję po operacji: paracetamol w dawkach od 500 mg do 1 g co 6 godzin oraz dodatkowo opioidy (tramadol 100 mg lub morfinę) domięśniowo. Możliwe, że aktywna wstęp-

Table 6. List of patients and factors that underwent multivariable analysis

Tabela 6. Lista przypadków z czynnikami ryzyka poddanymi analizie wieloczynnikowej

	Patient number Nr pacjenta													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Gastric ulcer in past medical history (n = 7) Wywiad w kierunku choroby wrzodowej			+	+					+	+		+	+	+
GFR < 60 ml (n = 8)	+	+	+	+	+	+	+		+					
WBC > 10 000 (n = 6)	+	+	+	+	+				+					
Diabetes (n = 4) Cukrzyca	+				+				+				+	
Ischaemic heart disease (n = 8) Choroba wieńcowa	+		+		+			+		+	+		+	+
Circulatory insufficiency (n = 6) Niewydolność krążenia	+		+		+			+			+	+		
Chronic limb ischaemia (stages III and IV of the Fontaine scale) (n = 9) Przewlekłe niedokrwienie kończyn w stopniu III i IV w skali Fontaine'a	+	+	+		+	+	+		+	+	+			

GFR — glomerular filtration rate (wskaźnik przesączania kłębuszkowego); WBC — white blood cells (białe komórki krwi)

Table 7. Constellation of risk factors related to higher risk of gastrointestinal bleeding

Tabela 7. Konstelacje czynników wiążących się z wyższym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego

Constellation of risk factors Analizowane czynniki	No complications Bez krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Gastro-intestinal bleeding Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	OR	p
CLI (> IIbF) and GFR < 60 and WBC > 10 000	25 (2.04%)	4 (26.67%)	17.48	0.000001
CLI (> IIbF) i GFR < 60 i WBC > 10 000	115 (9.37%)	7 (46.67%)	8.47	0.00001
WBC > 10 000 and gastric ulcer in the past WBC > 10 000 oraz wywiad wrzodowy	9 (1.24%)	3 (21.43%)	21.82	0.00001
GFR < 60 ml + WBC > 10 000	38 (5.23%)	5 (35.71%)	10.06	0.00002
GFR < 60 ml + WBC > 10 000 and gastric ulcer in the past GFR < 60 ml + WBC > 10 000 oraz wywiad wrzodowy	4 (0.55%)	2 (14.29%)	30.31	0.00003
CLI (> IIbF) + WBC > 10 000	70 (5.7%)	5 (33.33%)	8.33	0.00009
GFR < 60 ml + WBC > 10 000 and circulatory insufficiency GFR < 60 ml + WBC > 10 000 oraz niewydolność krążenia	25 (2.04%)	3 (20%)	12.02	0.00015
CLI (> IIbF) + WBC > 10 000 and diabetes CLI (> IIbF) + WBC > 10 000 oraz cukrzyca	10 (0.81%)	2 (13.33%)	18.98	0.00032
GFR < 60 ml + WBC > 10 000 and ischaemic heart disease GFR < 60 ml + WBC > 10 000 oraz choroba wieńcowa	23 (1.87%)	3 (20%)	13.15	0.0007
CLI (> IIbF) and diabetes CLI (> IIbF) oraz cukrzyca	72 (5.87%)	4 (26.67%)	5.84	0.00513
CLI (> IIbF) and ischaemic heart disease CLI (> IIbF) oraz choroba wieńcowa	123 (10.02%)	5 (33.33%)	4.38	0.0116
GFR < 60 ml and gastric ulcer in the past and diabetes GFR < 60 ml oraz wywiad wrzodowy i cukrzyca	1 (0.14%)	1 (7.14%)	54.9	0.01623
GFR < 60 ml and gastric ulcer in the past GFR < 60 ml oraz wywiad wrzodowy	31 (4.26%)	3 (21.43%)	6.13	0.0166
CLI (> IIbF) and circulatory insufficiency CLI (> IIbF) oraz niewydolność krążenia	132 (10.76%)	5 (33.33%)	4.15	0.0183
GFR < 60 ml and circulatory insufficiency GFR < 60 ml oraz niewydolność krążenia	98 (7.99%)	4 (26.67%)	4.19	0.03182

CLI (> IIbF) — chronic limb ischaemia in more than IIb stage of Fontaine scale: means stage III or IV of the Fontaine scale [CLI (> IIbF) oznacza przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych w stopniu ponad IIb w skali Fontaine'a, czyli w III lub IV stopniu]; GFR — glomerular filtration rate (wskaźnik przesączania kłębuszkowego); WBC — white blood cells (białe komórki krwi); OR — odds ratio (iloraz szans)

at night and are 98–100% effective, gastrointestinal bleeding in 2% of the patients cannot be completely prevented [6–8, 11]. This complication is not explained by the non-use of steroidal anti-inflammatory drugs owing to the fact that all the patients had received the same analgesia postoperatively. It meant that certain drugs need to be given: paracetamol 500 mg or 1 g every 6 hours or tramadol 100 mg or 5–10 mg morphine injected intramuscularly when necessary. It is possible that the results would be better if gastroscopy were used at the pre-assessment stage. Unfortunately, the introduction of such a procedure is impossible because of the high percentage of emergency admissions (about 20%) of acute or critical limb ischaemia. Moreover, clinical trials have shown the presence of gastric erosions or ulcers in 60% of the population who are over 60 years old [12]. This suggests that every patient might have a stomach ulcer and might need to undergo preventative measures at the preoperative period.

Moreover, anticoagulant and antiplatelet prophylaxis are confirmed risk factors of gastrointestinal bleeding. At our department all the patients received a prophylactic dosage of a low molecular weight heparin — aspirin or clopidogrel — in a suitable combination according to the hospital guidelines for all surgical or endovascular procedures. No differences were observed in the ratio of GIB between specific antithrombotic strategies (Table 4).

The aim of this study was to ascertain the conditions predisposing to gastrointestinal bleeding after surgery.

Among all the analysed conditions, it was the impairment of the kidney function that was seen to occur fifteen times more often in the group with gastrointestinal bleeding ($p < 0.005$). Furthermore, a past medical history of gastric ulcer ($p < 0.0001$) and a white blood count over ten thousand ($p < 0.005$) was frequently noticed in this group. These aforementioned conditions are recognized as independent risk factors of gastrointestinal bleeding (Table 3).

The coexistence of gastrointestinal bleeding and gastric ulcer is a well-known fact [2]. Insufficient information obtained from patients concerning a previous history of gastric problems complicated matters considerably when the patients were admitted to hospital. It is for this reason that the procedures which were in place to assist in the selection of patients to start pharmacological prophylaxis of gastric bleeding prior to the operation were changed in a bid to improve their effectiveness [2].

There is no doubt in our study that when the impairment of kidney function has GFR below 60 ml/min/1.73 m², it becomes an independent risk factor of gas-

na profilaktyka w postaci rutynowych badań endoskopowych przed przyjęciem do szpitala pozwoliłaby na poprawienie statystyki. Jednak wobec znacznego odsetka (około 20%) pilnych przyjęć z powodu ostrego lub krytycznego niedokrwienia kończyn wdrożenie takiego standardu nie pomoże w zlikwidowaniu zagrożenia braku rozpoznania aktywnej choroby wrzodowej u chorych, u których wywiad w tym kierunku był ujemny. Tym bardziej, że w badaniach klinicznych odkryto występowanie niemych klinicznie nadżerek i owrzodzeń żołądka nawet u 60% populacji chorych powyżej 60 roku życia [12]. Należy więc założyć, że każdy chory może być obciążony chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy i wymaga profilaktyki przeciwwrzdodowej w okresie okołoperacyjnym.

Ponadto niepodważalnym czynnikiem ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego jest leczenie przeciwkrzepliwie. W niniejszym badaniu w okresie okołoperacyjnym chorzy otrzymywali heparyny drobnocząsteczkowe, kwas acetylosalicylowy lub klopidogrel według wewnątrzszpitalnego standardu profilaktyki dostosowanej do odpowiednich procedur chirurgicznych i wewnątrznaczyniowych. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości krwawień z przewodu pokarmowego pomiędzy różnymi schematami leczenia przeciwkrzepliwego (tab. 4).

Celem pracy było ustalenie, jakie czynniki szczególnie często wiążą się lub nawet predysponują do wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego w okresie pooperacyjnym.

Spośród wszystkich analizowanych parametrów biochemicznych i chorób współistniejących stwierdzono, że w grupie chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego 15-krotnie częściej występowała upośledzona czynność nerek ($p < 0,005$). Istotnie częściej w grupie chorych z krwawieniem po zabiegu stwierdzano również leukocytozę ($WBC > 10\ 000$) ($p < 0,005$). Ponadto w grupie pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego ponad 11-krotnie częściej stwierdzano dodatni wywiad w kierunku przebytej choroby wrzodowej żołądka ($p < 0,0001$). Były to niezależne czynniki wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego. Analizowane parametry zestawiono w tabeli 3.

Częstsze występowanie powikłań ze strony przewodu pokarmowego u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej jest powszechnie znaną zależnością [2]. Poważnym problemem, z jakim musieli zmierzyć się autorzy badania, było nieumyślne zatajenie przez chorego faktu choroby wrzodowej żołądka podczas procedury przyjmowania do szpitala. Dlatego szczególną uwagę należy zwracać na starannie zebrany

tric bleeding. This correlation was noticed in other centres as well [3–5]. This complication is most often noticed after kidney transplantation [4, 5]. There is a common problem for dialyzed patients too [5]. The Creatinine level is not effective enough as a predicting factor of kidney function owing to the influence of other conditions such as body weight, age, and gender [13, 14]. In the study, not one patient who had postoperative gastrointestinal bleeding was aware of having chronic kidney disease on admission. Due to this fact, ward policy has to be changed again. At present every patient receives a calculation of GFR on admission to the hospital.

An elevated white blood count prior to the operation should be recognized as a sign of inflammation. It has been suggested that leucocytosis and oxidative stress are directly correlated. Additionally, oxidative stress on the other hand is responsible for damage to the mucous barrier of the gastric tract, which might indeed lead to bleeding complications [15].

Multifactor analysis confirmed a higher risk of gastrointestinal bleeding in the group of patients with independent risk factors. Those factors are also called “major” risk factors (Table 5). Moreover, the coexistence of more than one “major” factor increased the risk of GIB further. The odds ratio varies in such cases between ten and thirty (Table 7).

The influence of conditions known as “minor” risk factors has also been confirmed. This group contains: diabetes, stable angina, chronic circulatory insufficiency, and chronic limb ischaemia in stages III and IV of the Fountain scale (Table 7). However, a combination of these “minor” factors can not solely influence the risk of gastrointestinal bleeding, although when coupled with at least one “major” risk factor the situation completely changes. These data are shown together in Table 7.

The correlation between GIB and diabetes is well known [9]. Macroangiopathy and metabolic stress are the basic pathologies in this condition, leading to the impairment of visceral perfusion. This is the trigger to create erosions and ulcers. The relationship is well confirmed in experimental trials [9, 16, 17]. Furthermore, the motility disorders that are observed in the problem of diabetes are suspected risk factors of gastrointestinal bleeding as well [18].

Atherosclerosis of most of the body’s arteries, including brain and coronary circulation, might impair perfusion in visceral circulation as well. This has certainly been suggested in trials dating from the late nineties, which confirm that there is indeed a coexistence of chronic diseases that pose a higher risk of gastrointestinal bleeding [19]. Although this fact helps in explain-

wywiad w tym zakresie, żeby wyselekcjonować chorych, u których należy wdrożyć profilaktykę przeciwwrzodową jeszcze przed operacją [2].

Bez wątplenia upośledzona czynność nerek, oszacowana na podstawie filtracji kłębkowej (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), w niniejszym materiale była niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego. Związek taki zanotowano również w innych ośrodkach [3–5]. Najczęściej obserwuje się to powikłanie u chorych, którym przeszczepiono nerki z powodu ich schyłkowej niewydolności, a ryzyko krwawienia pooperacyjnego z przewodu pokarmowego jest największe u chorych poddanych przeszczepowi nerki [4, 5]. Jest ono również bardzo duże u chorych przewlekle dializowanych [5]. Ze względu na wpływ masy ciała, wieku i płci na oszacowanie czynności nerek uznano, że oznaczanie wyłącznie kreatyniny i mocznika nie jest wystarczające jako czynnik predykcyjny [13, 14]. Z powodu faktu, że u żadnego chorego, u którego wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, nie rozpoznano przewlekłej niewydolności nerek przy przyjęciu, szacowanie GFR jest obecnie w ośrodku autorów pracy standardem także ze względu na modyfikujący wpływ na profilaktykę przeciwkrzepliwą.

Leukocytoza notowana przed operacją powinna być traktowana jako wykładnik stanu zapalnego. Istnieją sugestie, że leukocytoza wiąże się bezpośrednio ze stresem oksydacyjnym, który może powodować osłabienie bariery śluzówkowej przewodu pokarmowego [15].

Wyniki analizy wieloczynnikowej potwierdzają większe ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych z niezależnymi, czyli tak zwanymi „dużymi” czynnikami ryzyka, które wymieniono w tabeli 5. Ponadto zauważono, że ich łączne występowanie zwiększa ryzyko badanego powikłania 10–30-krotnie (tab. 7).

Potwierdzono również, że na wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego mają wpływ tak zwane „małe” czynniki ryzyka. Do tej grupy zaliczono cukrzycę, stabilną chorobę wieńcową, przewlekłą niewydolność krążenia oraz przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych w III lub IV stopniu w skali Fontaine’a (tab. 7). Łączne występowanie tych tak zwanych „małych” czynników ryzyka rzadko wpływało samodzielnie na wzrost odsetka krwawień z przewodu pokarmowego, ale w połączeniu z przynajmniej jednym niezależnym czynnikiem powodowało jego wielokrotne zwiększenie (tab. 7).

Udowodniono zależność między powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego a cukrzycą [9]. Za przyczynę patologii uznaje się makroangiopatię i stres

ing the higher frequency of angina or chronic circulatory insufficiency in the group of patients who had developed gastrointestinal bleeding postoperatively, it nevertheless cannot be confirmed. This is because neither angiography nor angio-CT of the visceral circulation were performed earlier.

The appearance of stress (related to the chronic pain) might be a possible explanation as to why gastric bleeding complications occur in patients at the end stage of chronic limb ischaemia (stages III and IV of the Fontaine scale). It is well known that stress hormone activity triggers the creation of ulcers and can lead to gastric bleeding [16, 17, 20]. Cortisol, for the most part, is responsible for gastric ulceration in patients with chronic circulatory insufficiency [21]. Reperfusion syndrome may be another possible explanation of gastric ulceration after the operation performed at the end stage of chronic limb ischaemia [22].

There is no doubt concerning the benefits of recognizing the independent GIB risk factors ("major" factors). However, when the lesser factors are taken into account, especially if they occurred together with the independent risk factors, then they might be profitable as well. The average strength of this correlation is presented in Table 8.

The above observation helps explain 100% of cases of gastrointestinal bleeding in our material. Although these facts compel us to start pharmacological prophylaxis every time such risk factors appear, the topic nonetheless needs further investigation.

Conclusions

1. Past medical history of gastric ulcer disease, impairment of kidney function, and inflammation are related to an increased risk of gastrointestinal bleeding after surgical reconstruction of peripheral arteries.

References

1. Bonazzi M, Lensi C, Migliavacca S et al (1998) The incidence of stress ulcers and the effectiveness of preventive alkalization treatment in patients scheduled for major vascular surgery. Prospective study. *Minerva Anestesiol*, 64: 59–65.
2. Hiramoto JS, Terdiman JP, Norton JA (2003) Evidence-based analysis: postoperative gastric bleeding: etiology and prevention. *Surg Oncol*, 12: 9–19.
3. Jayaprakash A, McGrath C, McCullagh E et al (2004) Upper gastrointestinal haemorrhage following cardiac surgery: a comparative study with vascular surgery patients from a single centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16: 191–194.
4. Logan AJ, Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ et al (2002) Upper gastrointestinal complications after renal transplantation: a 3-yr sequential study. *Clin Transplant*, 16: 163–167.
5. Zuckerman GR, Cornette GL, Clouse RE et al (1985)

Table 8. Juxtaposition of independent ("major") and dependent ("minor") risk factors of gastrointestinal bleeding

Tabela 8. Zestawienie niezależnych („dużych”) i zależnych („małych”) czynników ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego po operacji

Risk factors Czynniki ryzyka	OR
"Major" „Duże"	
GFR < 60 ml/min/1.73 ²	15
Gastric ulcer in the past Wywiad w kierunku choroby wrzodowej	12
WBC > 10 000	6
"Major" + "minor" „Duże" + „małe"	
GFR < 60 ml/min/1.73m ² and chronic disease GFR < 60 ml/min/1.73m ² i choroby przewlekłe	55
WBC > 10 000 and chronic disease WBC > 10 000 i choroby przewlekłe	30
Gastric ulcer in the past and chronic disease Wywiad wrzodowy i choroby przewlekłe	22
"Major" + "minor" „Duże" + „małe"	
Diabetes and other chronic disease Cukrzyca i inne choroby przewlekłe	5–19
Chronic limb ischaemia (stages III and IV of the Fontaine scale) and chronic disease Przewlekłe niedokrwienie kończyn w III lub IV stopniu Fontaine'a + inne choroby przewlekłe	4–17
Ischaemic heart disease and chronic disease Choroba wieńcowa stabilna i inne choroby przewlekłe	4–13
Circulatory insufficiency and other chronic disease Przewlekła niewydolność krążenia i inne choroby przewlekłe	4–12

GFR — glomerular filtration rate (wskaźnik przesączania kłębuszkowego);
WBC — white blood cells (białe komórki krwi); OR — odds ratio (iloraz szans)

metaboliczny upośledzające perfuzję w naczyniach trzewnych i wywołujące nadżerki i owrzodzenia, co potwierdzono w badaniach doświadczalnych [9, 16, 17]. Występujące w cukrzycy zaburzenia motoryki żołądka są również postulowanym czynnikiem zwiększającym ryzyko powikłań krwotocznych [18].

Duże zmiany miażdżycowe we wszystkich tętnicach organizmu, w tym w tętnicach kończyn dolnych, naczyniach wieńcowych i mózgu, mogą współistnieć ze znacznymi zmianami upośledzającymi przepływ trzewny. Sugerują to badania z końca lat 90. potwierdzające współistnienie chorób przewlekłych z krwawieniem z przewodu pokarmowego [19]. Może to tłumaczyć częstsze występowanie choroby wieńcowej czy niewydolności krążenia w grupie chorych z powikłaniami ze

- Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med*, 102: 588–592.
6. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P et al (2004) Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology*, 51: 757–761.
 7. Huggins RM, Scates AC, Latour JK (2003) Intravenous proton-pump inhibitors versus H2-antagonists for treatment of GI bleeding. *Ann Pharmacother*, 37: 433–437.
 8. Mohamed SA, al Karawi MA (1996) Omeprazole versus histamine H2 receptor antagonists in the treatment of acute upper non-variceal bleeding. *Hepatogastroenterology*, 43: 863–865.
 9. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ et al (2000) Role of gastric acid secretion in progression of acute gastric erosions induced by ischemia-reperfusion into gastric ulcers. *Eur J Pharmacol*, 9: 147–158.
 10. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al (2009) Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 301: 937–944.
 11. Toruner M., Bektas M, Cetinkaya H et al (2004) The effect of rabeprazole alone or in combination with H2 receptor blocker on intragastric pH: a pilot study. *Turk J Gastroenterol*, 15: 225–228.
 12. Segal WN, Cello JP (1997) Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in the older patient. *Am J Gastroenterol*, 92: 42–46.
 13. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16: 31–41.
 14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130: 461–470.
 15. Tashima K, Fujita A, Takeuchi K (2000) Aggravation of ischemia/reperfusion-induced gastric lesions in streptozotocin-diabetic rats. *Life Sci*, 67: 1707–1718.
 16. Harsch IA, Brzozowski T, Bazela K et al (2003) Impaired gastric ulcer healing in diabetic rats: role of heat shock protein, growth factors, prostaglandins and proinflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol*, 481: 249–260.
 17. Takeuchi K, Hirata T, Korolkiewicz R et al (1997) Impaired duodenal bicarbonate secretion in diabetic rats. Salutary effect of nitric oxide synthase inhibitor. *J Physiol Paris*, 91: 235–240.
 18. Hung CR (1998) Low susceptibility of stress ulcer in diabetic rats: role of cholinergic gastric motility. *Chin J Physiol*, 41: 151–159.
 19. Nousbaum JB, Hochain P, Kerjean A et al (1999) Hemorrhaging eso-gastro-duodenal ulcers: epidemiology and management. A multicenter prospective study. *Ann Chir*, 53: 942–948.
 20. Goldin E, Ardite E, Elizalde JI et al (1997) Gastric mucosal damage in experimental diabetes in rats: role of endogenous glutathione. *Gastroenterology*, 112: 855–863.
 21. Loginov AS, Arbuzova VG, Amirov NSH et al (1995) The hormonal characteristics of the pathogenesis of gastric peptic ulcer and duodenal peptic ulcer. *Ter Arkh*, 67: 19–23.

strony przewodu pokarmowego. Nie można jednak tego jednoznacznie potwierdzić, ponieważ w żadnym przypadku nie wykonano ani badania angiograficznego, ani tomograficznego łożyska trzewnego.

Prawdopodobną przyczyną większego odsetka powikłań w grupie chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych w III i IV stopniu skali Fontaine'a jest przewlekły ból i związany z nim stres. Stresowa odpowiedź hormonalna to udowodniony czynnik ryzyka tworzenia nadżerek i krwawienia z przewodu pokarmowego [16, 17, 20]. Prawdopodobnie również kortyzol jest odpowiedzialny za tworzenie nadżerek w błonie śluzowej żołądka u chorych z niewydolnością krążenia [21]. Możliwym wytłumaczeniem może być także ulcerogenny wpływ reperfuzji po operacji u chorych w zaawansowanym stadium obwodowej choroby tętnic [22].

Wydaje się, że wykrycie czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego może przynieść wymierne oszczędności po zastosowaniu właściwej profilaktyki przeciwwrzodowej. Szczególnie należy zwrócić uwagę na obecność tak zwanych „dużych” czynników ryzyka, których wystąpienie niezależnie zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych, ale nie należy zapominać o tak zwanych „małych” czynnikach, kilkakrotnie zwiększających ryzyko krwawienia, gdy stwierdza się je w połączeniu z czynnikami niezależnymi. Natężenie tych zależności w zaokrągleniu i w kolejności malejącej przedstawiono w tabeli 8.

Powyższe spostrzeżenia wyjaśniały 100% przypadków krwawień z przewodu pokarmowego w badanym materiale, co skłania autorów do stosowania profilaktyki przeciwwrzodowej u wszystkich chorych obciążonych powyższymi czynnikami ryzyka, choć temat ten wymaga jeszcze szerszych i prospektywnych badań.

Wniosek

- I. Choroba wrzodowa w wywiadzie, upośledzona czynność nerek oraz stan zapalny wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego po rekonstrukcyjnych operacjach naczyniowych.
22. Bonazzi M, Lensi C, Migliavacca S et al (1998) The incidence of stress ulcers and the effectiveness of preventive alkalization treatment in patients scheduled for major vascular surgery. Prospective study. *Minerva Anestesiol*, 64: 59–65.