

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ

В.В. Никода, Н.Е. Хартукова *Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва*

Профилактика и лечение стрессовых язв и желудочно-кишечных кровотечений - одна из важных задач в практике врача- анестезиолога-реаниматолога. Группа ингибиторов протонной помпы (ИПП) представлена препаратами, которые различаются по фармакокинетическим показателям, лекарственным формам, пути метаболизма и спектру взаимодействия с другими лекарственными средствами. Пантопразол- представитель группы ИПП с доказанной эффективностью, имеет лекарственную форму для парентерального введения (внутривенные болюсные инъекции, капельные и длительные постоянные инфузии) и обладает самым низким потенциалом взаимодействия с другими лекарственными средствами, что позволяет применять его у больных, находящихся в ОИТР. Одной из важных задач в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) являются профилактика и лечение острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), обусловленных стрессовым повреждением, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1].

Сепсис, шок различной этиологии, обширная травма или ожоги, синдром полиорганной дисфункции, дыхательная недостаточность и проведение длительной (> 48 часов) искусственной вентиляции легких (ИВЛ), коагулопатия являются факторами риска развития стрессовых эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ (стресс-обусловленное повреждение слизистой оболочки ЖКТ, "stress-related mucosal damage" [2], стресс-повреждения слизистой оболочки желудка [3]). К группе "высокого риска" относят больных с черепно-мозговой травмой, тетраплегией, анамнезом язвенной болезни; пациентов, принимающих лекарственные средства с язвобразующим действием на ЖКТ (НПВП, кортикостероиды). Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка возникают в 75-100% случаев в течение первых суток после поступления больного в ОИТР [4]. Клиническая картина массивного ЖКК, которое сопровождается нестабильной гемодинамикой, анемией, необходимостью в гемотрансфузии, развивается у 3,5% больных, находящихся на длительной ИВЛ [5]. В комплексе интенсивной терапии у таких пациентов используют антацидные средства и гастропротекторы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (H₂-блокаторы) или ингибиторы протонного насоса (ИПП) [2, 3, 6, 7].

Острые ЖКК как осложнение язвенной болезни желудка и ДПК составляют 20-60% от всех кровотечений из верхних отделов ЖКТ [8, 9], их летальность составляет 6-14% [10, 11]. Эндоскопическое исследование с проведением гемостаза является стандартом лечения больных с ЖКК. Повторные эпизоды кровотечения, возникающие в 4-30% случаев после эндоскопического гемостаза, обуславливают высокую летальность [12].

В исследованиях *in vitro* показано, что образование кровяного сгустка происходит эффективнее, а его растворение протеолитическими ферментами замедляется в условиях высоких значений pH [13-15]. Пепсин растворяет тромбы, находящиеся на поверхности кратера язвы, и его активность является pH-зависимой [14]. Кроме того, *in vitro* функция тромбоцитов существенно нарушается при низких значениях pH [16]. Не менее важным патофизиологическим фактором в развитии острых язв ЖКТ и ЖКК считается общее время (при 24-часовой pH-метрии), в период которого pH внутри желудка регистрируется на уровне выше 4. Увеличение этого интервала сопровождается снижением частоты случаев повреждения слизистой оболочки ЖКТ и частоты ЖКК [17].

Своевременная диагностика и проведение профилактики рецидива кровотечений входят в компетенцию врача ОРИТ. К группе препаратов, позволяющих поддерживать pH внутри желудка в необходимом интервале значений [18, 19] и демонстрирующих высокую клиническую эффективность в зарубежных [12] и отечественных исследованиях [20], относят ИПП. По данным систематических обзоров Leontiadis G.I. [6, 21], эффективность группы ИПП в лечении и профилактике острых ЖКК, обусловленных язвенным поражением желудка и ДПК превышает таковую плацебо и группы H₂-блокаторов.

В последние годы прослеживается рост частоты ЖКК, связанных с применением НПВП [22]. Такие осложнения, как ЖКК и прободная язва, при их использовании регистрируются в 1-4% случаев [23], а летальность больных, госпитализированных по поводу ЖКК, вызванных приемом НПВП, составляет 5-10% [24]. К факторам, повышающим риск возникновения осложнений, обусловленных НПВП, относят: наличие в анамнезе гастродуоденальных язв или кровотечений; возраст 65 лет и старше; длительный прием высоких доз НПВП; одновременный прием кортикостероидов или антикоагулянтов, а также тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, сахарный диабет [25, 26]. Возможно, что наследственные нарушения активности изоформы цитохрома P450 CYP2C9 также могут рассматриваться в качестве фактора риска развития серьезных нежелательных явлений у пациентов, принимающих НПВП [27].

Предупреждение НПВП-гастропатии и ее осложнений предполагает тщательный учет показаний и противопоказаний к назначению НПВП, профилактическое применение антисекреторных препаратов [28]. ИПП являются препаратами выбора в лечении язв, вызванных приемом НПВП. Для профилактики развития повреждений ЖКТ прием ИПП рекомендуется пациентам, длительно принимающим НПВП и имеющим факторы риска, способные привести к массивным и рецидивирующим ЖКК [22].

Цель данного обзора - рассмотрение и обсуждение клинических аспектов применения основных групп препаратов, используемых для профилактики и лечения эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ и ЖКК у больных, находящихся в ОИТР. Антациды - препараты, снижающие кислотность путем химического взаимодействия с соляной кислотой в желудке, не влияют на секрецию соляной кислоты. Антациды должны приниматься с интервалом не менее 1-2 часов, а эффективность их дозы зависит от pH желудочного содержимого, что требует мониторинга этого параметра и коррекции вводимой дозы.

Лекарственные формы антацидов предназначены только для приема внутрь. К их побочным эффектам относятся: нарушение водно-электролитного баланса, развитие диареи, окклюзия назо-гастрального зонда. Антацидные препараты влияют на абсорбцию значительного числа лекарственных средств (ингибиторы АПФ, фторхинолоны, противоэпилептические препараты, непрямые антикоагулянты, НПВП, сердечные гликозиды и др.). В настоящее время антациды не получили широкого применения у больных, находящихся в ОИТР.

Препараты с гастропротективным эффектом (например, сукральфат) выпускаются только для приема внутрь, что лимитирует их назначение больным реанимационного профиля (недоступен энтеральный путь введения). Сукральфат, являясь комплексом гидроксида алюминия и октасульфата сахарозы, растворяется в кислой среде, формируя защитную полимерную пастообразную массу. Препарат менее эффективен при повышении pH желудочного сока выше 4, например, вовремя энтерального питания или назначения антисекреторных препаратов. Отдельными исследователями отмечено развитие аспирационной пневмонии, которую авторы связывают с применением сукральфата [29]. К побочным эффектам сукральфата относятся: запор, окклюзия назо-гастрального зонда, накопление алюминия в организме, гипофосфатемия. Следует учитывать, что отдельные лекарственные средства взаимодействуют с сукральфатом, результатом чего является

снижение их эффективности (дигоксин, непрямые антикоагулянты, фторхинолоны, антациды). Помимо гиперчувствительности к сукральфату другими противопоказаниями к его назначению являются непроходимость ЖКТ, ЖКК, тяжелая хроническая почечная недостаточность.

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования демонстрируют эффективность H₂-блокаторов в снижении риска и тяжести ЖКК у больных, находящихся в ОИТР [30, 31]. Одним из недостатков препаратов этой группы является их способность вызывать тахифилаксию при постоянной внутривенной инфузии, что затрудняет проведение эффективной терапии - обеспечение рН желудочного сока выше 4 [17, 32, 33]. В механизме развития тахифилаксии играет роль повышение образования эндогенного гистамина, конкурирующего за H₂-гистаминовые рецепторы [34]. Появление этого феномена наблюдается в течение 42 часов с момента начала терапии H₂-блокаторами [35], и коррекция внутрижелудочной рН может оказаться недостаточно эффективной, несмотря на применение препарата в значительных дозах [36]. Другим недостатком H₂-блокаторов является отсутствие ингибирующего влияния на секрецию соляной кислоты, вызванную повышением вагусного тонуса, что делает их менее эффективными у больных с черепно-мозговой травмой или после нейрохирургических вмешательств.

Наиболее частым побочным эффектом H₂-блокаторов являются: головная боль, диспепсия, диарея. Более редко отмечено возникновение тромбоцитопении, аритмии, гипотензии и др. Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов выделяются почками, поэтому их дозу следует корректировать у пациентов со сниженным клиренсом креатинина. H₂-блокаторы взаимодействуют с широким спектром лекарственных средств (опиоидные анальгетики, анксиолитики, снотворные, нейролептики, антиаритмические препараты). Фамотидин и низатидин участвуют в лекарственных взаимодействиях в меньшей степени, чем остальные представители группы H₂-блокаторов [2].

Среди всех антисекреторных препаратов ингибиторы протонной помпы (эзомепразол, пантопразол, омепразол, лансопразол и рабепразол) наиболее эффективно снижают продукцию соляной кислоты, обеспечивают более быстрое заживление повреждений пищевода, желудка и ДПК, чем H₂-блокаторы рецепторов [39, 40]. В настоящее время ИПП являются предпочтительным средством лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и ДПК, синдрома Золлингера-Эллисона, а также входят в состав 3-компонентной схемы терапии для эрадикации *H. pylori* [40].

Препараты этой группы дозозависимо подавляют базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты путем угнетения H⁺/K⁺-АТФазы - протонного насоса париетальной клетки [41]. Согласно Metz D.C. (2000), ИПП относится к препаратам выбора в лечении большинства желудочно-кишечных заболеваний, связанных с избыточной продукцией кислоты [42]. Преимущества ИПП перед H₂-блокаторами обусловлены отсутствием способности вызывать тахифилаксию [32]. Это позволяет рассматривать ИПП как препараты с лучшей предсказуемостью эффекта, обеспечивающие более точный контроль рН, чем H₂-блокаторы [33, 37].

Возможность надежного подавления секреции соляной кислоты является обоснованием применения ИПП для профилактики и лечения острых эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ в условиях ОИТР. Доказана способность ИПП надежно повышать и поддерживать внутрижелудочный уровень рН на уровне не менее 4 у больных, находящихся в ОИТР, во время проведения ИВЛ и в послеоперационном периоде [43-45].

В сравнительных исследованиях при применении ИПП продемонстрировано более выраженное повышение внутрижелудочного рН, чем при использовании H₂-блокаторов [32, 43, 44]. В мета-анализе Leontiadis G.I. и соавт. (2006), включавшем 24 рандомизированных контролируемых исследования (n = 4373), показано, что у пациентов

с ЖКК, обусловленными язвенными поражениями ЖКТ, терапия ИПП снижает частоту их рецидива эффективнее плацебо и H₂-блокаторов. Кроме того, авторы отмечают снижение частоты хирургических вмешательств среди больных, получавших ИПП [21]. В мета-анализе, однако, не получено доказательств, что назначение ИПП снижает летальность по сравнению с применением других антисекреторных средств.

Какие свойства ИПП необходимо учитывать при выборе препарата из этой группы для профилактики и лечения острых эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ в условиях ОИТР? Очевидно, что ИПП должен обладать доказанной способностью повышать внутрижелудочный pH, обеспечивать надежный клинический эффект, иметь благоприятный профиль безопасности и характеризоваться незначительным взаимодействием с другими лекарственными средствами. Важными особенностями препарата, о которых необходимо помнить при выборе ИПП, являются спектр лекарственных форм (внутривенная, для приема внутрь перорально или через назо-гастральный зонд) и фармакокинетические свойства, позволяющие применять его у пациентов с полиорганной дисфункцией (почечной и печеночной).

Пантопразол в отличие от омепразола [46] и эзомепразола [47] не аккумулируется в организме после приема повторных доз. Показатели фармакокинетики (площадь под кривой "концентрация-время" [AUC] - 5,35 мг*ч/л, максимальная концентрация в плазме крови - 5,26 мг/л, период полувыведения - 1,11 часа) после внутривенного введения пантопразола в дозе 30 мг/сут в течение 5 дней оказались сравнимыми с таковыми, полученными после его однократного внутривенного введения [48, 49].

Фармакокинетика пантопразола (при приеме в дозах от 10 до 80 мг) в сыворотке/плазме крови имела линейный характер и не зависела от пути введения [50]. При применении 20, 40 и 80 мг пантопразола уровень pH в желудке повышался пропорционально дозе препарата [50]. Линейность значений показателей фармакокинетики пантопразола сохраняется даже при его внутривенном введении в дозе 240 мг. Эти фармакокинетические свойства существенно отличаются от выявленных при внутривенном введении омепразола. При повышении дозы последнего в том же диапазоне показатель AUC изменялся непропорционально, а период полувыведения увеличивался уже после однократного внутривенного введения [51-53]. Нелинейность фармакокинетики омепразола обусловлена его взаимодействием с системой цитохрома P450 [54].

У больных пожилого возраста или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина - 0,48-14,7 мл/мин) нет необходимости в коррекции дозы пантопразола [49]. После его внутривенного введения в дозе 30 мг/сут в течение 5 дней пациентам с печеночной недостаточностью (класс A и B по Child-Pugh) значения AUC и периода полувыведения увеличивались в 5-6 раз по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев [49].

Незначительное взаимодействие с другими лекарственными средствами - обязательное условие применения любого препарата в ОИТР [2]. При одновременном приеме нескольких лекарственных средств может заметно измениться их фармакокинетика [55]. Все ИПП подвергаются метаболизму в печени с участием цитохрома P450, его изоферментов - CYP2C19, и CYP3A4. Взаимодействие отдельных представителей группы ИПП с другими препаратами существенно различается. Пантопразол взаимодействует с меньшим числом лекарств, чем другие ИПП. В частности, он не вступает в клинически значимое взаимодействие с такими препаратами, применяемыми в интенсивной терапии, как антациды, кофеин, метопролол, теофиллин, амоксициллин, кларитромицин, диклофенак, напроксен, диазепам, карбамазепин, дигоксин, нифедепин, варфарин, циклоспорин, такролимус и др. В то же время, например, омепразол тормозит метаболизм и выведение карбамазепина и диазепама [55].

Пантопразол демонстрирует высокую эффективность в коррекции и поддержании pH внутри желудка на требуемом уровне как в эксперименте, так и в клинике [40]. Внутривенное введение пантопразола в дозе 80 мг с последующей его инфузией в течение 24 часов со скоростью 8 мг/ч позволяло поддерживать внутрижелудочный pH на уровне ≥ 4 в течение 99% 24-часового периода и выше 6 в течение 84% этого времени у 8 здоровых добровольцев [56]. После эндоскопического исследования и гемостаза внутривенное введение пантопразола в дозе 80 мг с последующей постоянной инфузией со скоростью 8 мг/ч в течение 3 суток у 14 пациентов с язвенным поражением желудка и ДПК, осложненным кровотечением, повышало медиану внутрижелудочного pH до 6,3 (мониторинг - более 48 часов) [18, 19]. В этом исследовании медиана относительного времени, в течение которого pH превышала 4, 5 и 6, составляла 97,5; 90,5 и 64,3% соответственно.

В пилотном проспективном рандомизированном исследовании (n = 102) Hsu P.I. и соавт. (2004) продемонстрировали более высокую эффективность пантопразола (40 мг в/в, 2 раза в сутки) в профилактике рецидива ЖКК по сравнению с ранитидином (50 мг в/в 3 раза в сутки). После эндоскопической остановки кровотечения и применения пантопразола или ранитидина в качестве адъювантной терапии повторные эпизоды ЖКК возникли у 4 и 16% больных соответственно (p = 0,04). Авторы не выявили различий между группами по объему гемотрансфузий, количеству оперативных вмешательств, длительности госпитализации и летальности [12].

Chahin N.J. и соавт. (2008) провели сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности сочетанного применения эндоскопических инъекций адреналина и внутривенного введения пантопразола или омепразола в лечении 164 пациентов с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ.

Критерии исключения из исследования:

массивные кровотечения, требующие неотложного хирургического вмешательства; кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и опухоли.

Схема лечения включала болюсное внутривенное введение одного из сравниваемых ИПП в дозе 80 мг и последующую его инфузию по 8 мг/ч в течение 3 дней. Терапию ИПП начинали через 2 часа после проведения эндоскопического исследования и рандомизации. В группе пантопразола и омепразола частота рецидива ЖКК составила 3,7 и 10,8% соответственно (p = 0,022).

Не выявлено различий между группами больных в частоте оперативных вмешательств по поводу ЖКК, хотя отсутствие достоверности по этому показателю может быть обусловлено недостаточным количеством больных. В группе пантопразола необходимость в хирургическом вмешательстве возникла в одном случае, в группе омепразола - в четырех. Летальность между группами не различалась. В группе больных, получавших омепразол, отмечена более высокая частота гемотрансфузий: 50 против 25% (p < 0,001). Средняя длительность госпитализации в группе пантопразола составила 4,6 суток, в группе омепразола - 7,1 (p < 0,001) [57].

Заслуживает обсуждения вопрос о взаимосвязи применения антисекреторных препаратов и развития нозокомиальной пневмонии (НП) у больных в ОИТР.

Существует мнение, что профилактическое назначение препаратов, повышающих pH желудочного секрета, сопровождается повышением потенциального риска развития НП. Однако мета-анализ Cook D.J. и соавт., (1991), включавший 8 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что применение препаратов, повышающих pH в желудке, с целью профилактики острых язв ЖКТ не сопровождается ростом частоты

возникновения НП по сравнению с наблюдаемой в группах больных, у которых профилактика не проводилась или применялось плацебо [58]. Несколько позже Prodhom G. и соавт. (1994) изучали частоту возникновения НП в рандомизированном контролируемом исследовании у 258 пациентов, у которых ИВЛ проводилась более 24 часов.

С целью профилактики острых эрозий и язв ЖКТ пациенты получали антацид (суспензию гидроксида алюминия и магния) по 20 мл каждые 2 часа, ранитидин в дозе 150 мг в виде постоянной внутривенной инфузии или сукральфат по 6 г/сут. Среди пациентов, которых наблюдали более 4 суток, частота возникновения НП составила 16, 21 и 5,00% соответственно.

Сделан вывод, что профилактика острых эрозий и язв ЖКТ сукральфатом ассоциируется с меньшим риском ($p = 0,022$) развития НП по сравнению с группами, в которых применялись антацид или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [59].

Таким образом, профилактика и лечение стрессовых язв и ЖКК - одна из важных задач в практике врача анестезиолога-реаниматолога. Ведущее место при ее решении отводится антисекреторным препаратам, прежде всего ИПП. Одним из недостатков группы H₂-блокаторов является быстрое развитие тахифилаксии при их внутривенном введении. Преимуществом представителей группы ИПП по сравнению H₂-блокаторами является доказанная клиническая эффективность в профилактике и лечении повреждений ЖКТ и ЖКК вследствие более сильного подавления секреции соляной кислоты. Группа ИПП представлена препаратами, которые различаются по фармакокинетическим показателям, лекарственным формам, пути метаболизма и спектру взаимодействий с другими лекарственными средствами (см. таблицу).

Пантопразол - представитель группы ИПП с доказанной эффективностью, имеет лекарственную форму для парентерального введения и обладает самым низким потенциалом взаимодействия с другими лекарствами, что позволяет применять его у больных, находящихся в ОИТР.

Характеристика	Сукральфат	Антациты	H-блокаторы	Эзомепразол	Лансопризол	Омепразол	Пантопризол	Рабепразол
Выраженность повышения pH внутри желудка		?	?	***	***	***	***	***
Переносимость	?	?	?	***	***	***	***	***
Применение при синдроме подорганной дисфункции							?	
Низкий потенциал лекарственного взаимодействия							?	
Способ применения/дозы								
Применение внутрь				-	?	?	?	?
Внутривенное введение			?	-		?	?	
Насогастриальный зонд	?	?		-	?	?		

Литература

1. Marino PL. *The ICU book*. Lippincott Williams & Wilkins 3rd Ed., 2007:67-73.
2. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Critical Care* February 2005; 9(1):45-50.
3. Гельфанд Б.Р., Гурьянов В.А., Мартынов А.Н. и др. Профилактика стресс-повреждений желудочнокишечного тракта у больных в критических состояниях // *Consilium Medicum*. Т. 7. № 6.
4. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002;30:S351-S355.
5. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001;5:368-75.
6. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007;11(51):iii-iv. 1-164.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. *Crit Care Med* 2008;36(1): 1394-96.
8. Di Fiore F, Leclaire S, Merle V, et al. Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentre French study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:641-47.
9. Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(2):177-82.

10. Longstreth G.F. *Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study.* *Am J Gastroenterol* 1995;90(2):206-10.
11. Rockall TA. *Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage.* *BMJ* 1995; 311(6999):222-26.
12. Hsu PI, Lo GH, et al. *Intravenous pantoprazole versus ranitidine for prevention of rebleeding after endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers.* *World J Gastroenterol* 2004;10: 3666-69.
13. Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, et al. *Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage.* *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
14. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, et al. *Clot lysis by gastric juice: an in vitro study.* *Gut* 1989;30:1704-07.
15. Patchett SE, O'Donoghue DP. *Pharmacological manipulation of gastric juice: thrombelastographic assessment and implications for treatment of gastrointestinal haemorrhage.* *Gut* 1995;36:358-62.
16. Chaimoff C, Creter D, Djaldetti M. *The effect of pH on platelet and coagulation factor activities.* *Am J Surg* 1978;136:257-59.
17. Aris R, Karlstadt R, Paoletti V, et al. *Intermittent intravenous pantoprazole achieves a similar onset time to pH > 4,0 in ICU patients as continuous infusion H2-receptor antagonist, without tolerance [abstract].* *Am J Gastroenterol* 2001;96(Suppl.):147.
18. Van Rensburg CJ, Thorpe A, Warren B, et al. *Intragastric pH in patients with bleeding peptic ulceration during pantoprazole infusion of 8 mg/hour [abstract P079].* *Gut* 1997;41(Suppl. 3):A98.
19. Van Rensburg CJ, Thorpe A, Warren B, et al. *Intragastric pH in patients with bleeding peptic ulceration during pantoprazole infusion of 8 mg/hour [abstract].* *Gastroenterology* 1997;112 (41 Suppl. 4): A321a.
20. Гостищев В.К., Евсеев М.А. *Значение антисекреторной терапии в лечении острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // РМЖ. 2004. Т. 12. № 24.*
21. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. *Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD002094.
22. Singh G, Triadafilopoulos G. *Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage.* *Int J Clin Pract* 2005; 59(10):1210-17.
23. Hernandez DS, Rodriguez LA. *Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/ perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s.* *Arch Intern Med* 2000;160:2093-99.
24. Armstrong CP, Blower AL. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration.* *Gut* 1987; 28:527-32.
25. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. *Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
26. Lanza FL. *A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers.* *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037-46.
27. Martinez C, Blanco G, Ladero J. *Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use.* *Br J Pharmacol* 2004;141:205-08.
28. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. *Влияние анальгетиков на слизистую оболочку желудка и состояние печени // Клиническая фармакология и терапия. 2002. № 5. С. 8-11.*
29. Smythe MA, Zarowitz BJ. *Changing perspectives of stress gastritis prophylaxis.* *Ann Pharmacother* 1994;28:1073-85.
30. Tryba M, Cook D. *Current guidelines on stress ulcer prophylaxis.* *Drugs* 1997;54:581-96.

31. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1998; 338:791-97.
32. Somberg L, Karlstadt R, Gallagher K, et al. Intravenous pantoprazole rapidly achieves pH greater than 4.0 in ICU patients without development of tolerance [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120:A157.
33. Huggins RM, Scates AC, Latour JK. Intravenous proton-pump inhibitors versus H₂-antagonists for treatment of GI bleeding. *Ann Pharmacother* 2003;37:433-37.
34. Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion - tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1013-18.
35. Mathot RA, Geus WP. Pharmacodynamic modeling of the acid inhibitory effect of ranitidine in patients in an intensive care unit during prolonged dosing: characterization of tolerance. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:140-51.
36. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994;106:60-64.
37. Geus WP. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand J Gastroenterol* 2000;232(Suppl.):10-20.
38. Marino PL. *The ICU book*. Williams & Wilkins 2nd Ed., 1998:94-105.
39. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and lower affinity for specific CYP isoenzymes or the symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux involvement of additional elimination processes. *disease: a metaanalysis. Gastroenterology* 1997;112:1798-810.
40. Cheer SM, Prakash A, Faulds D, et al. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the among the proton pump inhibitors in terms of management of acid-related disorders. *Drugs* 2003;63:101-32.
41. Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differ - available data indicate that this compound seems to ences. *Clin Ther* 2000; 22:266-80.
42. Metz DC. Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric acid secretion. *Digestion* 2000;62:73-81.
43. Roberts KW, Pitcher WD, Cryer B. Effects of lansoprazole suspension versus continuous intravenous ranitidine on gastric pH of mechanically ventilated intensive care unit patients [abstract]. *Crit Care Med* 2000;28:A185.
44. Morris J, Karlstadt R, Blatcher D, et al. Intermittent intravenous pantoprazole rapidly achieves and maintains gastric pH > 4,0 compared with continuous infusion H₂-receptor antagonist in intensive care unit patients [abstract]. *Crit Care Med* 2001;29:A147.
45. Laterre PF, Horsmans Y. Intravenous omeprazole in critically ill patients: a randomized, crossover study comparing 40 with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric pH. *Crit Care Med* 2001;29:1931-35.
46. Andersson T, Cederberg C, Heggelund A. The pharmacokinetics of single and repeated once daily dose of 10, 20 and 40 mg omeprazole as enteric coated granules. *Drug Invest* 1991; 3:45-52.
47. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders in US. *Drugs* 2002; 62(7):1091-118.
48. Reill L, et al. *Gut* 1993a;34(4):F251.
49. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(5):185-94.
50. Bliesath H, Huber R, Hartmann M, et al. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H⁺/K⁽⁺⁾-ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32(1):44-50.
51. Jansen JB, Lamers CBHW. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(Suppl. 178):42-46.

52. Andersson T, Cederberg C, Regardh CG, et al. Pharmacokinetics of various single intravenous and oral doses of omeprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39(2):195-97.
53. Zech K, Steinijans VW, Huber R, et al. Pharmacokinetics and drug interactions - relevant factors for the choice of a drug. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(Suppl):S3-S6.
54. Jensen J, Gugler R. Inhibition of human liver cytochrome P-450 by omeprazole. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21(3):328-30.
55. Blume H, Donath F, Warnke A, et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Drug Safety* 2006;29(9):769-84.
56. Brunner G, Luna P, Hartmann M. et al. Optimizing the intragastric pH as supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1996; 69(3):225-31.
57. Chahin NJ, Melli M, Zasa F. Сравнение эффективности сочетанного применения эндоскопических инъекций и внутривенного введения пантопразола и омепразола в лечении пациентов с кровотечениями из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // Медицина неотложных состояний. 2008. № 1 (14). С. 116118.
58. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, et al. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. *Metaanalysis. Chest* 1991; 100(1):7-13.
59. Prodhom G, Leuenberger P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 120(8):653-62.
60. Mallow S, Rebuck JA, Osler T, et al. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients? *Curr Surg* 2004;61(5):452-58.
61. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004;51(57):757-61.
62. Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD. Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1151-58