

Strokovni prispevek/Professional article

UPORABA INTRAVENSKIH OBLIK ZAVIRALCEV PROTONSKE ČRPALKE

USAGE OF INTRAVENOUS FORMS OF PROTON PUMP INHIBITORS

Marijan Ivanuša

Krka d. d., Dunajska c. 65, 1000 Ljubljana

Prispelo 2006-06-07, sprejeto 2006-10-11; ZDRAV VESTN 2006; 75: Supl. II: 69-73

Ključne besede *ulkusna bolezen in krvavitev; stresne krvavitve; zdravljenje; profilaksa*

Izvleček

Izhodišča *Krvavitve iz zgornjega dela prebavil so pogoste. Za njihovo zdravljenje ni jasnih mednarodnih smernic. Zdravljenje teh krvavitev z intravenskimi oblikami zaviralcev protonske črpalke ni ena od uradnih indikacij.*

V patofiziologiji krvavitev iz želodca in dvanajstnika ima želodčna kislina osrednjo vlogo. Kislost želodčnega soka je ključna tako za poškodbo sluznice kot tudi za oblikovanje in razgradnjo krvnega strdka, ki preprečuje nadaljnjo krvavitev. Pred uvedbo zaviralcev protonske črpalke so bili od sistemsko delujočih zdravil na voljo antagonisti receptorjev H_2 . Njihova učinkovitost se hitro zmanjša zaradi razvoja tahifilaksije. Zaviralci protonske črpalke so najučinkovitejša zdravila za zaviranje želodčne sekrecije. Noben zaviralec protonske črpalke nima za parenteralno obliko zdravila uradno registrirane indikacije zdravljenja krvavitev ali preprečevanje stresnih krvavitev. Največ kliničnih izkušenj je z omeprazolom. Običajno odmerjanje za zdravljenje krvavitev iz želodca in dvanajstnika (razjede, erozije) ter za preprečevanje stresnih krvavitev je 80 mg omeprazola v bolusni obliki, ki mu sledi infuzija 8 mg/h.

Zaključki *Klinične raziskave potrjujejo, da so intravenske oblike zaviralcev protonske črpalke učinkovite pri zdravljenju krvavitev iz zgornjih prebavil. Za dokončno potrditev najmanjšega še učinkovitega odmerjanja za zdravljenje krvavitev iz želodca in dvanajstnika ter preprečevanje stresnih krvavitev so potrebne dodatne raziskave.*

Key words *bleeding peptic ulcer; stress bleedings; treatment; prophylaxis*

Abstract

Background *Upper gastrointestinal tract bleeding is a common clinical problem. However, there are no clear international guidelines for its management. Treatment of upper gastrointestinal bleeding with intravenous proton pump inhibitors is not an approved indication for the use of this group of medicines.*

Gastric acid has a central role in the pathophysiology of gastric and duodenal bleeding. The acidity of gastric juice is of key importance in mucosal injury as well as in the formation and disintegration of the blood clot, which prevents further bleeding. Before the introduction of proton pump inhibitors, systemically acting agents available were H_2 -receptor inhibitors. However, the efficacy of these agents decreases rapidly due to tachyphylaxis. Proton pump inhibitors are the most effective inhibitors of gastric secretion. As yet, none of the proton pump inhibitors for parenteral administration have been approved for the treatment of bleeding or the prevention of stress bleeding. The most extensive clinical experience is presently available for omeprazole. The usual dosage of omeprazole for the treatment of gastric or duodenal bleeding (ulcer, erosions) and for the prevention of stress bleeding is 80 mg by bolus injection, followed by infusion at a rate of 8 mg/hour. The lowest still effective dose in these indications has not yet been clearly determined and needs to be established in further studies.

Conclusions

Clinical studies have demonstrated that intravenous proton pump inhibitors are effective in the treatment of upper gastrointestinal tract bleeding. Further studies will be needed to finally establish their lowest still effective dose for the treatment of gastroduodenal bleeding and prevention of stress-induced bleeding.

Uvod

Najpogostejši razlog za uporabo intravenskih oblik zaviralcev želodčne sekrecije je zdravljenje krvavitev iz zgornjega dela prebavil.

Krvavitve iz prebavil so pogost znak bolezni prebavil. Skoraj 85 % vseh krvavitev iz prebavil izvira iz zgornjega dela prebavne cevi (1). Ulkusna bolezen želodca in dvanajstnika je najpomembnejši vzrok krvavitev (50 %) (2). V Sloveniji je letna incidenca krvaveče peptične razjede 118 bolnikov na 100.000 prebivalcev. Bolezen je povezana s pomembno umrljivostjo, še zlasti pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi (3). Smrtnost znaša med 5 in 15 % (2, 4, 5). Večina bolnikov s krvavitvijo iz zgornjih prebavil je starejših od 60 let (2). To je verjetno povezano s pogostejšim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil kakor tudi s povečanim tveganjem za razjedo v tem starostnem obdobju.

Drugi zelo pomemben razlog za uporabo intravenskih oblik zaviralcev želodčne sekrecije je preprečevanje stresnih krvavitev. Pri 75–100 % bolnikov, zdravljenih v enotah intenzivne nege, se poškodbe želodčne sluznice pojavijo že v prvih 24 urah. Pri približno polovici teh bolnikov se pojavi okultna krvavitev. Hematemeza, hemohezija ali melena se pojavi pri 5–25 % bolnikov v enotah intenzivne nege. Pri 1,5–2,6 % bolnikov se pojavi težja krvavitev s hemodinamsko nestabilnostjo (10).

Umrljivost pri hudih stresnih krvavitvah je kar 50 do 80 % (6).

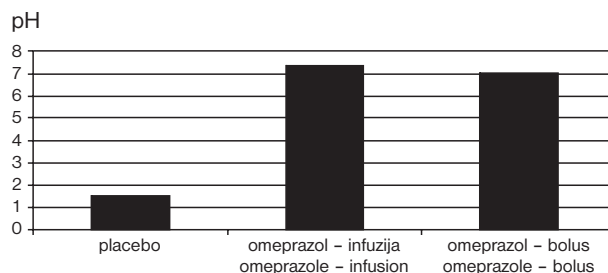
Zdravljenje krvavitev iz želodca in dvanajstnika (najpogostejši zaplet ulkusne bolezni) in preprečevanje stresnih krvavitev sta najpomembnejša razloga za uporabo intravenskih oblik zaviralcev protonske črpalke.

Vloga želodčnega soka

V povprečju želodec vsak dan izloči okrog 2 l želodčnega soka. Želodčni sok je kisel (pH = 1–2). V fizioloških pogojih je želodčna kislina pomembna, saj uniči s hrano zaužite mikroorganizme, aktivira proteolitični encim pepsinogen in pomaga pri prebavi. Dvig pH na več kot 4 prepreči aktiviranje pepsinogena. Kislina lahko vpliva na strjevanje krvi in agregacijo trombocitov (10). Za zaustavljanje krvavitve pa sta ključnega pomena prav agregacija trombocitov in tvorba krvnega strdka, ki zapre žilo in prepreči nadaljnjo krvavitev. Ob krvavitvi v želodcu ali dvanajstniku kislina torej preprečuje agregacijo trombocitov. Hkrati aktivira proteolitični encim pepsin, ki lahko raztopi varovalni krvni strdek. Za agregacijo trombocitov je potreben pH > 5,4, za preprečitev razgradnje le-tega pa pH > 4. Z zdravljenjem lahko vplivamo na izločanje želodčnega soka. V primeru krvavitve mora biti inhibicija želodčne sekrecije hitra, dovolj močna in dolgotrajna.

Dvig pH na 5–7 že lahko zmanjša tveganje za krvavitve, dvig pH nad 7 pa je optimalen za preprečevanje krvavitev (10).

V raziskavi so zdravim prostovoljcem intravensko dajali zdravilo omeprazol v obliki bolusa (80 mg) in nato v kontinuirani infuziji (še 80 mg na 24 ur), ali pa v obliki dveh bolusov (80 mg ob 8. uri in 40 mg ob 16. uri). Srednje 24-urno izločanje kisline je bilo med prejetjem placeba 74,4 mmol, po dajanju omeprazola pa 1,0 mmol (ne glede na način dajanja – bolus ali infuzija) (Sl. 1). Volumen želodčnega soka se je po prejemanju omeprazola zmanjšal za 46–86 % oz. za 43–79 % (glede na način dajanja). Količina pepsinogena se je zmanjšala za 65 % (bolus) oz. 72 % (infuzija). Glede na doseženi pH po omeprazolu je bila izmerjena aktivnost pepsina zanemarljiva. Količina izločenega bikarbonata se ni bistveno spremenila. Glede na siceršnje zmanjšanje želodčne sekrecije se je koncentracija bikarbonata sorazmerno povečala (7).



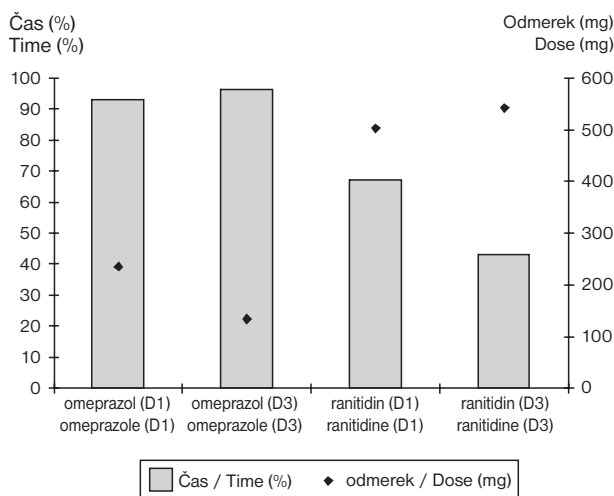
Sl. 1. Srednji 24-urni pH pri osebah, ki so prejemale placebo ali omeprazol (80 mg bolus + 80 mg infuzija; 80 mg bolus + 40 mg bolus) (7).

Figure 1. Mean 24-hour pH in subjects on placebo or omeprazole (80 mg i.v. bolus + 80 mg infusion; 80 mg i.v. bolus + 40 mg i.v. bolus) (7).

Klinični pomen antisekretornega učinka zaviralcev protonske črpalke in antagonistov receptorjev H₂

Tako kot so različne raziskave pokazale, da se antisekrecijski učinek omeprazola povečuje s trajanjem zdravljenja, so raziskave pokazale tudi, da se učinkovitost antagonistov receptorjev H₂ s trajanjem jemanja zmanjša že prve dni zdravljenja. V klinični raziskavi, ki je trajala 72 ur, so primerjali antisekrecijsko učinkovitost omeprazola in ranitidina na zdravih prostovoljcih. Z omeprazolom so učinkovito vzdrževali pH nad 4. Na ranitidin pa se je razvila toleranca, ki je kljub povečevanju odmerka na več kot 500 mg/dan niso mogli premagati (8) (Sl. 2). Toleranca proti ranitidinu se je razvila že znotraj prvih 48 ur in se je v nadaljevanju še povečevala. Infuzija omeprazola lah-

ko vzdržuje pH, kakršen je potreben za preprečevanje stresnih krvavitev in za zdravljenje krvavitev iz zgornjega dela prebavil, medtem ko ranitidinu zaradi razvoja tolerance to ne uspeva.



Sl. 2. Srednji odstotek časa, ko je bil pH v želodcu več kot 4 (stolpec) in srednji dnevni odmerek omeprazola ali ranitidina (kvadrat); D1 – 1. dan; D3 – 3. dan (8).

Figure 2. Mean time with pH over 4 (bar) and mean dose of omeprazole or ranitidine (square); D1 – 1st day; D3 – 3rd day (8).

Zdravljenje krvaveče razjede želodca ali dvanajstnika

Več raziskav je poskušalo ugotoviti učinkovitost zdravljenja z intravensko uporabo antagonistov receptorjev H_2 pri bolnikih s krvavečo razjedo.

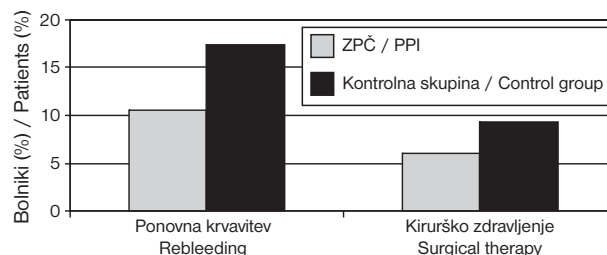
Rezultati kažejo, da uporaba antagonistov receptorjev H_2 ni učinkovita pri krvavečih razjedah dvanajstnika (9). Pri bolnikih s krvavečo želodčno razjedo pa intravenska uporaba antagonistov receptorjev H_2 le malo (a statistično značilno) zmanjša tveganje za ponovno krvavitev (7,2 %), kirurško zdravljenje (6,7 %) in smrt (3,2 %) (9). Ker rezultati zdravljenja s temi zdravili niso nedvomno potrdili pričakovane koristi, ali pa je le-ta bila zelo majhna, antagonist receptorjev H_2 niso ustrezna zdravila za zdravljenje krvavitev iz razjede želodca ali dvanajstnika (5).

Intravensko dani zaviralci protonske črpalke so zelo učinkoviti pri zaviranju želodčne sekrecije. Meta analize so jasno pokazale korist zdravljenja z zaviralci protonske črpalke pri preprečevanju ponovne krvavitve pri bolnikih z akutno krvavitvijo iz razjede.

V primerjavi s placebom ali ranitidinom zaviralec protonske črpalke zmanjša tveganje za krvavitev za 50 % in potrebo po kirurškem zdravljenju za 53 % (17).

V meta analizi so primerjali učinkovitost zaviralcev protonske črpalke v primerjavi s placebom ali antagonist receptorjev H_2 pri bolnikih s krvavečo razjedo (11). Analiza zajetih 24 randomiziranih kliničnih raziskav s 4373 bolniki je pokazala, da zaviralci protonske črpalke zmanjšajo tveganje za ponovno krvavitev

(Sl. 3) (11). Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke ni zmanjšalo celokupne umrljivosti (11). V večini primerov umrljivost bolnikov s krvavečo razjedo ni povezana z nadaljevanjem krvavitve ali z njeno ponovitvijo, temveč je povezana z drugimi spremljajočimi boleznimi (12). Akutna krvavitev lahko dramatično poslabša potek pridružene bolezni. Kljub učinkovitemu zdravljenju same krvavitve in uspešni preprečitvi njene ponovitve pa je lahko tako poslabšanje nepopravljivo.



Sl. 3. Učinkovitost zdravljenja bolnikov s krvavečo razjedo z zaviralci protonske črpalke (vse zajete raziskave; kontrolna skupina: zaviralec receptorjev H_2 ali placebo) (11).

Figure 3. The efficacy of proton pump inhibitors in the treatment of bleeding peptic ulcer (all included studies; control group: H_2 -receptor inhibitor or placebo) (11).

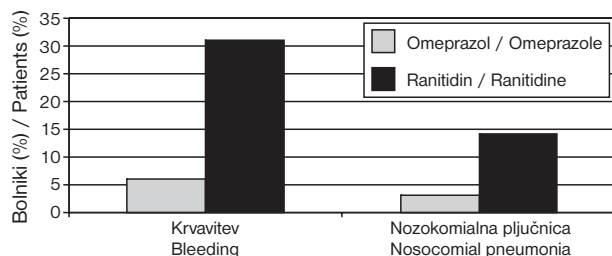
Analiza podskupin je pokazala, da zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke zmanjša tako umrljivost kot tudi potrebo po kirurškem zdravljenju in tveganje za ponovno krvavitev pri bolnikih z največjim tveganjem (bolniki z aktivno krvavitvijo ter bolniki z vidno žilo, tudi če iz nje ne krvavijo več) (11).

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke zmanjša potrebo po transfuziji in skrajša hospitalizacijo bolnikov s krvavečo razjedo (13).

Preprečevanje stresnih krvavitev

Klinično pomembna krvavitev pri bolnikih na intenzivni negi podaljša njihovo bivanje v intenzivni enoti za povprečno 7 dni in poveča njihovo umrljivost za okrog 5-krat (10). Največje tveganje za stresne krvavitve imajo umetno predihovani bolniki in bolniki s koagulopatijo. Povečano tveganje za stresne krvavitve imajo še bolniki s srčnim popuščanjem, ledvično ali jetrno okvaro, politravmatizirani bolniki, bolniki po obsežni operaciji ali z opeklinami (več kot 30 % telesne površine) ipd. (10). Antagonisti receptorjev H_2 učinkoviteje preprečujejo krvavitve kot placebo, a nekoliko povečajo tveganje za hospitalno pljučnico (15). Zaradi hitrega pojava tahifilaksije je njihova uporabnost omejena. Zaradi navedenega ima omeprazol izrazito prednost pred ranitidinom (Sl. 4) (6).

Učinek omeprazola je odvisen od odmerka. Prvih 12 ur po dajanju sta učinka 40 mg omeprazola i.v. in 80 mg v bolusu, čemur sledi infuzija 8 mg omeprazola na uro enaka. Če pa želimo vzdrževati pH višji od 6 skozi 24 ur pri vseh bolnikih, pa je potrebno dati od-



Sl. 4. Učinkovitost omeprazola in ranitidina pri preprečevanju stresnih krvavitev (6).

Figure 4. Efficacy of omeprazole and ranitidine in stress ulcer prophylaxis (6).

merik 80 mg v obliki bolusa, nato pa nadaljevati z infuzijo 8 mg omeprazola na uro (16).

Drugi razlogi za uporabo intravenskih oblik zaviralcev protonске črpalke

Najpogostejši razlog za uporabo intravenskih oblik zaviralcev želodčne sekrecije je zdravljenje krvavitev iz zgornjega dela prebavil in preprečevanje stresnih krvavitev.

Trenutno v Sloveniji noben od registriranih zaviralcev protonске črpalke (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol) nima uradno potrjene katere od teh indikacij. Podobno je tudi v svetu.

Poleg številnih raziskav, ki so potrdile koristnost uporabe teh zdravil za navedeni indikaciji, pa je zanimiva še uporaba v sklopu predoperativne priprave bolnikov.

V klinični raziskavi so merili pH in volumen želodčnega soka pri bolnikih, ki so jim predoperativno dali omeprazol ali placebo. Učinek omeprazola je bil izrazitejši, če so ga dali 1 uro pred operativnim posegom, kot 3 ure pred posegom. Uporaba omeprazola bi domnevno lahko zmanjšala tveganje za aspiracijo želodčnega soka med operativnim posegom (18).

Smernice za uporabo intravenskih oblik zaviralcev protonске črpalke

Pred farmakološkim zdravljenjem z zaviralcem protonске črpalke je pri bolnikih s krvavitvijo iz razjede potrebna endoskopska preiskava. Ta po potrebi vključuje tudi ustrezne postopke endoskopskega zaustavljanja krvavitve (npr. z epinefrinom, sklerozirajočimi sredstvi, fibrinskim lepilom, mehanskimi klipi, elektrokoagulacijo ali laserjem) (24).

Smernice obravnave bolnikov z nevarikozno krvavitvijo iz zgornjih prebavil oz. s krvavitvijo iz peptične razjede priporočajo na začetku zdravljenja intravenusko injekcijo v bolusu, nato pa zdravljenje s kontinuirano infuzijo (5, 19). Večina kliničnih raziskav je bila narejenih z omeprazolom.

Odmerek, ki ga običajno uporabljamo, je 80 mg omeprazola i.v. v obliki bolusa in nato infuzija 8 mg/h naslednjih 72 ur. Tako zdravljenje učinkovito zmanjša tveganje za ponovitev krvavitve po endoskopskem zdrav-

ljenju krvavitve (5). Če ob endoskopiji ugotovimo spremembe z majhnim tveganjem za ponovno krvavitev, bi lahko takoj začeli s peroralnim zdravljenjem (19). Majhno tveganje za ponovitev krvavitve imajo bolniki, pri katerih med endoskopijo vidimo razjedo s čistim dnom ali pa s črnimi ali rdečimi pegami. Veliko tveganje za krvavitev imajo bolniki, ki med endoskopijo še zmeraj krvavijo iz žile ali tisti, pri katerih vidimo krn žile. Tudi bolniki, katerih ulkus je pokrit s krvnim strdkom, imajo precejšnje tveganje za ponovno krvavitev (14). Bolniki z velikim tveganjem za ponovno krvavitev potrebujejo bolnišnično oskrbo vsaj tri dni, saj se večina krvavitev ponovi v tem obdobju (25).

Zaenkrat še ni znano, kateri je najmanjši še učinkoviti odmerek zaviralca protonске črpalke, ki dovolj zanesljivo preprečuje ponovitve krvavitve.

Čeprav je nekaj smernic v uporabi (20–22), pa jasnih zaključkov glede odmerjanja ni, saj je ustreznih kliničnih raziskav premalo (22).

Jetrna okvara in uporaba intravenskih oblik zaviralcev protonске črpalke

Zaviralci protonске črpalke se presnavljajo v jetrih. Omeprazol je bil prvi zaviralec protonске črpalke, ki je bil na voljo za klinično uporabo, zato je z njim narejenih tudi največ kliničnih raziskav. Zaradi dolgotrajnega učinka na želodčno sekrecijo so ta zdravila izjemno primerna za zdravljenje oz. preprečevanje krvavitev iz želodca in dvanajstnika. Pri tem se uporabljajo sorazmerno visoki odmerki. Znano je, da je presnova teh zdravil upočasnjena pri bolnikih, ki imajo jetrno okvaro.

Pri bolnikih z jetrno cirozo (Child-Pough kategorija A do C) so spremljali farmakokinetiko omeprazola (23). Trinajstim bolnikom so v veno dali zgolj 80 mg omeprazola (bolus), nato pa nadaljevali z infuzijo 8 mg/h še naslednjih 47,5 ure. Plazemske koncentracije in razpolovni čas eliminacije so bili pri bolnikih z jetrno okvaro povečani v primerjavi z zdravimi osebami. Kljub temu se plazemska koncentracija ni povečala za več kot 100 %. Kljub povečanju odmerka so bolniki zdravljenje dobro prenašali in niso ugotovili neželenih učinkov med intravenskim zdravljenjem z omeprazolom (23).

Zaključki

Za zdravljenje krvavitev iz zgornjih prebavil je pomembna zgodnja endoskopija. Med preiskavo lahko z ustreznimi endoskopskimi postopki zaustavimo krvavitev oz. zmanjšamo tveganje za njeno ponovitev. Intravensko zdravljenje z zaviralcem protonске črpalke potrebujejo vsi bolniki z velikim tveganjem za ponovitev krvavitve. Tako zdravljenje traja 72 ur. Sledi peroralno zdravljenje z zaviralcem protonске črpalke (običajni dnevni odmerki: omeprazol 20 mg do 40 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, esomeprazol 40 mg).

Omeprazol je najbolj preizkušen zaviralec protonске črpalke, saj je v klinični uporabi že 18 let. Tudi največ

kliničnih raziskav z intravensko obliko zaviralcev protonske črpalke je spremljala prav varnost in učinkovitost omeprazola. Čeprav ta zdravila formalno nimajo potrjene indikacije zdravljenje krvavitav zaradi ulkusne bolezni in indikacije preprečevanje stresnih krvavitav, se intravenska oblika teh zdravil uporablja praktično izključno za zdravljenje teh dveh stanj. Na podlagi kliničnih raziskav lahko zaključimo, da je običajno odmerjanje intravenskih oblik omeprazola 80 mg v obliki bolusa, ki mu sledi infuzija 8 mg/h. Takšno zdravljenje zmanjša tveganje za ponovitev krvavitve, zmanjša potrebo po kirurškem zdravljenju in zmanjša tveganje za pojav stresne krvavitve. Šele nadaljnje raziskave bodo morale potrditi, ali lahko za te indikacije uporabljamo tudi manjši odmerek zdravila.

Literatura

1. Kocijančič B. Krvavitve iz prebavil. In: Kocijančič A, Mrevlje F. Interna medicina. Ljubljana: EWO, d. o. o., 1998: 380–3.
2. Harris A, Stebbing J. Handbook of gastrointestinal emergencies. London: Life Science Communications Ltd.; 2002.
3. Skok P, Skok M. Krvaveča peptična razjeda: primerjava učinkovitosti dveh metod endoskopske hemostaze – prospektivna raziskava. Zdrav Vestn 2004; 73: 181–6.
4. Benedik T, Sever P, Benedik S. Kirurško zdravljenje bolnikov s krvavečo peptično razjedo. Gastroenterolog 2005; 20: 53–8.
5. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 2003; 139: 843–57.
6. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. Digestive Disease and Sciences 1997; 42 (6): 1255–9.
7. Sackier JM, Halliday K, Spratt Ph, Coelho LGV, Batte JJ, Li SK, et al. The effects of intravenous omeprazole on 24 h gastric secretion in healthy subjects. Comparisons of continuous and intermittent infusions: a pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; 3: 679–84.
8. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? Gastroenterol 1994; 106 (1): 60–4.
9. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1137–42.
10. Maton PN. Review article: prevention of stress-related mucosal bleeding with proton-pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 Suppl 3: 45–52.
11. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding (Review). The Cochrane Library 2006, Issue 1: 1–97.
12. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. BMJ 2005; 330: 568–6.
13. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay – results from the Cochrane Collaboration. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 169–74.
14. Churh N, Palmer K. Acute non-variceal gastrointestinal hemorrhage: treatment. In: McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books 1999: 118–39.
15. Anon. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses (Structured abstract). Dostopno na: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cldare/articles/DARE-968048/frame.html> (19. 5. 2006)
16. 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. Critical care Medicine 2001; 29: 1931–5.
17. Zed PJ, Loewen PS, Slavik RS, Marra CA. Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers. Ann Pharmacother 2001; 35: 1528–34.
18. Cruickshand RH, Morrison DA, Bamber PA, Nimmo WS. Effect of i.v. omeprazole on the pH and volume of gastric contents before surgery. B J Anaesthesia 1989; 63: 536–40.
19. Triadafilopoulos G. Review article: the role of antisecretory therapy in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 Suppl 3: 53–58.
20. Anon. Stress ulcer prophylaxis. Dostopno na: <http://www.cuhk.edu.hk/med/ans/Trainee%20Manual/General%20Management/Stress%20ulcer%20prophylaxis.pdf> (19. 5. 2006)
21. Joynt G. Prevention and management of stress ulcers in the ICU. Dostopno na: <http://www.aic.cuhk.edu.hk/web8/stress%20ulcers.htm> (19. 5. 2006)
22. Allen ME, Kopp BJ, Erstad BL. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. Dostopno na: http://www.medscape.com/viewarticle/472701_print (19. 5. 2006)
23. Pique JM, Feu F, de Prada G, Röhs K, Hasselgren G. Pharmacokinetics of omeprazole given by continuous intravenous infusion to patients with varying degrees of hepatic dysfunction. Clin Pharmacother 2002; 41: 999–1004.
24. Ell C. Komplikationen des peptischen Ulkus. In: Hahn EG, Riemann JF. Klinische Gastroenterologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000. p. 785–97.
25. Peterson WL, Laine L. Gastrointestinal bleeding. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal disease. Philadelphia: Saunders company; 1993. p. 162–92.