

Stress Ulcer Prophylaxis

สมชาย เหลืองจารุ, พบ.*

ภูมิหลัง

ในปี ค.ศ.1842 Curling ได้รายงานผู้ป่วย severe burn ที่เกิดแผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วน duodenum ร่วมกับมีภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหาร ส่วนบน ปี ค.ศ.1936 Hans Selye เป็นผู้ใช้คำ stress ulcer ครั้งแรก ปี ค.ศ.1942 Cushing รายงานผู้ป่วยที่เกิด stress ulcer หลังได้รับบาดเจ็บในศีรษะ ปี ค.ศ.1960 Davenport รายงานถึงความสำคัญของ gastric mucosal barrier ในการป้องกัน stress ulcer ปี ค.ศ. 1970 พบว่าภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนจาก stress ulcer เป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญของการตายของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต ปี ค.ศ.1980 ยา H2 Antagonist ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการป้องกันเลือดออกจาก stress ulcer ในผู้ป่วยวิกฤต

อุบัติการณ์

มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 70-90 ของผู้ป่วยชั้นวิกฤต⁽¹⁾ จะมี gastric erosion ซึ่งส่วนใหญ่อยู่บริเวณ fundus และมักไม่มีอาการ บางคนอาจมีการเปลี่ยนแปลงจาก erosion เป็น ulcer และทำให้เกิดเลือดออกได้ โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกจาก stress ulcer ได้แก่^(2,3)

- | | |
|---------------------------|--|
| 1) Mechanical ventilation | 2) Coagulopathy |
| 3) Shock | 4) Severe sepsis |
| 5) Head trauma | 6) Neurosurgery |
| 7) Multiple trauma | 8) Tetraplegia |
| 9) Multiple organ failure | 10) Severe burn (มากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ร่างกาย) |

ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจและผู้ป่วยที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารมากที่สุด โดยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งหรือทั้ง 2 ข้อ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 3.7 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงซึ่งมีอุบัติการณ์ร้อยละ 0.1⁽³⁾ จากการศึกษาเดียวกันพบว่าในกลุ่มที่มีเลือดออกจาก stress ulcer มีอัตราการตายร้อยละ 48.5 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่มีเลือดออกมีอัตราการตายเพียงร้อยละ 9

อุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกจาก stress ulcer ในปัจจุบันลดลงอย่างมาก จากเดิม (ปี ค.ศ. 1970-1980) พบได้ร้อยละ 20-30 ลดลงเหลือร้อยละ 1.5-14 โดยปัจจัยที่ทำให้อุบัติการณ์ดังกล่าวลดลง เชื่อว่าเกิดจากการดูแลรักษาผู้ป่วยดีขึ้น เช่น การให้น้ำที่เพียงพอ, การดูแลสมดุลของเกลือแร่, การให้ออกซิเจน, การแก้ไขภาวะ hemodynamic instability, การให้ออกซิเจน, การป้องกันและรักษาการติดเชื้อ, การให้ sedative agent และยากระตุ้นปอด, การรักษา multiple organ failure รวมถึงการให้ยาเพื่อป้องกัน stress ulcer.

กลไกการเกิด Stress Ulcer

เชื่อว่าเกิดจากความไม่สมดุลของปัจจัยที่จะทำลายเยื่อกระเพาะอาหาร (aggressive factors) และปัจจัยการป้องกันการทำลายเยื่อกระเพาะอาหาร (defensive factors)

Aggressive factors

1. Acid secretion การหลั่งกรดมากขึ้นเป็นสาเหตุของการเกิด stress ulcer ในผู้ป่วย burn และผู้ป่วยที่ได้

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชสีมา 30000

รับอุบัติเหตุ ส่วนผู้ป่วยวิกฤตกลุ่มอื่นๆ พบว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของการหลังกรด เมื่อเทียบกับคนปกติ⁽⁴⁾

2. Pepsin ทางทฤษฎีพบว่า pepsin มีส่วนในการเกิด stress ulcer อย่างไรก็ตามไม่พบว่าผู้ป่วยวิกฤตมี pepsin เพิ่มขึ้น⁽⁴⁾

3. Bile acid พบว่ามีการไหลย้อนกลับของ bile acid เข้าสู่กระเพาะอาหารในผู้ป่วยวิกฤตมากขึ้น ทำให้มีการทำลายเยื่อกระเพาะอาหารโดยตรง แต่ปัจจุบันยังไม่ทราบบทบาทที่แน่ชัดของ bile acid ในการเกิด stress ulcer

Defensive factors

1. Mucous layer และ Bicarbonate secretion ทำหน้าที่หลักในการป้องกัน back diffusion ของ hydrogen ion ที่จะทำลายเยื่อกระเพาะอาหาร โดยภาวะ multiple organ failure หรือการลดลงของ gastric mucosal ATP จะทำให้การหลั่ง mucous และ bicarbonate จากเยื่อกระเพาะอาหารเสียไป

2. Mucosal blood flow มีความสำคัญต่อ gastric mucosal integrity การไหลเวียนเลือดที่เพียงพอสามารถกำจัด hydrogen ion ที่ back diffuse เข้าสู่กระเพาะอาหารได้ ภาวะ vasoconstriction จาก shock หรือ sepsis ทำให้เกิด mucosal ischemia, tissue acidosis เป็นผลให้เกิด stress ulcer ในที่สุด⁽⁵⁾

3. Epithelial renewal เป็นกลไกช่วยทำหน้าที่ซ่อมแซมเยื่อกระเพาะอาหารที่ถูกทำลาย พบว่าในภาวะ shock จะมี gastric mucosal ATP ลดลง เป็นผลทำให้เกิดการยับยั้งการซ่อมแซมดังกล่าว ทำให้พยาธิสภาพเป็นมากขึ้นและเป็น stress ulcer ในที่สุด⁽⁶⁾

สรุปว่า stress ulcer ในผู้ป่วยวิกฤตส่วนใหญ่เกิดจากการลดลงของ defensive factors เป็นสำคัญ ส่วนน้อยเกิดจาก aggressive factor เพิ่มขึ้น⁽⁷⁾

ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* กับการเกิด stress ulcer ยังไม่มีข้อมูลการ

ศึกษามากพอ⁽⁸⁾

Stress Ulcer Prophylaxis

ในปัจจุบันมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิด stress ulcer มากขึ้น นำมาซึ่งวิธีการป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าว ได้แก่การดูแลผู้ป่วยในภาวะวิกฤติอย่างเหมาะสมและเลือกใช้ยาในการป้องกัน stress ulcer ซึ่งมีข้อมูลต่างๆ ดังจะกล่าวในรายละเอียดดังต่อไปนี้⁽³⁾

1. H2-Antagonist

ออกฤทธิ์ลดการหลังกรดผ่านทาง H2 receptor โดยไม่มีผลต่อ gastric mucosal barrier และพบว่า gastric pH ที่สูงมากกว่า 4 สามารถลด active hydrogen ion และป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกได้

2. Pirenzepine

เป็นยากลุ่ม anticholinergic ออกฤทธิ์ต่อ muscarinic M1 receptor ในกระเพาะอาหาร พบว่าสามารถลดการหลังกรด, ลดการหลั่งน้ำย่อยและยังสามารถกระตุ้นการหลั่ง prostaglandin, mucous และ bicarbonate และเพิ่ม mucosal blood flow ด้วย

3. Antacids

ออกฤทธิ์โดยการ neutralizes กรด และจับกับ pepsin โดยที่การทำให้ gastric pH สูงมากตลอดเวลาต้องให้ยาทุก 1-2 ชั่วโมง นอกจากนี้ antacids ยังสามารถกระตุ้นการหลั่ง prostaglandin, mucous และ bicarbonate, เพิ่ม mucosal blood flow, กระตุ้น epithelial renewal และ aluminium hydroxide ที่ผสมอยู่ยังสามารถจับกับ bile acid ทำให้ลด mucosal damage ได้

4. Sucralfate

เป็นสารประกอบ poly-aluminium salt ออกฤทธิ์โดยเคลือบบน gastric mucosa เพิ่มความแข็งแรงให้ gastric mucosa barrier นอกจากนี้ยังสามารถจับกับ pepsin และ bile acid, กระตุ้นการหลั่ง prostaglandin, mucous และ bicarbonate, เพิ่ม mucosal blood flow

และกระตุ้น epithelial renewal⁽⁹⁾

5. Prostaglandins

ออกฤทธิ์ทั้งด้าน aggressive factors และ defensive factors โดยในขนาดต่ำ ๆ จะออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง mucous และ bicarbonate และเพิ่ม mucosal blood flow ส่วนขนาดสูง จะออกฤทธิ์ลดการหลั่งกรด ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ท้องเสีย ซึ่งพบได้ร้อยละ 25

6. Proton pump inhibitors

ออกฤทธิ์ยับยั้ง $H^+ - K^+ ATPase$ pump มีผลยับยั้งการหลั่งกรด ทั้งที่ถูกกระตุ้นผ่านทาง histamine และ vagus nerve

Clinical studies

พบมีการศึกษามากมาย (ไม่ต่ำกว่า 260 การศึกษา) ถึงประสิทธิภาพของยาต่างๆ ในการป้องกันภาวะเลือดออกจาก stress ulcer ซึ่งแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันทั้งรูปแบบการศึกษา, ยาที่ใช้, ประชากรที่ศึกษาและตัววัดผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น (Outcome measure) สามารถแยกเปรียบเทียบได้ดังนี้

การเปรียบเทียบการให้ยาป้องกัน Stress Ulcer กับยาหลอก

Antacid พบว่าสามารถลดการเกิด overt และ clinically bleeding ได้ โดยประสิทธิภาพขึ้นกับความถี่ในการให้ยา ถ้าให้ยาห่างกันกว่า 3 ชั่วโมง ประสิทธิภาพจะลดลง⁽¹⁰⁻¹²⁾

H2 antagonist พบว่าสามารถลดทั้งการเกิด overt และ clinically bleeding ได้ โดยการให้ยาแบบต่อเนื่อง มีประสิทธิภาพในการลด pH ในกระเพาะอาหารได้สม่ำเสมอว่าการให้แบบเป็นครั้ง (bolus) ซึ่งประสิทธิภาพของยา H2 antagonists แต่ละชนิดไม่ต่างกัน⁽¹²⁻¹⁶⁾

Pirenzepine พบว่าสามารถลดการเกิด over bleeding ได้แต่ยังไม่มีการศึกษาในกลุ่ม clinical bleeding ขนาดยาที่ใช้ส่วนใหญ่คือ 30 มิลลิกรัมต่อวัน

Sucralfate พบว่าลดการเกิด overt bleeding ได้⁽¹⁶⁾

ส่วนประสิทธิภาพของ prostaglandins และ omeprazole ยังมีการศึกษาน้อย

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการป้องกัน

Stress Ulcer

H2 Antagonists VS Antacids

จาก metaanalysis พบว่า H2-antagonist มีแนวโน้มในการลดอุบัติการณ์ overt bleeding จาก stress ulcer มากกว่า antacids^(2,7)

H2-Antagonists VS Pirenzepine

พบว่าการให้ pirenzepine จะป้องกันการเกิดเลือดออกจาก stress ulcer ดีกว่าการให้ H2-antagonists^(17,18) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ แต่บางการศึกษาพบว่าการให้ H2-antagonists หรือ pirenzepine มีผลไม่ต่างกันและถ้าให้ร่วมกันผลการรักษาจะดีกว่าให้ตัวเดียว⁽¹⁹⁾

Sucralfate VS Antacids / H2-Antagonists

อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกจาก stress ulcer เมื่อให้ sucralfate และ antacid จะพอ ๆ กัน^(2, 17, 20-24) แต่การให้ sucralfate จะได้ผลดีกว่า H2-antagonist^(2, 17, 23) และ sucralfate ทำให้แผลหายนานกว่า (remission) และเกิด nosocomial pneumonia น้อยกว่า^(2,17, 21-30)

การเปรียบเทียบยาในกลุ่มอื่นๆ

เปรียบเทียบการป้องกันเลือดออกใน stress ulcer ระหว่าง ranitidine และ omeprazole⁽³¹⁾ พบว่า omeprazole มีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกน้อยกว่า ranitidine และยังพบอุบัติการณ์การเกิด nosocomial pneumonia น้อยกว่า^(32, 33) แต่ปัจจุบันยังมีข้อมูลของ omeprazole น้อยอยู่

ผลข้างเคียงของยา

1. Bronchopulmonary infection

การติดเชื้อในปอดและหลอดลมจากแบคทีเรียแกรมลบ เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วย

วิกฤตและต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่นอนราบและใส่สายให้อาหารจะมีโอกาสสำลักและเกิดปอดอักเสบง่าย

มีการศึกษาพบว่าแบคทีเรียในกระเพาะอาหารจะเจริญเติบโตได้ดีในภาวะที่มี pH มากกว่า 4 ดังนั้นการให้ยาที่ผลต่อการเพิ่ม pH เช่น antacids หรือ H2 antagonists จะทำให้เกิดการเจริญเติบโตของแบคทีเรียมากขึ้น^(2, 28, 34) ในช่วงแรกๆ อุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ถ้าผู้ป่วยอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตนาน จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบจากแบคทีเรียแกรมลบ^(29, 35) โดยที่ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ sucralfate จะมีอุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบน้อยกว่า^(2, 17, 21-24, 26-30)

แต่มีการศึกษาบางรายงานที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้ sucralfate กับ antacid หรือ H2 antagonist อุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบไม่ต่างกัน⁽³⁶⁻³⁸⁾

การให้ antacid และ H2 antagonist ร่วมกัน จะมีอุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบมากกว่าการได้ยาตัวเดียวเนื่องจากมี gastric volume มากกว่าและ acid neutralization มากกว่า

2. Cardiovascular system

พบมากในผู้ป่วยที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ เช่น pirenzepine อาจเกิดใจสั่นชั่วคราวได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้ยาเป็นครั้ง ๆ ยากลุ่ม H2 antagonist อาจมี negative chronotropic จนถึงมีหัวใจหยุดเต้นหรือมีความดันโลหิตต่ำ โดยพบใน cimetidine บ่อยกว่า ranidine หรือ famotidine⁽²⁾

3. Central nervous system

antacid หรือ sucralfate อาจมีการดูดซึมอลูมิเนียม แต่ไม่มีผลต่อระบบประสาท ส่วน pirenzepine อาจมี anticholinergic effect เช่น ปากแห้งได้ แต่จะเป็นปัญหาเล็กน้อยสำหรับผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต H2 antagonist อาจเกิดอาการสับสน, ประสาทหลอนได้ถ้าระดับยาในเลือดสูงเกิน⁽²⁾

อัตราการตาย

ส่วนใหญ่พบว่าอัตราการตายไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ antacid และหรือ H2 antagonist กับกลุ่มควบคุม^(2, 29, 30) แต่อัตราการตายจะลดลงในกลุ่มที่ได้ sucralfate ซึ่งอาจเป็นจากมีการเจริญเติบโตของแบคทีเรียน้อยกว่าและเกิดปอดอักเสบน้อยกว่า^(25, 26, 29, 30)

ในปัจจุบันการให้ยาในการป้องกัน stress ulcer ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนว่าควรให้ยาชนิดใด⁽³⁹⁻⁴²⁾ แต่สิ่งที่ควรคำนึงนอกจากการให้ยาป้องกันแล้ว การดูแลผู้ป่วยอย่างดียิ่ง

สามารถลดปัญหาปอดอักเสบแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากการให้ยาได้แก่ การจัดทำที่เสี่ยงต่อการสำลักอาหารเข้าปอดและการดูแลเสมหะบ่อย ๆ⁽⁴³⁾

สรุป

Stress ulcer เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยวิกฤต ถ้ามีเลือดออกแล้วจะทำให้มีอัตราการตายสูงขึ้น ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ, มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ, ดัดเชื้อในกระแสเลือดหรือความดันโลหิตต่ำ ควรจะได้รับการป้องกันการเกิด stress ulcer โดยยาที่ใช้ในการป้องกันการเกิด stress ulcer ที่มีประสิทธิภาพ ได้แก่ H2 antagonist หรือ sucralfate โดยมี proton pump inhibitor เป็นทางเลือก ร่วมกับการให้การดูแลผู้ป่วยอย่างดี

References

1. Navab F, Steingrub J. Stress ulcer: Is routine prophylaxis necessary. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 708-12.
2. Tryba M. Current Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. *Drugs* 1997; 54: 581-95.
3. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 10: 377-81.
4. Hase T, Anderson PR, Mchlmann P. Significance of

- gastric secretory; Changes in pathogenesis of stress ulcer. *Dig Dis* 1975; 20: 339-443.
5. Fiddian-Green RG, McGough E, Pittenger G. Predictive value of intramural pH and other risk factor for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterol* 1983; 85: 613.
 6. Menquy R, Desbaillets L, Masters YF. Mechanism of stress ulcer influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. *Gastroenterol* 1974; 66: 46-55.
 7. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer Prophylaxis in critically ill patients : Resolving discordant meta-analysis. *JAMA* 1996; 274: 308-14.
 8. Robertson MS, Cade JF, Clancy RL. *Helicobacter pylori* infection in intensive care: Increased prevalence and a new nosocomial infection. *Crit Care Med* 1999; 27:1276-80.
 9. Szabo S, Hollander D. Pathway of gastrointestinal properties and repair : Mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med* 1986; 86 Suppl 6: A23-31.
 10. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med* 1978; 296: 1041-45.
 11. MacDougall BRD, Bailey RI, Williams R. H₂-Receptor antagonists and Antacid in the prevention of acute gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1977; 1: 617-9.
 12. Luk GD, Summer WR, Messersmith JF. Cimetidine and Antacid in Prophylaxis of acute gastrointestinal bleeding: A randomized double-blind controlled study. *Gastroenterol* 1982; 82:1121.
 13. Karlstadt R, Herson J, Palmer R. Cimetidine reduces upper gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia in intensive care unit patient. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: A93.
 14. Vandenberg B, Van Blankenstein M. Prevention of stress-induced gastrointestinal bleeding by cimetidine in patient on assisted ventilation. *Digestion* 1985; 31: 1-8.
 15. Groll A, Simon JB, Wigle RD. Cimetidine prophylaxis for gastrointestinal bleeding in an intensive care unit. *Gut* 1986; 27: 135-40.
 16. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, Touchette M, Zarowitz BJ, Hadzijahic N, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit : A randomized control single blind study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 568-75.
 17. Tryba M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding; a metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 1991;13 suppl 2: S44-55.
 18. Takakura K, Harada J, Mizogomi M, Goto Y. Prophylactic effects of pirenzepine (M1-blocker) on intraoperative stress ulcer: comparison with an H₂-blocker. *Anesth Analg* 1994; 78: 84-6.
 19. More DG, Raper RF, Watson CJ, Shenfield GM. Combination therapy with ranitidine and pirenzepine for control of intragastric pH in the critically ill. *Crit Care Med* 1985; 13: 651-5.
 20. Korman MG, Bolin TD, Szabo S, Hunt RH, Marks IN, Glise H. Sucralfate: the Bangkok review. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 412-5.
 21. Ephgrave KS, Kleiman-Wexler R, Pfaller M, Booth BM, Reed D, Werkmeister L, et al. Effect of sucralfate vs antacids on gastric pathogenesis: Result of a double-blind clinical trial. *Arch Surg* 1998; 133: 251-7.
 22. Prod'homme G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, sucralfate, ranitidine as prophylaxis for stress ulcer; A randomized control trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653-62.
 23. Tryba M. Sucralfate VS antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a metaanalysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med* 1991; 19: 942-9.
 24. Maier RV, Mitchell D, Gentilello L. Optimal therapy for stress gastritis. *Ann Surg* 1994; 220: 53-60.
 25. Thomason MH, Payscur ES, Hakenewerth AM, et al.

- Nosocomial pneumonia in ventilated trauma patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, antacid and ranitidine. *J Trauma* 1996; 41: 503-8.
26. Cook DJ, Reeve BK, Scholes LC. Histamine-2-Antagonists and antacids in the critically ill population stress ulceration vs nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15: 437-42.
 27. Cioffi WG, McManus AT, Rueluc RD. Comparison of acid neutralizing and non-acid neutralizing stress ulcer. *J Trauma* 1994; 36: 544-6.
 28. Sing RF, Marino PL. A new perspective on stress ulcer prophylaxis. *Am Osteopath Assoc* 1992; 92: 1026-7.
 29. Driks MR, Craven DE, Celli BR. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or H₂-antagonist; the role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987; 317: 1376-82.
 30. Kappstein I, Schulgen G, Friedrich T. Incidence of pneumonia in mechanically ventilated patient treated with sucralfate or cimetidine as prophylaxis for stress bleeding: Bacterial colonization of the stomach. *Am J Med* 1991; 91(2A): 125S-131S.
 31. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1255-9.
 32. Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30 (6 Suppl): S362-4.
 33. Jung R, MacLaren R. Proton-pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1929-37.
 34. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 309-19.
 35. Heyland D, Mandell A. Gastric colonization by gram-negative bacillis and nosocomial pneumonia in the intensive care unit patient; Evidence for causation. *Chest* 1992; 101: 187-93.
 36. Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis: Gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Best evidence synthesis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 210: S48-52.
 37. Pickworth KK, Falcone RE, Hoogbeem JE, Santanello SA. Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients, a comparison of sucralfate and ranitidine. *Crit Care Med* 1993; 21: 1856-62.
 38. Ryan P, Dawson J, Teres D, Celoria G, Navab F. Nosocomial pneumonia during stress ulcer prophylaxis with cimetidine and sucralfate. *Arch Surg* 1993; 128: 1353-7.
 39. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338:791-7.
 40. Lopriore E, Markhorst DG, Gemke RJ. Ventilator-associated pneumonia and upper airway colonisation with Gram negative bacilli: the role of stress ulcer prophylaxis in children. *Intensive Care Med* 2002;28: 763-7.
 41. Barletta JF, Erstad BL, Fortune JB. Stress ulcer prophylaxis in trauma patients. *Crit Care* 2002; 6: 526-30.
 42. Yang YX, Lewis JD. Prevention and treatment of stress ulcers in critically ill patients. *Semin Gastrointest Dis* 2003; 14: 11-9.
 43. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138: 494-501.