

특수한 질환에서 소화성궤양 치료의 가이드라인

인제대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교 의과대학 내과학교실*, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실[†]

김지현 · 문정섭 · 지삼룡 · 신운건* · 박수현[†] · 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회 · 대한소화기학회

Guidelines of Treatment for Peptic Ulcer Disease in Special Conditions

Ji Hyun Kim, M.D., Jeong Seop Moon, M.D., Sam Ryong Jee, M.D.,
Woon Geon Shin, M.D.*, Soo-Heon Park, M.D.[†], Korean College of *Helicobacter* and
Upper Gastrointestinal Research, and Korean Association of Gastroenterology

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Hallym University College of Medicine*,
The Catholic University of Korea College of Medicine[†], Seoul, Korea

The pathogenesis, incidence, complication rates, response to acid suppression and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy in peptic ulcer associated with chronic disease such as liver cirrhosis, chronic renal failure, diabetes mellitus, and critically ill conditions are different from those with general population, so that the management strategies also should be differentiated. The eradication of *H. pylori* are not so effective for preventing recurrence of peptic ulcer in liver cirrhosis patients as shown in general population, and conservative managements such as preventing deterioration of hepatic function and decrease in portal pressure are mandatory to reduce the risk of ulcer recurrence. The standard triple therapy for *H. pylori* eradication are as effective in chronic renal failure patients as in normal population, but the frequency of side effects of amoxicillin is higher in the patients not receiving dialysis therapy. Delay in eradication therapy until beginning of dialysis therapy or modification of eradication regimen should be considered in such cases. High prevalence of asymptomatic peptic ulcers and increased mortality in complicated peptic ulcer disease warrant regular endoscopic surveillance in diabetic patients, especially with angiopathy. The prolongation of duration of eradication therapy also should be considered in diabetic patients with angiopathic complication because of lower eradication rate with standard triple regimens as compared to normal population. Prophylactic acid suppressive therapy is highly recommended in critically ill patients with multiple risk factors. Herein, we propose evidence-based treatment guidelines for the management of peptic ulcer disease in special conditions based on literature review and experts opinion. (**Korean J Gastroenterol 2009;54:318-327**)

Key Words: Peptic ulcer disease; Special condition; Management

연락처: 박수현, 150-713, 서울시 영등포구 여의도동 62
가톨릭대학교 의과대학 성모병원 내과
Tel: (02) 3779-1328, Fax: (02) 3779-1331
E-mail: psheon@naver.com

Correspondence to: Soo-Heon Park, M.D.
Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, The
Catholic University of Korea College of Medicine, 62,
Yeoido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: +82-2-3779-1328, Fax: +82-2-3779-1331
E-mail: psheon@naver.com

서론

본론

지금까지의 소화성궤양 치료 방침은 궤양의 병인 및 진단과 치료에 대한 연구들의 결과를 바탕으로 한 헬리코박터 감염, 흡연, 비스테로이드소염제 복용 등의 일반적인 위험인자에 대한 치료에 초점이 맞추어져 왔다. 그러나, 간경변, 만성신부전, 당뇨병과 같은 만성질환자나 중환자실 환자에서의 소화성궤양 발생 기전과 유병률 및 합병증 발생률과 이로 인한 이환율과 사망률 등은 일반인과 차이가 있으며, 따라서 이들에서의 소화성궤양 치료 방침도 차별화해야 할 필요가 있다. 특히, 이들 환자들에서의 위산 억제 및 헬리코박터 제균 치료 약물의 투여 시 기준에 복용하고 있는 약물과의 상호 작용과 이에 의한 독성 및 항생제 내성 발생의 가능성 등도 함께 고려해야 하는 문제점이 있다. 그러나, 현재까지 이들 질환에서의 소화성궤양 치료에 대한 가이드라인 설정에 대한 임상 연구가 부족하고, 특히 국내에서의 연구가 절대적으로 부족한 상황이며, 따라서 개인적인 경험에 바탕을 둔 치료가 이루어지고 있는 것이 현실이다. 본고에서는 현재까지 발표된 국외 및 국내의 연구자료들을 검토하여 이들 특수한 질환에서의 소화성궤양 치료에서 고려해야 할 점들과 치료 가이드라인의 제정을 위해 국내에서 이루어져야 할 연구 내용들을 제시하고자 하였다.

이번 가이드라인의 증거 수준(levels of evidence)과 권고 등급(grades of recommendation)은 2004년에 발표된 The GRADE approach를 변형하여 사용하였으며,¹ 사안에 따라서는 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회 위원들의 자문을 반영하였다(Table 1, 2).

1. 간경변 환자에서의 소화성궤양

1) 역학

간경변 환자에서의 소화성궤양 유병률은 보고자마다 다양하여 적게는 4.3%에서 많게는 49%까지이며,^{2,3} 이는 연구 대상자의 수와 관찰기간, 소화성궤양의 내시경 진단기준 등이 연구자마다 다른 이유로 설명된다. 245명의 간경변 환자와 정상인을 대상으로 한 대만의 환자대조군 연구에서 각각 20.8%와 4%의 소화성궤양 유병률 차이를 보고하였으며,⁴ 324명의 환자들을 대상으로 내시경 진단기준을 적용한 서양의 연구에서는 1.2년간의 관찰기간 중 각각 11.7%와 15.1%의 시점 유병률 및 기간 유병률을 보였으며, 4.3%의 연간 발생률을 보고하였다.² 내시경 소견을 진단기준으로 288명과 104명의 간경변 환자들을 대상으로 한 최근의 국내 연구들에서의 소화성궤양 시점 유병률은 24.3-38.3% 정도로 서양의 보고들보다는 높았다.^{5,6}

또한 간경변이 진행되어 잔여 간기능이 감소할수록 소화성궤양의 유병률은 증가하며, 이는 국내와 외국에서의 연구들에서 공통된 결과를 보인다.^{2,5,7} 특히, 간경변 환자에서 무증상의 소화성궤양이 높은 빈도로 발견되며, 간경화가 진행될수록 높아진다는 보고도 있다.^{2,5,8} 제한된 연구들에서 간경변 환자에서의 소화궤양에 대해 H₂ 수용체길항제로 치료 시 치유속도가 늦고 치료중단 시 뿐 아니라 치료 중에서도 일반인에 비해 재발률이 높아 1년 내에 21-50%에서 재발함을 보고하였다.²

Table 1. Level of Evidence

1 높은 증거 수준	권고 사항을 강력히 지지하는 증거(level of evidence strongly in favor of recommendation)
2 중간 증거 수준	권고 사항을 지지하는 증거(level of evidence favors recommendation)
3 낮은 증거 수준	권고 사항에 대한 지지가 미약한 증거(level of evidence in favor of recommendation is equivocal)
4 매우 낮은 증거 수준	권고 사항을 지지하지 않는 증거(level of evidence does not favor recommendation)

Table 2. Grade of Recommendation

A 높은 권고 등급	다수의 출판된 무작위 배정 임상 연구 혹은 하나의 디자인이 좋은 메타 분석에 의해 강력히 지지되는 권고(strong evidence for multiple published, well-controlled randomized trials or a well-designed systematic meta-analysis)
B 중간 권고 등급	적어도 하나의 출판된 무작위 배정 임상 연구 혹은 출판된 디자인이 좋은 코호트 혹은 환자대조군 연구에 의해 강력히 지지되는 권고(strong evidence from at least one quality-published randomized controlled trial or evidence from published, well-designed, cohort or matched case-control studies)
C 낮은 권고 등급	임상 경험이나 무작위 배정이 되지 않은 연구에 기초한 전문가들의 합의된 의견(consensus of authoritative expert opinions based on clinical evidence or from well designed, but uncontrolled or non-randomized clinical trials)
D 매우 낮은 권고 등급	일부 전문가들에 의하여 지지되는 의견

정상인에 비해 간경변 환자에서는 소화성궤양의 유병률이 높으며 특히 잔여 간기능이 감소할수록 궤양의 빈도는 증가한다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

2) 소화성궤양과 문맥고혈압

간경변 환자에서 소화성궤양 발생기전에 있어서 일반인과의 가장 큰 차이점은 문맥고혈압에 의한 위십이지장 점막의 이차적인 변화이다. 간경변 환자는 위점막 미세순환의 변화에 따른 울혈 및 혈관신생의 장애 등이 동반되며, 이에 따른 위산이나 담즙 등의 공격인자에 대한 방어기전의 약화가 관찰된다.^{9,10} 실제로 간경변 환자에서 12 mmHg 이상의 간정맥압의 증가가 위궤양 빈도의 증가에 대한 독립적인 위험 인자임이 보고된 연구 결과가 있다.⁴ 그러나, 실제 간경변 환자에서 간문맥압 감소가 위점막 보호와 소화성궤양 발생 빈도 및 치료에 미치는 효과에 대한 임상 연구는 부족하다.

3) 헬리코박터 감염 유병률

간경변 환자에서의 헬리코박터 감염 유병률 역시 연구자마다 조금씩 달라, 43.5-93.9%의 유병률을 보고하고 있다.¹¹ 그러나, 조직검사, 배양검사, 신속요소분해효소검사법 등의 침습적인 검사법과 요소호흡검사법 등의 진단방법을 사용한 연구들만을 분석하였을 때는 20.3-59.3%의 비교적 낮은 유병률을 보이며,¹¹ 이러한 차이는 간경변 환자에서 헬리코박터 감염의 진단을 위한 혈청 검사의 제한점 때문인 것으로 판단된다.¹² 잔여 간기능의 정도가 감소할수록 감염 유병률이 감소한다는 연구들이 보고되어 문맥고혈압의 항진에 의한 위점막 울혈이 위 내 헬리코박터균의 집락화에 영향을 미칠 것이라는 가설도 제시되었으나,¹³ 검사방법과 대상연구수가 다른 연구들에서는 일치되지 않은 결과를 보였다.^{7,8,14} 국내의 연구들에서는 35.1%와 71.1%의 헬리코박터 감염 유병률을 보이며,^{5,6} 한 연구에서는 Child-Pugh 분류에 따른 잔여 간기능이 감소할수록 소화성궤양의 유병률이 증가하나 헬리코박터 감염 유병률은 감소하였다.⁵

간경변 환자에서의 헬리코박터 감염 유병률은 일반인에 비해 비슷하거나 낮은 수준이다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

4) 소화성궤양의 재발방지 및 제균 치료의 역할

제한된 연구들이긴 하지만, 간경변 환자의 소화성궤양 발생에 있어서 헬리코박터 감염의 역할에 대한 연구들은 크게 소화성궤양 유무에 따른 감염률 차이에 대한 연구와 제균

치료 후 소화성궤양의 재발률에 대한 연구들로 나눌 수 있다. 소화성궤양 유무에 따른 감염률의 차이에 대한 메타분석연구에서 간경변 환자에서 헬리코박터 감염이 소화성궤양 발생의 위험인자로 나타났으며, 위궤양 및 십이지장궤양 발생에 대해 각각 2.17과 2.51의 교차비를 보였다.³ 따라서, 일반인에서와 마찬가지로 간경변 환자에서도 헬리코박터 감염이 소화성궤양의 발생에 있어서 중요한 역할을 함을 알 수 있다. 그러나, 제균 치료의 효과에 대한 연구들에서는 일반인과는 다른 결과를 보여, 108명의 십이지장궤양이 동반된 간경변 환자들을 대상으로 한 헬리코박터 제균 치료의 효과에 대한 전향 연구에서, 제균에 성공한 군에서도 1년 내에 58%에서 궤양이 재발하였으며,¹⁵ 30명의 소화성궤양이 동반된 간경변 환자들을 대상으로 한 연구에서도 제균 치료 후 2년 내에 41%에서 궤양이 재발함을 보고하였다.¹⁶ 특히, 이 연구들에서는 제균 치료의 성공 여부보다는 Child-Pugh 분류나 정맥류 출혈의 유무 등이 소화성궤양의 재발 위험인자로 보고하였다. 이러한 결과들을 고려할 때, 간경변 환자에서는 헬리코박터의 감염 이외에, 문맥고혈압이나 잔여 간기능의 정도 등의 다른 인자들이 소화성궤양의 재발에 관여함을 알 수 있다. 그러나, 문맥고혈압의 효과적인 조절이 실제로 소화성궤양의 재발을 감소시킬 수 있는지에 대한 연구는 없는 상태이다. 지속적인 위산 억제 치료가 간경변 환자의 소화성궤양 재발억제에 효과적임을 보고하기도 하였으나,¹⁶ 이에 대해서는 추가 전향 연구를 통해 확인되어야 하겠다.

간경변이 진행되어 잔여 간기능이 감소할수록 헬리코박터 감염이 동반되지 않은 소화성궤양의 빈도가 증가하며, 제균 치료의 재발 방지 효과도 감소한다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 낮음).
간경변 환자에서의 소화성궤양 재발 방지를 위해서는 헬리코박터 제균 치료뿐만 아니라, 기저 간질환의 악화방지 및 문맥압의 상승억제 등의 보존 치료가 중요하다(근거 수준: 낮음, 권고 등급: 낮음).

2. 만성신부전 환자에서의 소화성궤양

1) 역학

서양에서의 연구들에서는 혈액투석치료를 시행 받고 있는 만성신부전 환자의 20-60%에서 소화성궤양이 진단되어 일반인보다 높은 유병률을 보였다. 그러나, 이들 연구들은 진단의 정확성이 비교적 낮은 방사선 검사를 바탕으로 한 결과로 유병률이 과대평가되었을 가능성이 있다. 내시경 검사를 바탕으로 한 동양의 연구에서는 5-9%의 시점 유병률을 보여, 일반인과 큰 차이가 없었다.¹⁷ 상부위장관 내시경

검사를 시행 받은 129명의 만성신부전 환자들을 대상으로 한 국내의 연구에서는 위궤양과 십이지장궤양이 각각 3.9%와 1.6%의 빈도로 발견되어 외국의 보고와 비슷한 정도였다.¹⁸

만성신부전 환자에서는 동반된 출혈 경향 때문에 출혈 등의 소화성궤양의 합병증에 의한 높은 사망률을 보고한 연구들이 있으나,¹⁹ 일반인과 비교한 환자대조군 연구가 없으며 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 사용과 발전된 내시경 지혈술이 일반화된 최근의 연구는 없는 상태이다.

투석 치료를 받고 있는 만성신부전 환자에서의 소화성궤양의 유병률은 일반인에 비해 비슷한 수준이다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

2) 헬리코박터 감염 유병률

만성신부전 환자에서의 헬리코박터 감염 유병률에 관한 연구 역시 연구대상자의 수와 투석방법 및 기간, 진단방법 등에 따라 다양한 결과를 보고하고 있으나, 대체로 정상인보다 유병률이 낮다. 539명의 투석치료를 받고 있는 만성신부전 환자들을 대상으로 평균 8.4년 동안 장기간 추적관찰을 시행한 일본의 대규모 환자대조군 연구에서는 48.6% 시점 유병률을 보고하여 정상인보다 낮았다.²⁰ 특히, 투석치료 시작 후 1년 이내에서는 정상인과 비슷한 유병률을 보였으나, 이후 4년까지 만성신부전 환자에서의 1/3에서 헬리코박터 유병률이 자연 감소하는 결과를 보였다. 이처럼 투석치료의 기간과 헬리코박터 감염 유병률 사이의 역상관계는 일본에서의 다른 연구에서도 보고되고 있으며,²¹ 이에 대한 기전은 밝혀지지 않고 있다. 국내에서의 42명과 49명의 만성신부전 환자들을 대상으로 헬리코박터 감염률을 보고한 환자대조군 연구에서도 각각 50%와 53.1%의 유병률을 보여 대조군보다 유의하게 낮았다.^{22,23} 이처럼 정상인에 비해 낮은 헬리코박터 감염률의 원인으로는 빈번한 항생제 사용, 위 내 요소농도나 사이토카인 농도의 증가 등이 제시되고 있다.²⁴

만성신부전 환자에서의 헬리코박터 감염의 유병률은 일반인에 비해 차이를 보이지 않는다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 중등도).

3) 제균 치료의 역할

만성신부전 환자에서 헬리코박터 감염의 소화성궤양 발생의 위험인자로서의 역할에 대한 효과적으로 설계된 연구는 부족한 상태이며, 소수의 연구들에서도 일치되지 않은

결과들을 보고하고 있다. 소화성궤양이 동반된 만성신부전 환자의 헬리코박터 감염률은 정상인보다 낮으며, 만성신부전 환자 내에서도 소화성궤양의 유무에 따른 헬리코박터 감염률이나 헬리코박터 감염 유무에 따른 소화성궤양 발생빈도의 차이가 없음을 보고한 연구가 있으며,¹⁷ 만성신부전 환자에서 헬리코박터 감염이 소화성궤양 발생의 공격인자로 알려진 위내 산도를 정상인보다 효과적으로 감소시킨다는 연구 결과도 있다.²⁵ 84명의 소화성궤양이 동반된 만성신부전 환자들을 대상으로 헬리코박터 제균 치료의 효과를 조사한 대만의 환자대조군 연구에서, 제균 치료에 성공한 만성신부전 환자의 25%에서 2년 내에 소화궤양이 재발하여 대조군에 비해 높은 재발률을 보였다.²⁶ 그러나, 10년 이상 장기간 투석치료를 받고 있는 만성신부전 환자들의 소집단 분석에서 헬리코박터에 감염된 군에서 그렇지 않은 군에 비해 소화성궤양의 발생빈도가 높고 정도가 더 심한 결과를 보고하고 있는 연구도 있다.²⁰ 이들의 결과들을 고려할 때, 만성신부전 환자에서 소화성궤양 치료에 있어 헬리코박터 제균 치료는 장기적으로 투석치료를 받고 있는 만성신부전 환자들에서 보다 효과적일 것으로 판단된다.

만성신부전 환자에서는 정상인에 비해 소화성궤양의 발생에 헬리코박터 감염의 역할과 제균 치료에 의한 재발 예방 효과가 크지 않다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 낮음). 그러나, 장기간 투석치료를 받고 있는 만성신부전 환자의 소화성궤양에서는 적극적인 헬리코박터 제균 치료를 추천한다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

4) 제균 치료의 효과

만성신부전 환자에서의 헬리코박터 제균 치료의 성공률에 대한 연구들에서는 치료약제의 종류와 용량, 치료기간 그리고 대상환자들의 수와 투석치료방법 등에 따라 조금씩 다른 결과들을 보이고 있다. 혈액투석치료를 받고 있는 만성신부전 환자에서는 정상인에 비해 clarithromycin에 대한 내성 균주의 헬리코박터 감염률이 높음을 보고한 연구가 있지만,²⁷ 대체로 혈액투석치료를 받고 있는 만성신부전 환자들에서 통상의 PPI, amoxicillin, clarithromycin 삼제요법의 1주 치료 후의 제균율은 72.7-91%로 보고되어 일반인과 차이를 보이지 않았다.²⁸⁻³⁰ 복막투석 치료를 받고 있는 만성신부전 환자들을 대상으로 한 연구에서는 15일간의 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin 삼제요법 시행 후 100%의 제균율을 보고하였다.³¹ 18명의 만성신부전 환자를 대상으로 한 국내의 연구에서도 1-2주의 표준삼제요법 후의 제균율은 94.4%였고, 이 중 투석치료를 받고 있는 11명을 대상으로 분석하였을 때는 100%의 제균율을 보였다.³²

만성신부전 환자에서의 통상의 PPI, amoxicillin, clarithromycin 삼제요법의 제균 효과는 일반인과 큰 차이를 보이지 않는다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

5) 제균 치료의 부작용

국내에서 헬리코박터 제균 치료의 1차 요법으로 권장되고 있는 항생제 중 clarithromycin은 간과 신장에서 대사되나 amoxicillin은 대부분 신장을 통해 대사된다. 따라서, 일반적인 감염증 치료 시 사구체 거름률이 10-30 mL/min인 경우 하루 500-1,000 mg, 10 mL/min 미만인 경우 하루 250-500 mg으로 감량하며, 혈액투석치료 시행 중과 마친 후에 추가로 투여한다. 현재까지 만성신부전 환자에서의 제균 치료 시 amoxicillin에 의한 부작용의 빈도와 순응도에 대한 대규모 연구는 부족한 상황이나, 제한된 연구들에서는 투석치료를 받고 있는 만성신부전 환자들에서는 통상 혹은 이의 절반 용량의 amoxicillin 투여에 의해서도 큰 부작용 증가가 관찰되지 않았다.^{28,30,32} 그러나 투석치료를 시행 받지 않고 있는 신부전 환자들을 대상으로 한 대만의 연구에서는 1차 제균 치료로 하루 1,500 mg의 amoxicillin을 투여한 군에서 metronidazole을 투여한 군에서 보다 구역, 구토, 설사, 쓴맛 등의 부작용과 신기능 악화의 빈도가 높고 이에 의한 순응도의 감소로 metronidazole군에서 제균율이 높았다.³³ 그러나, metronidazole에 대한 내성이 높은 국내에서도 같은 연구결과를 보일지는 의문인 상태이다.³⁴

투석 치료를 받고 있는 환자에서는 통상용량의 amoxicillin에도 부작용의 빈도가 증가하지 않는다. 그러나, 투석치료를 받고 있지 않는 만성신부전 환자에서는 신독성이 없는 다른 약제로의 변경이나 투석 이후로의 제균 치료 연기 등을 고려해야 한다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

3. 당뇨병에서의 소화성궤양

1) 역학

당뇨병 환자에서 소화성궤양의 유병률에 대한 대규모 역학연구는 부족하다. 초기의 연구들에서는 낮은 유병률을 보고하였으며, 이는 신경병증에 의한 위산 분비능의 감소에 의한 것으로 생각하였다. 그러나, 내시경 진단에 근거한 최근 소규모 연구들에서는 13-18% 정도의 비교적 높은 유병률을 보고하고 있으며,^{35,36} 62명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 국내의 연구에서도 12.9%의 시점 유병률을 보고하였다.³⁷ 당뇨병 환자에서는 소화성궤양 합병증의 발생빈도가 높고, 당뇨병성 혈관병증에 의한 점막손상과 혈류순환장애, 면역

력 저하, 무증상의 소화성궤양 빈도 증가에 의한 진단 지연 등에 의한 높은 사망률을 보인다.^{38,39} 특히 심장이나 콩팥질환이 동반되어 있는 경우 사망률이 높다.³⁹ 1,301명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 서양의 코호트 연구에서는 연간 인구 1,000명당 2.9명이 출혈이나 천공 등의 소화궤양의 합병증으로 입원하였으며 이는 정상인구에 비해 약 7배 높은 빈도였다.⁴⁰

여러 장기에 합병증이 동반된 당뇨병 환자에서는 증상이 없더라도 주기적인 내시경 검사를 통해 조기에 소화성궤양의 존재를 진단하는 것이 중요하다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 중등도).

2) 헬리코박터 감염 유병률

당뇨병 환자에서의 헬리코박터 감염 유병률에 관한 최근의 연구들에서는 정상인에 비해 차이를 보이지 않았다.⁴¹⁻⁴⁴ 당뇨병 환자에서 헬리코박터 감염의 소화성궤양 발생 역할에 대한 연구들 역시 제한적이며 일치되지 않은 결과를 보이고 있다.^{43,45}

당뇨병 환자에서의 헬리코박터 감염의 유병률은 일반인에 비해 차이를 보이지 않는다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

3) 제균 치료의 효과

당뇨병 환자에서는 헬리코박터 제균 치료 시 일반인에 비해 낮은 제균율을 보인다. 성인의 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 서양의 연구들에서 통상의 PPI, amoxicillin, clarithromycin 1차 삼제요법의 1주 치료 후의 제균율이 61-65%로 대조군에 비해 유의하게 낮았다.^{46,47} 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 중국의 연구에서도 10일간의 1차 삼제요법 후 50%의 제균율을 보여 대조군에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였다.⁴⁸ 이처럼 성인 당뇨병 환자에서의 낮은 제균율의 원인으로는 당뇨병의 미세혈관합병증에 의한 경구 투여된 항생제의 흡수장애와 점막 내 항생제농도의 저하, 신경병증에 의한 위마비, 혈장단백의 당화와 혈장 자유지방산의 과다에 의한 혈장 약물의 생체 이용률 감소, 잦은 항생제투여에 의한 내성 균주의 출현 등으로 설명하고 있다. 실제로, 당뇨합병증이나 항생제의 사용 빈도가 낮은 어린 연령대의 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 연구에서는 1주간의 1차 삼제요법 후 83%의 제균율을 보여 대조군과 차이를 보이지 않아, 이러한 가설들을 뒷받침하고 있다.⁴⁹ 이에 대한 국내의 대규모 연구는 부족한 상태이며, 23

명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 1차 삼제요법 후 73.9%의 제균율을 보여 대조군(81.9%)과 유의한 차이를 보이지 않았다.⁵⁰

당뇨병 환자에서 헬리코박터 제균 치료 성공 후의 높은 재감염률을 보고한 연구들도 있으나 아직 제한적이며,^{51,52} 이에 대해서는 추가 전향 연구가 필요하다.

당뇨병 환자에서는 특히 혈관병증 등의 당뇨합병증이 동반되었을 경우 통상적인 1차 제균 요법으로는 낮은 제균율을 보이며, 따라서 제균 치료 기간의 증가 등을 고려해야 한다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 낮음).

4. 중환자실 환자에서의 소화성궤양

1) 역할

중환자실에 입원한 환자에서 스트레스 유발 점막손상의 빈도에 대한 연구들에서는 입원 수시간 내에 75-100%에서 점막 병변이 관찰되며, 이는 표재성의 미란과 궤양 병변을 모두 포함한 빈도이다.⁵³ 이 중, 임상적으로 문제가 될 정도의 위장관 출혈 빈도는 5%이며, 수혈이 필요할 정도의 빈혈이나 저혈압을 유발하는 빈도는 0.17-4%이다.^{54,55} 그러나, 위장관 출혈 발생 시 사망률은 50-77%로 매우 높다.⁵⁶ 이러한 위장관 출혈의 가장 큰 위험인자로 지속적인 기계호흡이 필요한 호흡부전이나 응고병증 등의 동반이다.⁵⁷ 그 외, 저혈압, 패혈증, 심장 부전, 신장 부전, 심한 화상, 수술, 심한 외상 등이 위험인자로 작용하며, 이러한 위험인자가 많이 동반될수록 위장관 출혈의 빈도가 증가한다.⁵⁷

중환자실에서 치료중인 환자들에서는 스트레스 유발 점막손상과 이에 의한 위장관 출혈의 위험도 사망률이 일반환자에 비해 높다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 중등도).

2) 헬리코박터 감염의 역할

스트레스 유발 점막손상에 의한 위장관 출혈의 발생에서 헬리코박터 감염의 역할에 대한 연구들 역시 일치되지 않은 결과들을 보고하고 있으며, 이는 연구마다 대상환자들의 특징이 다르고, 스트레스 유발 소화성궤양의 발생 기전에서 염증반응보다는 점막 허혈이 주된 병태생리로 작용하기 때문으로 생각한다.^{58,62} 또한, 중환자실 환자에서의 스트레스 유발 점막손상에 의한 출혈에 대한 치료 및 예방을 위한 헬리코박터 제균 치료의 효과에 대한 임상연구 역시 불충분한 상태이며, 따라서 항생제 내성 증가 및 *Clostridium difficile* 장염 발생 등의 부작용 빈도 증가 가능성을 고려하여 볼 때 현재로는 추천되지 않고 있다.⁶³

스트레스 유발 점막손상이나 이에 의한 위장관 출혈의 예방이나 치료를 위한 헬리코박터 제균 치료는 일반적으로 권유되지 않는다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

3) 예방적인 치료

위장관 점막의 허혈이 스트레스 유발 점막손상의 주된 기전으로 설명되고 있지만, 제산제, H₂ 수용체길항제, 수크랄페이트 제제와 같은 위산 억제약물과 위점막 보호약물들이 스트레스 궤양에 의한 출혈 예방에 효과적임이 여러 메타분석에서 증명되었다.^{62,64,65} 그러나, 이 세 가지의 약제들 간의 예방효과의 차이에 대한 연구에서는 다양한 결과를 보인다. 1,200명의 인공호흡기치료를 받고 있는 중환자들을 대상으로 한 대규모의 다기관 연구에서 간헐적인 H₂ 수용체길항제 투여가 수크랄페이트보다 위장관 출혈의 예방에 효과적임을 보고한 연구가 있는가 하면,⁶⁶ H₂ 수용체길항제와 수크랄페이트, 제산제 사이에 비해 스트레스 유발 위장관 출혈 예방 효과에 차이가 없음을 보고한 메타분석 연구결과도 있어,⁶⁷ 이에 대한 명확한 결론을 내리기는 힘들다. PPI와 다른 약제들과의 비교에 대한 연구는 부족한 상태이나, 제한된 연구들에서 위장관 출혈의 예방에 H₂ 수용체길항제나 수크랄페이트 제제에 비해 효과가 좋음을 보고하였다.^{68,69} 그러나, 지속적인 위산억제가 병원 내 폐렴의 빈도를 증가시킨다고 보고한 연구들이 있고,^{70,71} 특히, 상대적으로 위산억제의 효과가 지속적인 PPI가 H₂ 수용체길항제에 비해 병원 내 폐렴의 빈도를 증가시킨다는 연구도 있다.⁷² 또한, PPI의 사용이 *Clostridium difficile* 연관 설사의 빈도를 증가시킨다는 보고도 있어,⁷³ 예방적인 위산억제약물 사용 시 이들 감염증 발생빈도 증가 가능성을 고려하여야 한다.

중환자에게 예방적으로 투여된 약물에 의한 약물상호작용에 의한 타 약물의 독성 증가나 약효 감소 역시 고려해야 할 사항이다. H₂ 수용체길항제들 중에서는 cimetidine이 타 약물의 대사를 억제하거나 흡수를 방해할 수 있는 약물로 널리 알려져 있으며(Table 3), omeprazole과 같은 PPI 역시 타 약물의 대사를 억제할 수 있다(Table 4).⁶³ 수크랄페이트는 경구로 투여되는 타약물과 동시에 투여될 경우 약물의 흡수를 방해할 수 있으므로(Table 4), 타 약물 투여 후 최소 2시간의 간격을 두고 투여하여야 한다.⁶³

결론으로 예방적인 위산 억제약물이나 위점막 보호약물의 투여는 병원 내 폐렴이나 *Clostridium difficile* 연관 설사의 빈도 증가, 타 약물과의 상호작용에 의한 문제점 등을 고려할 때 모든 중환자에서 추천되지는 않는다. 그러나, 지속적인 인공호흡기치료가 필요하거나 응고장애가 동반된 환자, 여러 가지 위험인자가 같이 동반된 환자 등의 고위험군에서는 적극적인 예방 치료를 고려해야 한다.

Table 3. Durg-drug Interaction with Cimetidine

May interfere with elimination of
N-acetylprocainamide
Procainamide
Salmeterol
Budesonide, Fluticasone
Theophylline
May interfere with absorption of
Calcium channel blockers
Chlodiazepoxide
Fentanyl
Lidocaine
Meperidine
Metronidazole
Midazolam
Profafenone
Propranolol
Quinidine
Theophylline
Triazolam
Tricyclic antidepressants
Wafarin

중환자에서 예방적인 위산억제치료는 위장관 출혈의 빈도를 감소시킨다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 중등도). 지속적인 인공호흡기 치료가 필요하거나 응고장애가 동반된 환자, 여러 가지 위험인자가 같이 동반된 환자 등의 고위험군에서 적극적으로 예방적인 위산 억제 약물이나 위점막 보호 약물의 투여를 고려해야 한다 (근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

결 론

만성질환자에서 합병된 소화성궤양의 경우 약물치료에 대한 반응 및 제균 치료의 효과에 있어서 일반인과는 차이가 있다. 간경변 환자에서의 소화성궤양 재발방지를 위한 헬리코박터 제균 치료는 일반인에 비해 효과적이지 못하다. 따라서 기저 간질환의 악화방지 및 문맥압의 상승억제 등의 보존 치료가 중요하다. 만성신부전 환자에서 삼제요법의 제균 치료 성공률은 정상인과 비슷하나, 투석치료를 받고 있지 않는 신부전 환자에서는 amoxicillin에 의한 부작용 빈도가 증가한다. 따라서, 이러한 환자들에서는 투석치료 시작까지 제균 치료를 연기하거나, amoxicillin을 제외한 약제로의 변경 등을 고려하여야 한다. 당뇨병 환자에서는 무증상의 소화성궤양 빈도가 높고 특히 혈관병증이 동반된 경우 소화성궤양의 합병증 발생 시 사망률이 일반인에 비해 높기 때문에 주기적인 내시경 검사를 통한 조기진단이 중요하다.

Table 4. Drug-drug Interaction with Omeprazole and Sucralfate

Omerazole may interfere with elimination of
Cyclosporine
Diazepam
Phenytoin
Wafarin
Sucralfate may interfere with absorption of
Digoxine
Fluoroquinolone antibiotics
Ketoconazole
L-thyroxine
Phenytoin
Quinidine
Tetracycline
Theophylline

혈관병증이 합병된 당뇨병 환자에서는 일반인에 비해 제균 치료의 성공률이 떨어지므로 제균 치료 기간의 연장 등을 고려해야 한다. 스트레스 유발 점막손상 발생의 여러 위험 인자가 동반된 고위험군의 중환자실 환자에서는 예방적인 약물치료가 추천된다.

참고문헌

1. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
2. Siringo S, Burroughs AK, Bolondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatol* 1995;22:633-641.
3. Vergara M, Calvet X, Roque M. Helicobacter pylori is a risk factor for peptic ulcer disease in cirrhotic patients. A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:717-722.
4. Chen LS, Lin HC, Hwang SJ, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Prevalence of gastric ulcer in cirrhotic patients and its relation to portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:59-64.
5. Kim DJ, Kim HY, Kim SJ, et al. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in patients with liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2008;23:16-21.
6. Jung SW, Lee SW, Hyun JJ, et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy in chronic liver disease. *Dig Liver Dis* 2009;41:134-140.
7. Wu CS, Lin CY, Liaw YF. Helicobacter pylori in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective, case controlled study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:424-427.
8. Tsai CJ. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1219-1225.

9. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985;26:1226-1232.
10. Hashizume M, Tanaka K, Inokuchi K. Morphology of gastric microcirculation in cirrhosis. *Hepatology* 1983;3:1008-1012.
11. Zullo A, Hassan C, Morini S. Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis: facts and fictions. *Dig Liver Dis* 2003;35:197-205.
12. Nardone G, Coscione P, D'Armiento FP, et al. Cirrhosis negatively affects the efficiency of serologic diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:332-336.
13. Bhargava N, Venkateswaran S, Ramakrishna BS, Mathan M. Colonization by Helicobacter pylori and its relationship to histological changes in the gastric mucosa in portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:507-511.
14. Calvet X, Navarro M, Gil M, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients: role of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2501-2507.
15. Lo GH, Yu HC, Chan YC, et al. The effects of eradication of Helicobacter pylori on the recurrence of duodenal ulcers in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:350-356.
16. Tzathas C, Triantafyllou K, Mallas E, Triantafyllou G, Ladas SD. Effect of Helicobacter pylori eradication and antisecretory maintenance therapy on peptic ulcer recurrence in cirrhotic patients: a prospective, cohort 2-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:744-749.
17. Kang JY, Ho KY, Yeoh KG, et al. Peptic ulcer and gastritis in uraemia, with particular reference to the effect of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:771-778.
18. Hwang JS, Kang YW, Park SB, Her JW, Ahn SH, Park SK. Upper gastrointestinal endoscopic findings in chronic renal failure patients. *Korean J Gastrointest Endosc* 1992;12:215-220.
19. Branicki FJ, Boey J, Fok PJ, et al. Bleeding duodenal ulcer. A prospective evaluation of risk factors for rebleeding and death. *Ann Surg* 1990;211:411-418.
20. Sugimoto M, Sakai K, Kita M, Imanishi J, Yamaoka Y. Prevalence of Helicobacter pylori infection in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009;75:96-103.
21. Nakajima F, Sakaguchi M, Amemoto K, et al. Helicobacter pylori in patients receiving long-term dialysis. *Am J Nephrol* 2002;22:468-472.
22. Son HY, Kim YS, Jung HK, Yi SY. The infection rate of Helicobacter pylori and its relation to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *Korean J Gastrointest Endosc* 2001;23:7-13.
23. Kim DH, Jung HY, Yang SK, Hong WS, Min YI. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with end stage renal disease. *Korean J Gastrointest Endosc* 2000;20:97-102.
24. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2002;123:1793-1803.
25. Watanabe H, Hiraishi H, Ishida M, Kazama JJ, Terano A. Pathophysiology of gastric acid secretion in patients with chronic renal failure: influence of Helicobacter pylori infection. *J Intern Med* 2003;254:439-446.
26. Tseng GY, Lin HJ, Fang CT, et al. Recurrence of peptic ulcer in uraemic and non-uraemic patients after Helicobacter pylori eradication: a 2-year study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:925-933.
27. Aydemir S, Boyacioglu S, Gur G, et al. Helicobacter pylori infection in hemodialysis patients: susceptibility to amoxicillin and clarithromycin. *World J Gastroenterol* 2005;11:842-845.
28. Itatsu T, Miwa H, Nagahara A, et al. Eradication of Helicobacter pylori in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007;29:97-102.
29. Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. Seven-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for Helicobacter pylori infection in haemodialysis patients. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1265-1268.
30. Wang YL, Sheu BS, Huang JJ, Yang HB. Noninvasive stool antigen assay can effectively screen Helicobacter pylori Infection and assess success of eradication therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:98-103.
31. Suleymanlar I, Tuncer M, Tugrul Sezer M, et al. Response to triple treatment with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for Helicobacter pylori infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1999;15:79-81.
32. Kang MJ, Shim KN, Baik SJ, et al. Efficacy and safety of standard triple therapy of Helicobacter pylori eradication in patients with chronic kidney disease. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research* 2007;7:20-25.
33. Sheu BS, Huang JJ, Yang HB, Huang AH, Wu JJ. The selection of triple therapy for Helicobacter pylori eradication in chronic renal insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1283-1290.
34. Bang SY, Han DS, Eun CS, et al. Changing patterns of antibiotic resistance of Helicobacter pylori in patients with peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:356-362.
35. Boehme MW, Autschbach F, Ell C, Raeth U. Prevalence of

- silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus—a cross-sectional study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:643-648.
36. Quatrini M, Boarino V, Ghidoni A, Baldassarri AR, Bianchi PA, Bardella MT. Helicobacter pylori prevalence in patients with diabetes and its relationship to dyspeptic symptoms. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:215-217.
 37. Lee SC, Hwang HS, Kim B, Kwak KS, Choi YH, Chung JM. A clinical study of peptic ulcer in patients with diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 1987;32:503-506.
 38. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.
 39. Thomsen RW, Riis A, Christensen S, Norgaard M, Sorensen HT. Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation: a Danish population-based cohort study. *Diabetes Care* 2006;29:805-810.
 40. Schimke K, Chubb SA, Davis WA, Phillips P, Davis TM. Antiplatelet therapy, Helicobacter pylori infection and complicated peptic ulcer disease in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2009;26:70-75.
 41. Candelli M, Rigante D, Marietti G, et al. Helicobacter pylori, gastrointestinal symptoms, and metabolic control in young type 1 diabetes mellitus patients. *Pediatrics* 2003;111:800-803.
 42. Colombo C, Tomasi PA, Meloni GF, Marinaro AM, Ogana A, Meloni T. Seroprevalence of Helicobacter pylori in children with type 1 diabetes mellitus in Sardinia. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:91-95.
 43. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, Trigidou R, Garzonis P, Ferti A. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med* 2002; 13:376-379.
 44. Ko GT, Chan FK, Chan WB, et al. Helicobacter pylori infection in Chinese subjects with type 2 diabetes. *Endocr Res* 2001;27:171-177.
 45. Xia HH, Talley NJ, Kam EP, Young LJ, Hammer J, Horowitz M. Helicobacter pylori infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1039-1046.
 46. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, et al. Efficacy of different Helicobacter pylori eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:260-263.
 47. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:713-716.
 48. Sargyn M, Uygur-Bayramicli O, Sargyn H, Orbay E, Yavuzer D, Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 2003;9:1126-1128.
 49. Candelli M, Rigante D, Marietti G, et al. Helicobacter pylori eradication rate and glycemic control in young patients with type 1 diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:422-425.
 50. Byun YH, Jo YJ, Kim SC, et al. Clinical factors that predicts successful eradication of Helicobacter pylori. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:172-179.
 51. Ojetti V, Pitocco D, Bartolozzi F, et al. High rate of helicobacter pylori re-infection in patients affected by type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1485.
 52. Ojetti V, Migneco A, Nista EC, et al. H pylori re-infection in type 1 diabetes: a 5 years follow-up. *Dig Liver Dis* 2007; 39:286-287.
 53. Reilly J, Fennerty MB. Stress ulcer prophylaxis: the prevention of gastrointestinal bleeding and the development of nosocomial infections in critically ill patients. *J Pharm Prac* 1998;11:418-432.
 54. 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;5:368-375.
 55. Pimentel M, Roberts DE, Bernstein CN, Hoppensack M, Duerksen DR. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2801-2806.
 56. Zuckerman GR, Shuman R. Therapeutic goals and treatment options for prevention of stress ulcer syndrome. *Am J Med* 1987;83:29-35.
 57. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994;330:377-381.
 58. Robertson MS, Cade JF, Clancy RL. Helicobacter pylori infection in intensive care: increased prevalence and a new nosocomial infection. *Crit Care Med* 1999;27:1276-1280.
 59. van der Voort PH, van der Hulst RW, Zandstra DF, Geraedts AA, van der Ende A, Tytgat GN. Prevalence of Helicobacter pylori infection in stress-induced gastric mucosal injury. *Intensive Care Med* 2001;27:68-73.
 60. Halm U, Halm F, Thein D, Mohr FW, Mossner J. Helicobacter pylori infection: a risk factor for upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery? *Crit Care Med* 2000;28:110-113.
 61. van der Voort PH, van der Hulst RW, Zandstra DF, Geraedts

- AA, van der Ende A, Tytgat GN. Suppression of *Helicobacter pylori* infection during intensive care stay: related to stress ulcer bleeding incidence? *J Crit Care* 2001;16:182-187.
62. Svoboda P, Kantorova I, Scheer P, et al. *Helicobacter pylori* is not a risk factor for stress ulcer bleeding in polytraumatized patients. *Hepatology* 2004;51:476-480.
63. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther* 2004;26:197-213.
64. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308-314.
65. Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997;54:581-596.
66. 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;338:791-797.
67. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:1103-1106.
68. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1255-1259.
69. Phillips JO, Metzler MH, Huckfeldt RE, Olsen K. A multicenter, prospective, randomized clinical trial of continuous infusion I.V. ranitidine vs omeprazole suspension in the prophylaxis of stress ulcers. *Crit Care Med* 1998;26:A101.
70. Trofe J, Peterson AM. The role of H₂-receptor antagonists in the pathogenesis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Pharmacotherapy* 1998;18:808-815.
71. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med* 1991;19:942-949.
72. Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest* 2009;136:440-447.
73. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-2995.