

©О. В. ОЛІЙНИК

Ooiinyuk@ur.edu.pl; ORCID 0000-0003-2886-7741

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Жешувський університет, Жешув, Польща

Побічна дія інгібіторів протонної помпи при їх плановому застосуванні у відділеннях інтенсивної терапії

Мета роботи: порівняння частоти виникнення внутрішньолікарняної пневмонії, гострого ураження нирок та діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою та сепсисом залежно від застосування омепразолу.

Матеріали і методи. Обстежено 200 хворих на тяжку ЧМТ, які перебували на пролонгованій ШВЛ. З них половина отримувала інгібітори протонної помпи, адруга половина – ні.

Основними кінцевими точками дослідження (серйозні побічні явища) були: 28-денна смертність і частота шлунково-кишкових кровотеч під час дослідження.

Вторинні кінцеві точки дослідження (побічні явища): частота гострого ураження нирок; частота діареї, виниклої внаслідок підтверженої інфекції *Clostridium difficile*; захворюваність на вентилятор-асоційовану пневмонію.

Результати. Застосування омепразолу з профілактичною метою при рутинному лікуванні сепсису після хірургічних утручань з приводу тяжкої черепно-мозкової травми підвищує ймовірність виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії, гострого ураження нирок та клостридіальної інфекції, що може бути причиною підвищення летальності.

Ключові слова: інгібітори протонної помпи; тяжка черепно-мозкова травма.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Сепсис, шок різної етіології, політравма, тяжка черепно-мозкова травма (ЧМТ), синдром поліорганної недостатності, тривала (понад 48 годин) штучна вентиляція легень (ШВЛ) є факторами ризику виникнення стресових ерозивних виразок шлунково-кишкового тракту [1]. Інгібітори протонної помпи (ІПП), введені в медичну практику в останнє десятиліття минулого століття, зробили революційний прорив у лікуванні кислотозалежних захворювань. Вони є найефективнішими препаратами для пригнічення шлункової секреції, забезпечуючи більш ефективний контроль рН, порівняно з H_2 -блокаторами [2]. Достовірно доведено здатність ІПП підвищувати та підтримувати внутрішньошлунковий рН на рівні не менше 4 одиниць при тривалій ШВЛ та в післяопераційному періоді [3]. У пацієнтів із сепсисом на тлі довготривалої ШВЛ профілактика виразок шлунково-кишкового тракту та кровотеч за допомогою ІПП є рутинним методом лікування.

На сьогоднішній день ІПП є одними з найчастіше застосовуваних препаратів у медичній практиці. Позитивний ефект ІПП незаперечний. Однак широта використання та тривалість застосування ІПП супроводжується сумнівами щодо їх безпеки. Частота неправильних і необґрунтованих призначень ІПП постійно зростає. Дані про потенційні

побічні ефекти внаслідок широкого використання ІПП неоднозначні. Є дослідження [4, 5], які вказують на те, що ІПП можуть збільшувати ризик різноманітних побічних ефектів, включаючи підвищену смертність, гостре ураження нирок (ГУН), інфекцію, спричинену *Clostridioides difficile* (CDI), нозокоміальну пневмонію. Але є інші дослідження, що не підтверджують ці висновки [6, 7]. Слід зазначити, що більшість дослідників наголошували на низькій достовірності представлених даних з цього приводу, навіть якщо отримані результати були статистично значущими. Тому стверджується необхідність подальших проспективних досліджень. Наше дослідження мало на меті порівняння ризику смертності та частоти шлунково-кишкових кровотеч (ШКК), ГУН, CDI та вентилятор-асоційованих пневмоній (ВАП) у пацієнтів із важкою ЧМТ та сепсисом в залежності від лікування омепразолом, одним із найтиповіших ІПП.

Матеріали і методи. Дизайн дослідження. Дослідження було проспективним, одноцентровим, рандомізованим, плацебо-контрольованим інтервенційним клінічним дослідженням. Воно було частиною науково-дослідної роботи “Удосконалення існуючих та розробка нових методів профілактики, діагностики та лікування найбільш поширених та соціально значущих захворювань”,

З ДОСВІДУ РОБОТИ

номер державної реєстрації 0119U002307, Тернопільський Національний медичний університет, Україна. Дослідження проводили у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільської обласної клінічної лікарні в період з 1 лютого 2016 р. по 20 грудня 2017 р. Оскільки всі пацієнти на момент рандомізації були без свідомості, інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні підписували найближчі родичі, які за законодавством України можуть на законних підставах представляти інтереси пацієнта. Дослідження схвалено Комітетом з біоетики Тернопільського національного медичного університету згідно з чинним в Україні законодавством.

Досліджувана популяція – включені до дослідження 200 послідовних пацієнтів, які відповідали всім критеріям включення та не відповідали жодному з критеріїв виключення.

Критерії включення: тяжка ЧМТ, отримана за 2 доби до зарахування у дослідження; нейрохірургічне втручання, виконане у зв'язку з тяжкою ЧМТ; ШВЛ, обумовлена неврологічним статусом пацієнта; сепсис.

До критеріїв виключення належали: пневмонія, що виникла до початку розвитку сепсису; гостре або хронічне ураження нирок, якщо воно було діагностоване до початку розвитку сепсису; гострий ентероколіт, спричинений інфекцією *Clostridium difficile*, якщо інфекція була діагностована до початку сепсису; активна виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки; гостра шлунково-кишкова кровотеча; застосування аміноглікозидів під час лікування.

Тяжку ЧМТ діагностовано згідно з рекомендаціями Committee... for Traumatic Brain Injury [8], 2019. Основним діагностичним критерієм була наявність 3–8 балів за шкалою ком Глазго. Діагноз сепсису встановлювали на основі клінічних критеріїв, визначених у рекомендаціях Третього міжнародного консенсусу щодо сепсису та септичного шоку (Сепсис – 3) [1]. Гострий ентероколіт, викликаний *Clostridium difficile*, був діагностований відповідно до критеріїв, опублікованих Kikla et al., 2020 [9]. Для діагностики діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, проводили тест “RIDASCREEN *Clostridium difficile* Toxin A/B” (R-Biopharm AG, Німеччина). ШКК діагностували на основі клінічних симптомів, як описано у Kim et al., 2014 [10]. Усім хворим з меленою виконували гастрофіброскопію для підтвердження кровотечі.

Зареєстровані учасники були випадковим чином поділені на дві групи:

• 1 група (інтервенційна, група омепразолу) – пацієнти отримували омепразол (Омепразол, Фар-

мак, Україна) внутрішньовенно одноразово в дозі 0,2 мг/кг на добу;

• Група 2 (контрольна, група плацебо) – пацієнти отримували плацебо подвійним сліпим методом.

Усі пацієнти отримували стандартне лікування згідно з рекомендаціями щодо лікування тяжкої ЧМТ [11] та сепсису [1]. Антибіотики спочатку призначали емпірично, потім відповідно до знайденої культури мікроорганізмів. Усі пацієнти отримували низькомолекулярний гепарин у профілактичних дозах. Усі хворі перебували на ШВЛ, контрольованій по тиску. Дослідження проводили протягом 28 днів після рандомізації.

Основними кінцевими точками дослідження (серйозні побічні явища) були: 28-денна смертність; частота ШКК під час дослідження.

Вторинні кінцеві точки дослідження (побічні явища): частота ГУН; частота CDI; захворюваність на ВАП.

Діагноз ВАП встановлювали на основі щонайменше двох серійних рентгенівських знімків, що демонстрували негативну динаміку (інфільтрати або консолідації) разом із позитивними культурами, отриманими безпосередньо з дихальних шляхів під час аспірації вмісту трахеї або бронхів.

Для статистичного аналізу використовували статистичне програмне забезпечення MedCalc® версії 20.009 (MedCalc Software Ltd., Остенде, Бельгія; <https://www.medcalc.org>; 2023, доступ липень 2023). Якщо за критерієм Шапіро – Вілка розподіл був ненормальним, для представлення кількісних даних розраховували медіану (Me) та інтерквартильний діапазон (QI–QIII), а для порівняння використовували критерій Манна – Уїтні. Зустрічальність (%) розраховували для якісних змінних. Для порівняння якісних характеристик використовували точний критерій Фішера. Для оцінки впливу факторів на досліджувані явища використовували логістичний регресійний аналіз, розраховували відношення шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом (CI). Площа під кривою (AUC) робочої характеристики приймача (ROC) і її 95 % ДІ були розраховані для оцінки прогнозної точності моделі. Індекс Юдена використовували для розрахунку граничного значення моделі. Були розраховані відповідна чутливість (з 95 % ДІ), специфічність (з 95 % ДІ) і, можливо, позитивні та негативні прогностичні значення (+PV та -PV відповідно). Для всіх статистичних тестів значення $p < 0,05$ вважали значущим.

Результати. Вихідні демографічні та клінічні дані в досліджуваних групах наведено в таблиці 1.

З ДОСВІДУ РОБОТИ

Таблиця 1. Базові демографічні та клінічні дані

Показник	Медіана (мін. – макс.) [QI – QIII]		P
	група 1, n=100	група 2, n=100	
Вік, роки	47 (22–74), [43,5–55]	45 (19–75), [39–54]	0,166
Жіноча стать, %	19,0	18,0	0,999
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	13,3 (12,1–15,9) [12,5–14,9]	12,9 (11,9–15,6) [12,3 to 14,8]	0,097
Прокальцитонін, нг/мл	2,4 (2,2–3,2) [2,3–2,6]	2,5 (2,3–3,2) [2,3–2,7]	0,136
Індекс маси тіла, одиниці	28,79 (25,1–31,1) [27,55–30,1]	27,9 (25,0–31,8) [26,7–29,9]	0,057
Оцінка за шкалою Глазго, бали	8 (3–8) [8–8]	8 (3–8) [8–8]	0,505
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	416 (312–454) [356–435,5]	416,5 (311–488) [359,5–441,5]	0,746
Оцінка за шкалою APACHE-II, бали	22 (17–28) [21–24]	25 (18–28) [24–25]	<0,001

Примітки: Мін.-макс. – мінімально-максимальні діапазони, QI–QIII – інтерквартильні діапазони, 1 група – група омепразолу, 2 група – група плацебо.

APACHE II – шкала, яка дозволяє оцінити тяжкість стану в дорослих осіб.

У більшості випадків сепсис виникав через 7–14 днів після операції з приводу тяжкої ЧМТ. Після встановлення діагнозу сепсису оцінювали стан хворого за шкалою APACHE II. Для статистичних цілей реєстрували найвищі значення, визначені за весь період лікування.

Результати лікування омепразолом або плацебо представлені в таблиці 2.

Незважаючи на рандомізацію, пацієнти в групі плацебо мали більш тяжкий клінічний стан на початку дослідження, ніж пацієнти в групі омепразолу (рис. 1).

Усі досліджувані ознаки аналізували після стандартизації за шкалою APACHE II. Для визначення впливу лікування омепразолом (порівняно з плацебо) на ризики смерті, ВАП та ГУН відповідно, використовували моделі логістичної регресії з поправкою на оцінку APACHE II (табл. 3).

Таблиця 2. Деякі клінічні показники, що характеризували стан пацієнтів

Показники	Медіана (мін. – макс.) [QI – QIII]		P
	група 1, n=100	група 2, n=100	
Смертність	28	22	0,334
ШКК	4	2	0,683
ГУН	36	27	0,223
Інфекції <i>Clostridioides difficile</i>	7	4	0,537
ВАП	29	22	0,330

Примітки: QI–QIII – інтерквартильний діапазон, 1 група – омепразол, 2 група – плацебо. ВАП – вентилятор-асоційована пневмонія, ГУН – гостре ураження нирок, ШКК – шлунково-кишкові кровотечі.

З ДОСВІДУ РОБОТИ

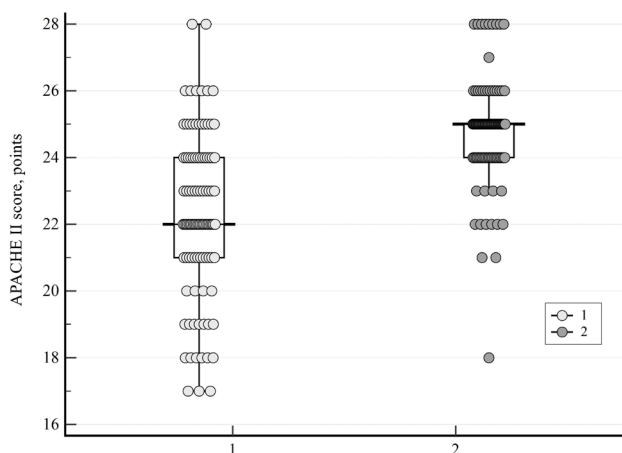


Рис. 1. Оцінка за шкалою APACHE II у пацієнтів, які отримували омепразол (незафарбовані кружечки) і плацебо (суцільні кружечки). Представлені медіана, інтерквартильні діапазони, мінімальні та максимальні значення.

На рисунку 2 продемонстровано криві робочих характеристик (ROC) одновимірних моделей для прогнозування ризиків смерті (2.1. і 2.2), ГУН (2.3 і 2.4), клостридіальної інфекції (2.5 і 2.6) і

ВАП (2.7 і 2.8) в групі 1 проти групи 2 відповідно, після коригування балів за APACHE II. Граничні значення оцінені за допомогою індексу Юдена.

Площі під кривою (AUC) робочих характеристик приймача (ROC) для всіх цих моделей були $>0,8$, тобто продемонстрували статистично виражену кореляцію між лікуванням омепразолом та балом APACHE II. Слід зазначити, що AUC для моделі прогнозування смертності була $>0,9$, що свідчить про значущу кореляцію.

Як показано на рисунку 2, у пацієнтів, які отримували лікування омепразолом, ризик смертельного випадку значно підвищується, якщо оцінка за APACHE II >23 балів. Навпаки, у пацієнтів, які отримували плацебо, порогове значення з індексом Юдена було на рівні APACHE II >25 балів. Ризик смерті на тлі омепразолу дуже високий із позитивним прогностичним значенням (+PV) до 81,8 % (95 % ДІ 67,6 % – 90,7 %). Навпаки, у групі плацебо з такою ж тяжкістю стану пацієнта (оцінка APACHE II >23 бали) ризик смерті становив лише +PV = 25,3 % (95 % ДІ 23,5 % – 27,2 %). Високий ризик смертності в групі плацебо спостерігався при APACHE II >25 балів з +PV = 91,7 %

Таблиця 3. Результати моделей двофакторної логістичної регресії, включаючи оцінку APACHE II разом із ризиками смерті, ШКК, ВАП, ГУН та СІД відповідно

Незалежна змінна		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості різниці коефіцієнта від 0, p	ВШ (95 % ДІ)
Ризик смерті				
Лікування	плацебо		Reference	
	омепразол	7,03 \pm 1,34	<0,001	1129 (81 – 16000)
Оцінка за APACHE II		3,69 \pm 0,70	<0,001	40 (10 – 157)
Ризик ВАП				
Лікування	плацебо		Reference	
	омепразол	2,47 \pm 0,51	<0,001	11,8 (4,4 – 32)
Оцінка за APACHE II		0,96 \pm 0,16	<0,001	2,6 (1,9 – 3,5)
Ризик ГУН				
Лікування	плацебо		Reference	
	омепразол	2,34 \pm 0,47	<0,001	10,4 (4,1 – 26)
Оцінка за APACHE II		0,82 \pm 0,14	<0,001	2,3 (1,7 – 2,9)
Ризик СІД				
Лікування	плацебо		Reference	
	омепразол	2,18 \pm 0,80	0,006	8,9 (1,8 – 42)
Оцінка за APACHE II		0,87 \pm 0,23	<0,001	2,4 (1,5 – 3,7)

З ДОСВІДУ РОБОТИ

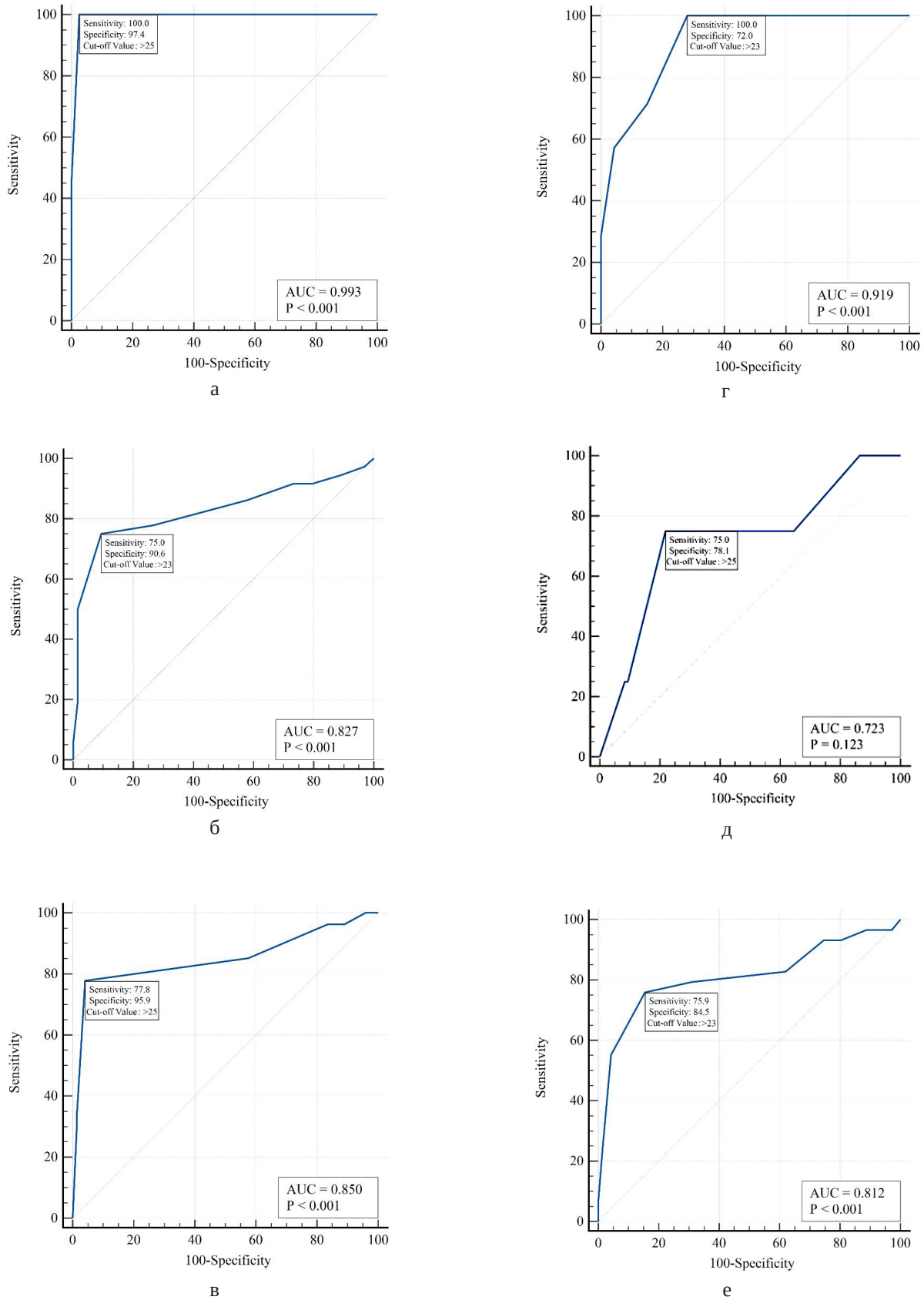


Рис. 2. Криві робочої характеристики приймача (ROC) для моделей, що прогнозують ризики смерті (а – оме- празол і б – плацебо), ГУН (в – омепразол і г – плацебо), CDI (д – омепразол і е – плацебо), відповідно, усі криві скориговані відповідно до оцінки за шкалою Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II).

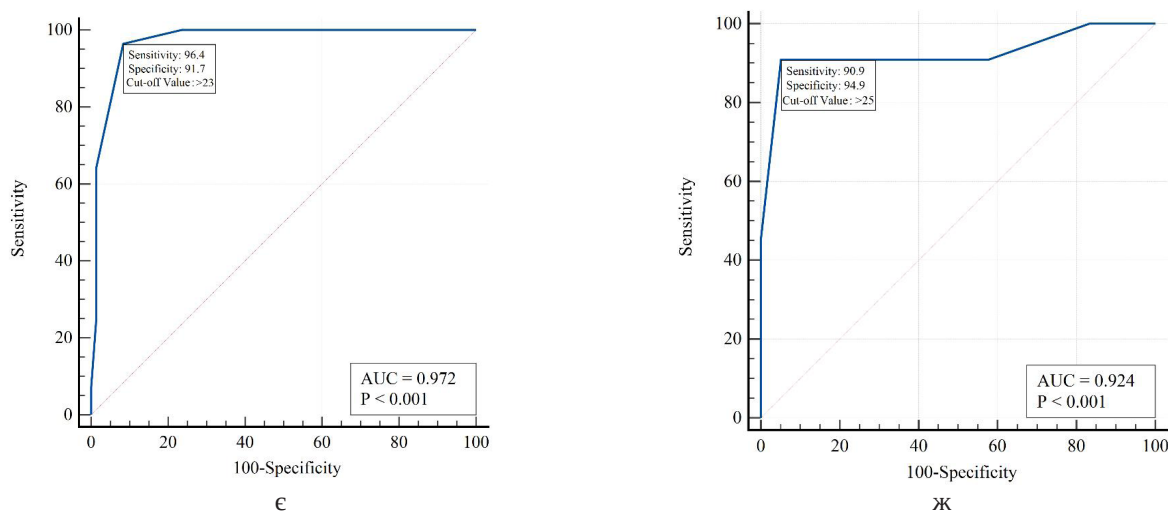


Рис. 2 (продовження). Криві робочої характеристики приймача (ROC) для моделей, що прогнозують ризики смерті ВАП (є – омепразол і ж – плацебо), відповідно, усі криві скориговані відповідно до оцінки за шкалою Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II).

(95 % ДІ 73,7 % – 97,7 %). Крім того, для пацієнтів, які отримували омепразол, ризик СДІ був прогнозований з високою ймовірністю, якщо оцінка АРАСНЕ II >23 бали, в групі плацебо ризик СДІ не корелював з оцінкою АРАСНЕ II ($p=0,123$).

Обговорення. Найважливіший висновок нашого дослідження полягає в тому, що у пацієнтів після тяжкої ЧМТ, які потребували нейрохірургічного лікування та ШВЛ, на тлі супутнього сепсису, лікування омепразолом підвищує ризик смерті, а також ризики розвитку ГУН, діареї, спричиненої *Clostridioides difficile*, та ВАП. Просте порівняння між пацієнтами, які отримували омепразол або плацебо, не виявило жодних статистично значущих відмінностей (табл. 2). Однак двофакторний логістичний регресійний аналіз безсумнівно доводить, що всі досліджувані ризики, крім ризику ШКК, значно зростали в залежності від кількості балів за шкалою АРАСНЕ II (табл. 3). Крім того, використовуючи метод оцінки ROC та індекс Юдена, ми змогли побудувати моделі, що передбачають виникнення можливих смертельних випадків залежно від показників АРАСНЕ II (рис. 2). Цей зв'язок був особливо сильним при оцінці ризику смерті: АUC кривої ROC >0,9, яка демонструє високу кореляцію (рис. 2а та 2б). Для пацієнтів, які отримували омепразол, було встановлено, що бал АРАСНЕ II = 23 є пороговим значенням, вище якого ймовірність смерті була дуже високою, тоді як для групи плацебо це порогове значення (бал АРАСНЕ II) становило = 25 балів.

Можливі механізми небажаних побічних ефектів омепразолу у тяжкохворих пацієнтів, особливо

із сепсисом, до кінця не з'ясовані. По-перше, відомо, що ІПП можуть впливати на запальні процеси, які проявляються підвищеною активністю кількох прозапальних факторів, включаючи молекули, що впливають на адгезію в кровоносних судинах, фактор некрозу пухлин та інтерлейкіни [12]. По-друге, протонні помпи, крім парієтальних клітин, знаходяться в клітинах імунної системи, таких як нейтрофіли, лімфоцити та макрофаги, а також у клітинах ниркових каналців, епітелію, міоцитах та остеокластах [13]. Потенційно ІПП можуть вплинути на усі ці структури. Зокрема, було описано блокування вакуолярної Н+АТФази в нейтрофілах, що, як показано, підвищує чутливість організму до різних інфекційних агентів [14]. По-третє, клітини людини містять органели з кислим середовищем, зокрема лізосоми, нейросекреторні гранули та ендосоми, які також можуть бути потенційними мішенями ІПП. Нарешті, було показано, що тривале застосування ІПП може пригнічувати диметиларгінін-диметиламіногідролазу та збільшувати асиметричний диметиларгінін у сироватці крові, таким чином пригнічуючи вироблення оксиду азоту та збільшуючи напругу стінки судин [15].

Основними кінцевими точками в нашому дослідженні були ризики смерті та ШКК на тлі лікування омепразолом або плацебо. Беручи до уваги оцінку АРАСНЕ II, вплив лікування на смертність був очевидним. Необхідно мати на увазі, що ефект від лікування спостерігався лише при його оцінці разом з аналізом кількості балів за АРАСНЕ II. Більшість мета-аналізів [16–19] демонстрували

відсутність впливу ІПП на смертність. Навпаки, цей ефект продемонстрували Бойд та його колеги [20]. Цікаво, що всі пацієнти в останньому дослідженні були на ШВЛ.

Ми не виявили впливу омепразолу на ШКТ та на кількість балів за шкалою АРАСНЕ II. Частота ШКК у наших пацієнтів була низькою – 4 % і 2 % у групах омепразолу та плацебо відповідно. Це узгоджується з іншими дослідженнями, які повідомляють про аналогічні показники у відділеннях інтенсивної терапії на рівні 1,3–3,3 % [21, 22]. Найімовірніше, відсутність клінічного ефекту була результатом відносно невеликого розміру вибірки пацієнтів у нашому дослідженні.

Під час аналізу всіх трьох вторинних кінцевих точок дослідження ризику виникнення ГУН, СДІ та ВАП проявлялися достовірно частіше на тлі лікування омепразолом, порівняно з плацебо. Поріг підвищеного ризику цих побічних явищ був таким самим, як і у випадку ризику смертності, тобто оцінка за АРАСНЕ II перевищувала 23 і 25 балів для омепразолу та плацебо відповідно.

У наших пацієнтів ризик ГУН був значно вищим на тлі омепразолу, порівняно з групою плацебо, та залежав від бала за АРАСНЕ II (табл. 3, рис. 2д та 2е). Цей клінічний ефект складно пояснити однозначно. Відомо, що ІПП є одними з ліків, які найчастіше асоціюються з несприятливими наслідками для нирок [23, 24], однак ці висновки ґрунтуються переважно на дослідженнях низької якості. За оцінками, загальна поширеність ГУН у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії доходить до 60 %, але досліджень, безпосередньо зосереджених на ГУН, спричиненому ІПП, немає [25]. Було продемонстровано, що омепразол може індукувати дозозалежну загибель клітин у клітинних лініях проксимальних каналців людини та первинних культурах клітин проксимальних каналців у концентраціях, подібних до концентрацій у сироватці крові хворих на пептичну виразку [26]. Цей процес може посилюватися у пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії через низку таких факторів як можлива гіперперфузія нирок, сепсис, невідкладне оперативне втручання. Результати, представлені нещодавно Кохом, 2023, [27] можуть опосередковано підтвердити це припущення. Вони продемонстрували, що у літніх пацієнтів після кардіохірургічного втручання передопераційне застосування ІПП було суттєво пов'язане із загальною захворюваністю на ГУН (скориговане співвідношення шансів [OR = 1,21; 95 % ДІ, 1,03–1,42; P=0,02] та діалізом (OR = 1,74; 95 % ДІ, від 1,15 до 2,63).

Clostridioides difficile є головною причиною діареї на тлі лікування антибіотиками. Цей патоген

може збільшувати смертність у відділеннях інтенсивної терапії більш ніж на 30 % [28]. Механізм, за допомогою якого терапія ІПП сприяє ризику СДІ, до кінця не встановлений. Є припущення, що вегетативні форми *Clostridioides difficile* можуть виживати при рН шлунка вище 4. Таким чином, лікування ІПП, особливо якщо воно супроводжується введенням антибіотиків, імовірно, впливає на мікробіом кишечника і, як наслідок, підвищує ризик нозокоміального СДІ [29]. Було також припущено, що ІПП можуть знижувати експресію генів, що впливає на цілісність колоноцитів. У нашому дослідженні ризик СДІ був значно вищим у групі омепразолу, ніж у групі плацебо, і залежав від бала АРАСНЕ II (табл. 3, рис. 2д та 2е). Літературні дані щодо впливу ІПП на СДІ у тяжкохворих пацієнтів є досить нечисленними та містять суперечливі результати [30–33].

Третьою вторинною кінцевою точкою в нашому дослідженні був вплив ІПП на частоту ВАП. Останні діагностують у 1/3 пацієнтів, які перебувають на ШВЛ у неінфекційних відділеннях інтенсивної терапії. ВАП може бути дуже небезпечним проявом сепсису [34]. Розвиток ВАП зазвичай передбачає несприятливий результат лікування. Як показано в таблиці 3 і на рис. 2є і 2ж, у нашій популяції ризик ВАП залежав від застосовуваного лікування та сильно корелював з балом АРАСНЕ II. Знову ж таки, складно прямо порівнювати літературні дані з нашими результатами, адже більшість досліджень впливу ІПП на нозокоміальну пневмонію не зосереджені на пацієнтах з ШВЛ. У більшості автори не виявили істотного впливу лікування на нозокоміальну пневмонію [35, 36]. Ми знайшли два дослідження за участю пацієнтів, дуже схожих на нашими, а саме з гострим геморагічним інсультом, які показали, що нозокоміальна пневмонія була вдвічі більш поширеною серед тих, хто отримував ІПП, порівняно з плацебо [37, 38]. Можна припустити, що у пацієнтів з порушенням свідомості та з розладами ковтання є підвищена ймовірність аспірації і, як наслідок, пневмонії.

У сукупності наше дослідження показує, що у тяжкохворих пацієнтів після нейрохірургічних процедур у зв'язку з гострою тяжкою ЧМТ на тлі ШВЛ та сепсису використання ІПП пов'язане з підвищеним ризиком смерті та іншими побічними ефектами, включаючи ГУН, кластридальну інфекцію і ВАП. Усі ці ризики тісно корелюють із клінічним статусом пацієнта, оціненим за шкалою АРАСНЕ II.

Звичайно, наше дослідження має деякі обмеження. По-перше, це одноцентрове дослідження з відносно невеликою популяцією пацієнтів. По-друге, досліджувана популяція була ретельно

відібрана, тому отримані результати не слід безпосередньо екстраполювати на інших тяжкохворих пацієнтів. Необхідні подальші проспективні та багатоцентрові дослідження, щоб перевірити наші висновки на більшій кількості пацієнтів.

Висновки. Застосування омепразолу в пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою та сепсисом може підвищити частоту вентилятор-асоційованої пневмонії, гострого ураження нирок, кластридальної інфекції та, як наслідок, смерт-

ності. Лікування омепразолом у цих пацієнтів односторонньо слід проводити тим, хто має підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі.

Джерела фінансування. Власні кошти автора.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів. Олійник О. В. – концептуалізація, нагляд, формальний аналіз, написання, редактування; дослідження, аналіз та інтерпретація, візуалізація.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Seymour C. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / C. Seymour // *JAMA*. – 2016 A. – No. 315(8). – P. 762–74. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
2. Strand D. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review / D. Strand // *Gut Liver*. – 2017. – No. 11(1). – P. 27–37. DOI: 10.5009/gnl15502.
3. Ahmed A. Proton Pump Inhibitors / A. Ahmed // *StatPearls*. – 2023. – An official website of the United States government. Last Update: May 1, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>.
4. Baiardi G. Deprescribing Strategies: A Prospective Study on Proton Pump Inhibitors / G. Baiardi // *J Clin Med*. – 2023. – No.12(8). – P. 3029–33. DOI: 10.3390/jcm12083029.
5. Kinoshita Y. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use / Y. Kinoshita // *J Neurogastroenterol Motil*. – 2018. – No. 24(2). – P. 182–196. DOI: 10.5056/jnm18001.
6. He N. Are Proton Pump Inhibitors More Effective Than Histamine-2-Receptor Antagonists for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies / N. He // *Ann Pharmacother*. – 2022. – No. 56(9). – P. 988–997. DOI: 10.1177/10600280211059040.
7. Dharmarajan T. S. The Use and Misuse of Proton Pump Inhibitors: An Opportunity for Deprescribing / T. S. Dharmarajan // *J Am Med Dir Assoc*. – 2021. – No. 22(1). – P.15–22. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.09.046.
8. Evaluation of the Disability Determination Process for Traumatic Brain Injury in Veterans. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Committee on the Review of the Department of Veterans Affairs Examinations for Traumatic Brain Injury. Washington (DC): National Academies Press (US).- 2019. DOI: 10.17226/25317 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542602/>
9. Kukla M. Guidelines for Clostridium difficile infection in adults / M. Kukla // *Prz Gastroenterol*. – 2020. – No. – 15(1). – P. 1–21. DOI: 10.5114/pg.2020.93629.
10. Kim, B. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians / B. Kim // *World J Gastrointest Pathophysiol*. – 2014. – No. 5(4). – P. 467–478. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.467.
11. Carney N. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition / N. Carney // *Neurosurgery*. – 2017. – No. 80(1). – P. 6–15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432.
12. Ghebremariam YT, Cooke JP, Gerhart W, et al. Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis / Y. Ghebremariam // *J Transl Med*. – 2015. – No. 13. – P. 249. DOI: 10.1186/s12967-015-0614-x.
13. Li Z. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: A meta-analysis / Z. Li // *Saudi J Gastroenterol*. – 2017. – No. 23(4). – P. 222–228. DOI: 10.4103/sjg.SJG_573_16.
14. Strand D. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review / D. Strand // *Gut Liver*. – 2017. – No. 11(1). – P. 27–37. DOI: 10.5009/gnl15502.
15. Brunner G. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease / G. Brunner // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2012. – No. 36(1). – P. 37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x.
16. Deliwala S. Proton Pump Inhibitors Versus Histamine-2-Receptor Antagonists for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. / S. Deliwala // *J Clin Gastroenterol*. – 2022. – No. 56(3). – P. 204–217. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001562.
17. Reynolds P. Re-evaluating the Utility of Stress Ulcer Prophylaxis in the Critically Ill Patient: A Clinical Scenario-Based Meta-Analysis / P. Reynolds // *Pharmacotherapy*. – 2019. – No. 39(3). – P. 408–420. DOI: 10.1002/phar.2172.
18. Alshamsi F. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / F. Alshamsi // *Crit Care*. – 2016. – No. 20(1). – P. 120. DOI: 10.1186/s13054-016-1305-6.
19. Wang Y. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials / Y. Wang // *Intensive Care Med*. – 2020. – No. 46(11). – P. 1987–2000. DOI: 10.1007/s00134-020-06209-w.
20. Boyd C. A pragmatic assessment of proton pump inhibitors vs. histamine type 2 receptor antagonists on clinically important gastrointestinal bleeding and mortality when used for stress ulcer prophylaxis in the ICU / C. Boyd // *Pharmacotherapy*. – 2021. – No. 41(10). – P. 820–827. DOI: 10.1002/phar.2621.
21. Kumar S. Incidence and risk factors for gastrointestinal bleeding among patients admitted to medical intensive care units / S. Kumar // *Frontline Gastroenterol*. – 2017. – No. 8(3). – P. 167–173. DOI: 10.1136/flgastro-2016-100722.
22. Chu Y. Incidence and risk factors of gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients / Y. Chu // *World J Emerg Med*. – 2010. – No. (1). – P. 32–36.
23. Nochaiwong S. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis / S. Nochaiwong // *Nephrol Dial Transplant*. – 2018. – No. 33(2). – P. 331–342. DOI: 10.1093/ndt/gfw470.

24. Sanchez-Alamo B. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis / B. Sanchez-Alamo // *Nephron*. – 2023. – No. 147(2). – P. 78–90. DOI: 10.1159/000525561.
25. Hoste E. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? / E. Hoste // *Crit Care Med*. – 2008. – No. 36(4 Suppl). – P. S146–51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168c590.
26. Fontecha-Barriuso M. Molecular pathways driving omeprazole nephrotoxicity / M. Fontecha-Barriuso // *Redox Biol*. – 2020. – No. 32. – P. 101464. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101464.
27. Koh H. Association Between Proton Pump Inhibitor Exposure and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery / H. Koh // *Mayo Clin Pro*. – 2023. – No. 98(2). – P. 266–277. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.07.024. PMID: 36737115.
28. Elliott B. Clostridium difficile infection: evolution, phylogeny and molecular epidemiology / B. Elliot // *Infect Genet Evol*. – 2017. – No. 9. – P. 1–11. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.12.018. Epub 2016 Dec 22.
29. Bavishi C. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection / C. Bavishi // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2011. – No. 34 (11–12). – P. 1269–81. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x.
30. Reveles K. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition / K. Reveles // *Gut*. – 2018. – No. 67(7). – P. 1369–1370. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315306.
31. Samarkos M. The role of gut microbiota in Clostridium difficile infection / M. Samarkos // *Eur J Intern Med*. – 2018. – No. 50. – P. 28–32. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.02.006.
32. Lin C. Proton Pump Inhibitor-Induced Gut Dysbiosis Increases Mortality Rates for Patients with Clostridioides difficile Infection / C. Lin // *Microbiol Spectr*. – 2022. – No. 10(4). DOI: 10.1128/spectrum.00486-22.
33. Hegarty JP, Sangster W, Harris LR 3rd, Stewart DB. Proton pump inhibitors induce changes in colonocyte gene expression that may affect Clostridium difficile infection / J. Hegarty // *Surgery*. – 2014. – No. 156(4). – P. 972–8. DOI: 10.1016/j.surg.2014.06.074.
34. Spalding M. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions / Spalding // *Crit Care Clin*. – 2017. – No. 33(2). – P. 277–292. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.009.
35. Buendgens L. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridioides difficile-associated diarrhea / L. Buendgens // *J Crit Care*. – 2014. – No. 29(4). – P. 696.e11–5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.002.
36. Zhou X. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine 2 receptor antagonists in critically ill adults - a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis / X. Zhou // *BMC Gastroenterol*. – 2019. – No. 19(1). – P. 193. DOI: 10.1186/s12876-019-1105-y.
37. Ran L. Proton pump inhibitor prophylaxis increases the risk of nosocomial pneumonia in patients with an intracerebral hemorrhagic stroke / L/Ran // *Acta Neurochir Suppl*. – 2011. – No. 111. – P. 435–9. DOI: 10.1007/978-3-7091-0693-8_75. PMID: 21725797.
38. Arai N. Histamine H2-Blocker and Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Pneumonia in Acute Stroke: A Retrospective Analysis on Susceptible Patients / N. Arai // *PLoS One*. – 2017. – No. 12(1). – P. e0169300. DOI: 10.1371/journal.pone.0169300.

REFERENCES

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):762–74. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
2. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver*. 2017 Jan; 11(1): 27–37. Published online 2016 Nov 14. DOI: 10.5009/gnl15502.
3. Ahmed A, Clarke J. Proton Pump Inhibitors, StatPearls 2023. An official website of the United States government. Last Update: May 1, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>.
4. Baiardi G, Mattioli F, et al. Deprescribing Strategies: A prospective study on proton pump inhibitors. *J Clin Med*. 2023; 12(8):3029. DOI: 10.3390/jcm12083029.
5. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018; 24(2):182–196. DOI: 10.5056/jnm18001.
6. He N, Yan Y, Su S, et al. Are proton pump inhibitors more effective than histamine-2-receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients? a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Pharmacother*. 2022; 56(9):988–997. DOI: 10.1177/10600280211059040.
7. Dharmarajan TS. The use and misuse of proton pump inhibitors: an opportunity for deprescribing. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22(1):15–22. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.09.046.
8. Evaluation of the Disability Determination Process for Traumatic Brain Injury in Veterans. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Committee on the Review of the Department of Veterans Affairs Examinations for Traumatic Brain Injury. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Apr 10. PMID: 31211534 Bookshelf ID: NBK542602 DOI: 10.17226/25317 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542602/>
9. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A. Guidelines for Clostridium difficile infection in adults. *Prz Gastroenterol*. 2020;15(1):1–21. DOI: 10.5114/pg.2020.93629. Epub 2020 Mar 19.
10. Kim, BS, Li, BT, Engel, A. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5(4): 467–478. Published online 2014 Nov 15. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.467.
11. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017; 80(1):6–15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432.
12. Ghebremariam YT, Cooke JP, Gerhart W, et al. Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis. *J Transl Med*. 2015; 13:249. DOI: 10.1186/s12967-015-0614-x.
13. Li Z, Wu C, Li L, et al. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017; 23(4):222–228. DOI: 10.4103/sjg.SJG_573_16.
14. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver*. 2017; 11(1):27–37. DOI: 10.5009/gnl15502.
15. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36(1):37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x.
16. Deliwala SS, Hamid K, Goyal H, et al. Proton pump inhibitors

З ДОСВІДУ РОБОТИ

- versus histamine-2-receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2022; 56(3):204-217. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001562.
17. Reynolds PM, MacLaren R. Re-evaluating the utility of stress ulcer prophylaxis in the critically ill patient: a clinical scenario-based meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2019; 39(3):408-420. DOI: 10.1002/phar.2172.
18. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2016; 20(1):120. DOI: 10.1186/s13054-016-1305-6.
19. Wang Y, Ge L, Ye Z, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2020; 46(11):1987-2000. DOI: 10.1007/s00134-020-06209-w.
20. Boyd C, Hassig T, MacLaren R. A pragmatic assessment of proton pump inhibitors vs. histamine type 2 receptor antagonists on clinically important gastrointestinal bleeding and mortality when used for stress ulcer prophylaxis in the ICU. *Pharmacotherapy.* 2021; 41(10):820-827. DOI: 10.1002/phar.2621.
21. Kumar S, Ramos C, Garcia-Carrasquillo RJ, et al. Incidence and risk factors for gastrointestinal bleeding among patients admitted to medical intensive care units. *Frontline Gastroenterol.* 2017; 8(3):167-173. DOI: 10.1136/flgastro-2016-100722.
22. Chu YF, Jiang Y, Meng M, et al. Incidence and risk factors of gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. *World J Emerg Med.* 2010; 1(1):32-6. PMC4129768.
23. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33(2):331-342. DOI: 10.1093/ndt/gfw470.
24. Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron.* 2023; 147(2):78-90. DOI: 10.1159/000525561. Epub 2022 Jul 13.
25. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med.* 2008; 36(4 Suppl):S146-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168c590.
26. Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Martínez-Moreno JM, et al. Molecular pathways driving omeprazole nephrotoxicity. *Redox Biol.* 2020; 32:101464. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101464.
27. Koh HB, Joo YS, Kim HW, Jo W, Chan Kang S, Jhee JH, Han M, Lee M, Han SH, Yoo TH, Kang SW, Park JT. Association between proton pump inhibitor exposure and acute kidney injury after cardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* 2023; 98(2):266-277. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.07.024. PMID: 36737115.
28. Elliott B, Androga GO, Knight DR, Riley TV. Clostridium difficile infection: evolution, phylogeny and molecular epidemiology. *Infect Genet Evol.* 2017; 49:1-11. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.12.018. Epub 2016 Dec 22.
29. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(11-12):1269-81. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x. Epub 2011 Oct 17.
30. Reveles KR, Ryan CN, Chan L, et al. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition. *Gut.* 2018; 67(7):1369-1370. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315306.
31. Samarkos M, Mastrogianni E, Kampouroupoulou O. The role of gut microbiota in Clostridium difficile infection. *Eur J Intern Med.* 2018; 50:28-32. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.02.006.
32. Lin CY, Cheng HT, Kuo CJ, et al. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis increases mortality rates for patients with clostridioides difficile infection. *Microbiol Spectr.* 2022; 10(4):e0048622. DOI: 10.1128/spectrum.00486-22
33. Hegarty JP, Sangster W, Harris LR 3rd, Stewart DB. Proton pump inhibitors induce changes in colonocyte gene expression that may affect Clostridium difficile infection. *Surgery.* 2014; 156(4):972-8. DOI: 10.1016/j.surg.2014.06.074.
34. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit Care Clin.* 2017; 33(2):277-292. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.009.
35. Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridioides difficile-associated diarrhea. *J Crit Care.* 2014; 29(4):696.e11-5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.002.
36. Zhou X, Fang H, Xu J, et al. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine 2 receptor antagonists in critically ill adults - a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19(1):193. DOI: 10.1186/s12876-019-1105-y.
37. Ran L, Khatibi NH, Qin X, Zhang JH. Proton pump inhibitor prophylaxis increases the risk of nosocomial pneumonia in patients with an intracerebral hemorrhagic stroke. *Acta Neurochir Suppl.* 2011; 111:435-9. DOI: 10.1007/978-3-7091-0693-8_75. PMID: 21725797.
38. Arai N, Nakamizo T, Ihara H, et al. Histamine H2-Blocker and proton pump inhibitor use and the risk of pneumonia in acute stroke: a retrospective analysis on susceptible patients. *PLoS One.* 2017; 12(1):e0169300. DOI: 10.1371/journal.pone.0169300.

Отримано 21.05.2024

Електронна адреса для листування: Ooliynuk@ur.edu.pl

O. V. OLIYNYK

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

University of Rzeszów, Poland

SIDE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS IN THE CASE OF THEIR ROUTINE USE IN INTENSIVE CARE UNITS.

The aim of the work: to compare the incidence of nosocomial pneumonia, acute kidney injury and diarrhea caused by *Clostridium difficile* in patients with severe head injury and sepsis depending on the use of omeprazole.

Materials and Methods. 200 patients with severe TBI who were on prolonged mechanical ventilation were examined. Half of them received proton pump inhibitors, the other half did not.

The primary endpoints of the study (serious adverse events) were: • 28-day mortality, and • frequency of gastrointestinal bleeding during the study.

Secondary endpoints of the study (adverse events) were: • frequency of acute kidney injury, • frequency of diarrhea caused by confirmed *Clostridium difficile* infection, • incidence of ventilator-associated pneumonia.

Results. Prophylactic use of omeprazole in the routine treatment of sepsis after surgery for severe head injury increases the likelihood of ventilator-associated pneumonia, acute kidney injury, and clostridial infection, which may be the cause of increased mortality.

Key words: proton pump inhibitors; severe brain injury