



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

f X in ✉

Stress Ulcer Prophylaxis during Invasive Mechanical Ventilation

Authors: Deborah Cook, M.D., Adam Deane, M.D., Ph.D., François Lauzier, M.D., Nicole Zytaruk, R.N., Gordon Guyatt, M.D., Lois Saunders, Miranda Hardie, R.N., [+78](#), for the REVISE Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published June 14, 2024 | N Engl J Med 2024;391:9-20 | DOI: 10.1056/NEJMoa2404245

VOL. 391 NO. 1 | Copyright © 2024

**Профилактика стрессовых язв во время
искусственной вентиляции легких**
Перевод А.Г. Сина



Профилактика стрессовых язв во время искусственной вентиляции легких
D. Cook, A. Deane, F. Lauzier, N. Zytaruk, G. Guyatt, L. Saunders, M. Hardie, D. Heels-Ansdell, W. Alhazzani, J. Marshaii, J. Muscedere, J. Myburgh, S. English, Y.M. Arabi, M. Ostermann, S. Knowles, N. Hammond, K.M. Byrne, M. Chapman, B. Venkatesh, P. Young, D. Rajbhandari, A. Poole, A. Al-Fares, G. Reis, D. Johnson, M. Iqbal, R. Hall, M. Meade, L. Hand, E. Duan, F. Clarke, J.C. Dionne, J.L.Y. Tsang, B. Rochweg, T. Karachi, F. Lamontagne, F. D'Aragon, C. St. Arnaud, B. Reeve, A. Geagea, D. Niven, G. Vazquez-Grande, R. Zarychanski, D. Ovakim, G. Wood, K.E.A. Burns, A. Goffi, M.E. Wilcox, W. Henderson, D. Forrest, R. Fowler, N.K.J. Adhikari, I. Ball, T. Mele, A. Binnie, S. Trop, S. Mehta, I. Morgan, O. Loubani, M. Vanstone, K. Fiest, E. Charbonney, Y.A. Cavayas, P. Archambault, O.G. Rewa, V. Lau, A.S. Kristof, K. Khwaja, D. Williamson, S. Kanji, E. Sy, B. Dennis, S. Reynolds, F. Marquis, F. Lellouche, A. Rahman, P. Hosek, J.F. Barletta, R. Cirrone, M. Tutschka, F. Xie, L. Billot, L. Thabane, and S. Finfer, for the REVISE Investigators

Полный список исследователей, участвовавших в исследовании, приведен в Дополнительном приложении, доступном по адресу NEJM.org.

Полные имена авторов, их ученые степени и место работы указаны в приложении. С доктором Куком можно связаться по адресу: debcook@mcmaster.ca или в академическом отделении интенсивной терапии D176, St. Joseph's Healthcare Hamilton, 50, Чарльтон Авеню, Гамильтон, L9N4A6, Канада.

Эта статья была опубликована 14 июня 2024 года на сайте NEJM.org.

Краткое изложение

Введение

Неясно, полезны или вредны ингибиторы протонной помпы для профилактики стрессовых язв у пациентов в критическом состоянии, проходящих инвазивную вентиляцию легких.

МЕТОДЫ

В этом международном рандомизированном исследовании мы назначили взрослым больным в критическом состоянии, проходящим инвазивную



вентиляцию легких, внутривенное введение пантопразола (в дозе 40 мг в день) или соответствующее плацебо. Основным показателем эффективности было клинически значимое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) через 90 дней, а основным показателем безопасности - смерть от любой причины через 90 дней. Основными вторичными исходами, скорректированными с учетом множественности, были ИВЛ-ассоциированная пневмония, инфекция *Clostridioides difficile* и кровотечение «важное для пациента».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности 4821 пациент был рандомизирован в 68 отделениях интенсивной терапии. Клинически значимые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта имели место у 25 из 2385 пациентов (1,0%) получавших пантопризол; и у 84 из 2377 пациентов (3,5%), получавших плацебо (отношение рисков 0,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19-0,47; $P < 0,001$). Через 90 дней смерть была зарегистрирована у 696 из 2390 пациентов (29,1%) в группе пантопризола и у 734 из 2379 пациентов (30,9%) в группе плацебо (отношение рисков 0,94; 95% ДИ 0,85-1,04; $P = 0,25$). Применение пантопризола уменьшило риск кровотечений «важных для пациента»; все остальные ключевые вторичные исходы были одинаковыми в обеих группах.

ВЫВОДЫ

У пациентов, проходивших инвазивную вентиляцию легких, прием пантопризола приводил к значительному снижению риска клинически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта по сравнению с плацебо, не оказывая существенного влияния на смертность. (Финансируется Канадским исследовательским институтом здравоохранения и другими организациями; REWISE Clinical Trials.gov number, NCT03374800.) ПАЦИЕНТЫ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПОДВЕРЖЕНЫ РИСКУ возникновения вызванных стресс-индуцированных изъязвлений желудочно-кишечного тракта, которые могут вызвать кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Следовательно, пациенты в отделении



интенсивной терапии (ОРИТ) обычно получают препараты снижающие кислотность для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений, чаще всего ингибиторы протонной помпы. В недавнем слепом исследовании обнаружили, что пантопразол снижает риск клинически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта по сравнению с плацебо, но увеличивает риск смерти в подгруппе пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями. Открытое кластерное рандомизированное исследование показало меньшее количество эпизодов желудочно-кишечных кровотечений в периоды лечения ингибиторами протонной помпы по сравнению с антагонистами гистаминовых H-2 рецепторов, а так же показало повышенный риск смерти в подгруппе наиболее тяжелых пациентов, которым назначали ингибиторы протонной помпы.

Сетевой мета-анализ, в котором были обобщены все данные рандомизированных исследований, показал, что снижение кислотности уменьшает риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов в отделении интенсивной терапии, но не оказывает влияния на смертность при применении каких-либо профилактических средств. Однако нельзя исключать вред от применения ингибиторов протонной помпы в связи с риском развития пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, и инфекции, вызываемой *Clostridioides difficile*. Соответственно, в последних руководствах даны лишь слабые рекомендации по профилактике стрессовых язв, особенно ингибиторами протонной помпы, у пациентов в критическом состоянии с высоким риском кровотечения и, в частности, у пациентов с сепсисом, основанные на доказательствах среднего качества. После проведения пилотных испытаний мы начали привлекать пациентов к участию в исследовании «Переоценка ингибирования стрессовых эрозий» (REVISE), посвященном решению этого клинического вопроса»



МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНТРОЛЬ

Это инициированное многоцентровое рандомизированное слепое исследование было проведено в 68 больницах Австралии, Бразилии, Канады, Англии, Кувейта, Пакистана, Саудовской Аравии, Соединенных Штатов. Канадские и австралийские организации, предоставляющие экспертные оценки (в том числе Канадский институт медицинских исследований и Национальный совет Австралии по здравоохранению и медицинским исследованиям), финансировали исследование. Коммерческое участие не принималось. Методические центры при Университете Макмастера и Институте глобального здравоохранения Джорджа координировали исследование и проводили региональный мониторинг данных. Университет Макмастера проводил централизованный мониторинг раз в два года. Комитет по мониторингу данных и безопасности независимо проанализировал безопасность и эффективность в ходе промежуточных анализов. Протокол (с полным текстом статьи можно ознакомиться по ссылке [NEJM.org](https://www.nejm.org)) и план статистического анализа были опубликованы ранее; поправки к протоколу были одобрены комитетами по этике исследований и регулирующими органами участвующих больниц. Подробности приведены в дополнительном приложении (доступного ссылке [NEJM.org](https://www.nejm.org)). Во время пандемии коронавируса с тяжелым ОРДС (SARS-CoV-2) прием пациентов был приостановлен на максимально короткие сроки в каждом центре, что позволило включить этих пациентов без внесения изменений в протокол.

Исследование было одобрено Канадской группой клинических исследований в области интенсивной терапии и Группой клинических исследований Австралийского и Новозеландского обществ интенсивной терапии. Исследователи, участвующие в исследовании, ручаются за полноту и точность данных, а также за соответствие исследования протоколу.

ПАЦИЕНТЫ

Взрослые, имеющие право на участие в исследовании (старше 18 лет), находились на инвазивной искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии, и ожидалось, что такое лечение продолжится в течение



календарного дня после рандомизации. Пациенты были исключены, если инвазивная вентиляция легких была начата по крайней мере за 72 часа до рандомизации, если они получали более одной суточной дозы противоязвенных препаратов в отделении интенсивной терапии, или если противоязвенные препараты были специально назначены или противопоказаны. Критерии включения и исключения подробно описаны в таблице S1 дополнительного приложения. Подходящие пациенты были включены с предварительного информированного согласия, по принципу согласия на продолжение лечения (отложенное согласие) или по модели отказа от лечения, одобренной местными контрольными комиссиями.

РАНДОМИЗАЦИЯ И ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Сотрудники исследовательской группы использовали защищенный паролем веб-сайт для проведения рандомизации с использованием перестановочных блоков неизвестного переменного размера. Пациенты были распределены в соотношении 1:1 для внутривенного введения пантопразола или плацебо, со стратификацией в соответствии с центром исследования и получением противоязвенных препаратов на догоспитальном этапе. Фармацевты или сотрудники, участвовавшие в исследовании, которые были осведомлены о назначениях для испытательных групп, готовили пантопразол местного производства (в дозе 40мг, разведенный 0,9% раствором хлорида натрия) или соответствующее плацебо (0,9% раствором хлорида натрия). Чтобы обеспечить ослепление, мы проверили стабильность цвета пантопразола и плацебо в течение 10 дней.

Персонал вводил пантопразол или плацебо вслепую в течение 90 дней или до прекращения инвазивной вентиляции легких, появления заранее определенных клинических показаний или противопоказаний к приему ингибиторов протонной помпы или смерти, в зависимости от того, что наступало раньше. Прием пантопразола или плацебо возобновлялся, если во время госпитализации в отделение интенсивной терапии была возобновлена инвазивная вентиляция легких. Другие вмешательства проводились по усмотрению лечащих врачей. Распределение пробных групп оставалось неизвестным пациентам, их семьям, клиническому исследовательскому



персоналу, специалистам по оценке результатов и биостатистикам до завершения анализа данных.

СБОР ДАННЫХ

Обучение по внедрению протокола было разработано в соответствии с руководящими принципами Международного совета по гармонизации надлежащей клинической практики и другими применимыми на местном уровне нормативными актами. Сотрудники исследовательской группы регистрировали характеристики пациентов (например, демографические характеристики и особенности жизнеобеспечения) на начальном этапе, ежедневно собирали данные об испытаниях и фиксировали клинические результаты, вводя идентифицированные данные в защищенную электронную систему сбора данных (iDataFax). Если у пациентов было подозрение на кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в центры методов исследования направлялись соответствующие анонимные клинические, лабораторные и процедурные данные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным результатом эффективности было клинически значимое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которое определялось как явное желудочно-кишечное кровотечение с признаками нарушения гемодинамики или приводило к терапевтическим вмешательствам в отделении интенсивной терапии (или приводило к повторной госпитализации в отделение интенсивной терапии во время основного пребывания в стационаре) в течение 90 дней после рандомизации. Два квалифицированных врача, которые не знали о распределении пробных групп и исследовательских центрах, рассмотрели все случаи кровотечения, чтобы определить, были ли выполнены требования к первичному исходу. Расхождения были устранены путем обсуждения с третьим экспертом, который также не знал о распределении групп и центров. Подробная информация о методах вынесения решения представлена в таблице S3 и была опубликована ранее.



Первыми критерием безопасности была смерть от любой причины через 90 дней. У пациентов, которые были выписаны из больницы до истечения 90 дней, текущее состояние здоровья определялось путем общения с пациентами или их семьями дома или из медицинских карт.

Вторичными критериями были пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, госпитальная инфекция *Cl.difficile*, начало заместительной почечной терапии, летальность в отделении интенсивной терапии стационаре, а также кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта «важное для пациента». Мы определили кровотечение «важное для пациента» на основе результатов исследования с использованием смешанных методов, в котором приняли участие выжившие в отделении интенсивной терапии и члены их семей. В этом исследовании участники считали кровотечение «важным для пациента», если оно требовало однократного переливания крови, лечения вазопрессорами, диагностической эндоскопии, КТ-ангиографии или хирургического вмешательства, а также, если оно приводило к смерти, инвалидности или длительной госпитализации.

Третичными показателями были общее количество единиц переливания эритроцитов, максимальный уровень креатинина в сыворотке крови, продолжительность искусственной вентиляции легких и продолжительность пребывания в больнице и отделении интенсивной терапии. В соответствии с руководством по проведению инициированных исследователями исследований обычно назначаемых лекарственных средств в отделении интенсивной терапии, о серьезных нежелательных явлениях, которые были заранее оговорены в результатах испытаний, отдельно не сообщалось.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Мы определили, что включение 4800 пациентов обеспечит 85%-ную эффективность исследования для выявления абсолютной разницы между группами в первичном показателе эффективности в 1,5 процентных пункта в соответствии с исходным риском в 3% в группе плацебо и двусторонней ошибкой I типа, равной 0,05. Мы провели анализ пропорциональных рисков Кокса для определения основных показателей эффективности и безопасности



после корректировки с учетом догоспитальной противоязвенной терапии. Этот анализ был использован для расчета коэффициентов риска и 95% доверительных интервалов, а также абсолютных различий в рисках и кривых Каплана-Мейера. Показатели смертности также были скорректированы с учетом исходной тяжести заболевания, измеряемой по шкале оценки острой физиологии и хронических заболеваний (APACHE)II, которая варьируется от 0 до 71, причем более высокие показатели указывают на повышенный риск смерти. Анализ пропорциональных рисков Кокса также использовался для оценки дихотомических вторичных исходов. Искаженные непрерывные вторичные исходы подвергались логарифмическому преобразованию; если данные были распределены нормально, использовались параметрические методы. Если после логарифмического преобразования распределения результатов оставались неравномерными, использовались непараметрические методы. Для анализа остатков использовались графические подходы для оценки допущений модели и тестирования на соответствие, включая допущение о пропорциональных рисках для регрессии Кокса. При переливании эритроцитов мы сравнивали группы, используя отрицательную биномиальную регрессию. Для всех остальных непрерывных результатов мы использовали линейную регрессию по исходной шкале или по логарифмической шкале после корректировки на снижение кислотности на догоспитальном этапе или критерий суммы рангов Уилкоксона. Поскольку данные о стабильных исходах отсутствовали менее чем у 2% пациентов, множественные расчеты не были выполнены, как было указано ранее. Указанные знаменатели представляют собой количество пациентов, по которым были доступны полные данные о наблюдении за каждым исходом. Для анализа времени до наступления события данные по пациентам с неполным наблюдением были подвергнуты цензуре при последнем наблюдении.

Для определения основных показателей эффективности безопасности мы провели анализ подгрупп, в которых были заранее сформулированы гипотезы. Эти анализы включали оценку догоспитальной противоязвенной терапии в сравнении с отсутствием таковой; оценку APACHEII 25 баллов и более, в сравнении с APACHEII менее 25 баллов; госпитализацию в



отделение интенсивной терапии по медицинским показаниям по сравнению с диагнозами хирургического или травматологического профиля; положительный SARS-CoV-2 в сравнении с отрицательным; а также женщин в сравнении с мужчинами.

Предварительный анализ чувствительности к основным показателям эффективности безопасности не включал догоспитальную противоязвенную терапию; включал: анализ, в котором исследовательский центр учитывался как случайный эффект; отдельный анализ пациентов которые получали пантопразол или плацебо в течение не менее 80% дней исследования во время инвазивной вентиляции легких; и анализ конкурирующего риска для достижения первичного результата эффективности со смертельным исходом в качестве конкурирующего риска. В нашем анализе вторичных и третичных исходов, наряду с подгруппами, мы использовали последовательный подход Холма-Сидака для корректировки с учетом множественной проверки значимости.

Комитет по мониторингу данных и безопасности независимо проанализировал промежуточные анализы, проведенные вслепую, без рекомендаций по прекращению из-за бесполезности и с рекомендациями по консервативному предупреждению о пользе. Комитет рекомендовал продолжить исследование после изучения 90-дневных данных о смертности 1200 пациентов. Мы провели один промежуточный анализ данных с участием 2400 пациентов, используя двусторонние тесты с фиксированным консервативным альфа-уровнем 0,001 и альфа-уровнем 0,05 для окончательного анализа. Все анализы были выполнены с использованием программного обеспечения SAS версии 9.4. После рассмотрения всех результатов комитет рекомендовал продолжить исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПАЦИЕНТЫ

Пациенты были включены с 9 июля 2019 года по 30 октября 2023 года. Из 4821 пациента, которые были включены в анализ, 2417 были случайным образом отнесены к группе пантопразола и 2404 – к группе плацебо (рис.1). На момент проведения этого исследования 1719 пациентов (35,7%) были



включены в другое исследование, в основном в рандомизированные исследования (87,4% из тех, кто был включен в исследование), при этом пациенты были равномерно распределены между группой пантопразола и группой плацебо (таблица S14). Данные о витальном статусе за 90 дней были собраны у 4769 пациентов (98,9%).

Исходные характеристики пациентов в обеих группах были схожими (таблица 1). Средний возраст (\pm SD) составил $58,2 \pm 16,4$ года, средний балл по шкале APACHE II - $21,7 \pm 8,3$, 1752 пациента (36,3%) были женщинами. Исходно все пациенты получали инвазивную искусственную вентиляцию легких, 3389 (70,3%) - инотропные препараты или вазопрессоры, а 308 (6,4%) - заместительную почечную терапию. В обеих группах пациенты с одинаковой частотой получали на догоспитальном этапе противоязвенную терапию (у 1120 пациентов, 23,2%) и глюкокортикоидную терапию (у 1694 пациентов, 35,1%). Совместные мероприятия в этих двух группах представлены в таблицах 4.

Пантопразол или плацебо вводили в среднем в течение 5 дней (межквартильный интервал от 3 до 10). В общей сложности 4699 пациентов (97,5%) получали назначенное им лекарственное средство или это было им противопоказано по крайней мере, в течение 80% дней инвазивной вентиляции легких. Запросов о разглашении в экспериментальных группах не поступало. Подробная информация о соблюдении протокола исследования и причинах отказа от применения пантопразола или плацебо представлена в таблице S5.

РЕЗУЛЬТАТ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Клинически значимые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта имели место у 25 из 2385 пациентов (1,0%) получавших пантопразол, и у 84 из 2377 пациентов (3,5%), получавших плацебо (отношение рисков 0,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19-0,47; $P < 0,001$), абсолютная разница составила 2,5 процентных пункта (95% ДИ от 1,6 до 3,3) (таблица 2 и рис. 1).

Подробная информация о проявлениях кровотечения, критериях для определения первичной эффективности и результатах эндоскопии



представлена в таблице S6. Большинство эпизодов кровотечения соответствовали определению в соответствии с критериями снижения уровня гемоглобина по меньшей мере на 2г на децилитр в течение 24 часов после выявления эпизода кровотечения, переливания по меньшей мере 2 единиц эритроцитарной массы в течение 24 часов после выявления, артериальной гипотензии или назначения вазопрессоров или инотропных препаратов, или проведение инвазивного вмешательства.

Процент согласия между экспертами в отношении клинически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составил 98,7% (у 233 из 236 обследованных пациентов).

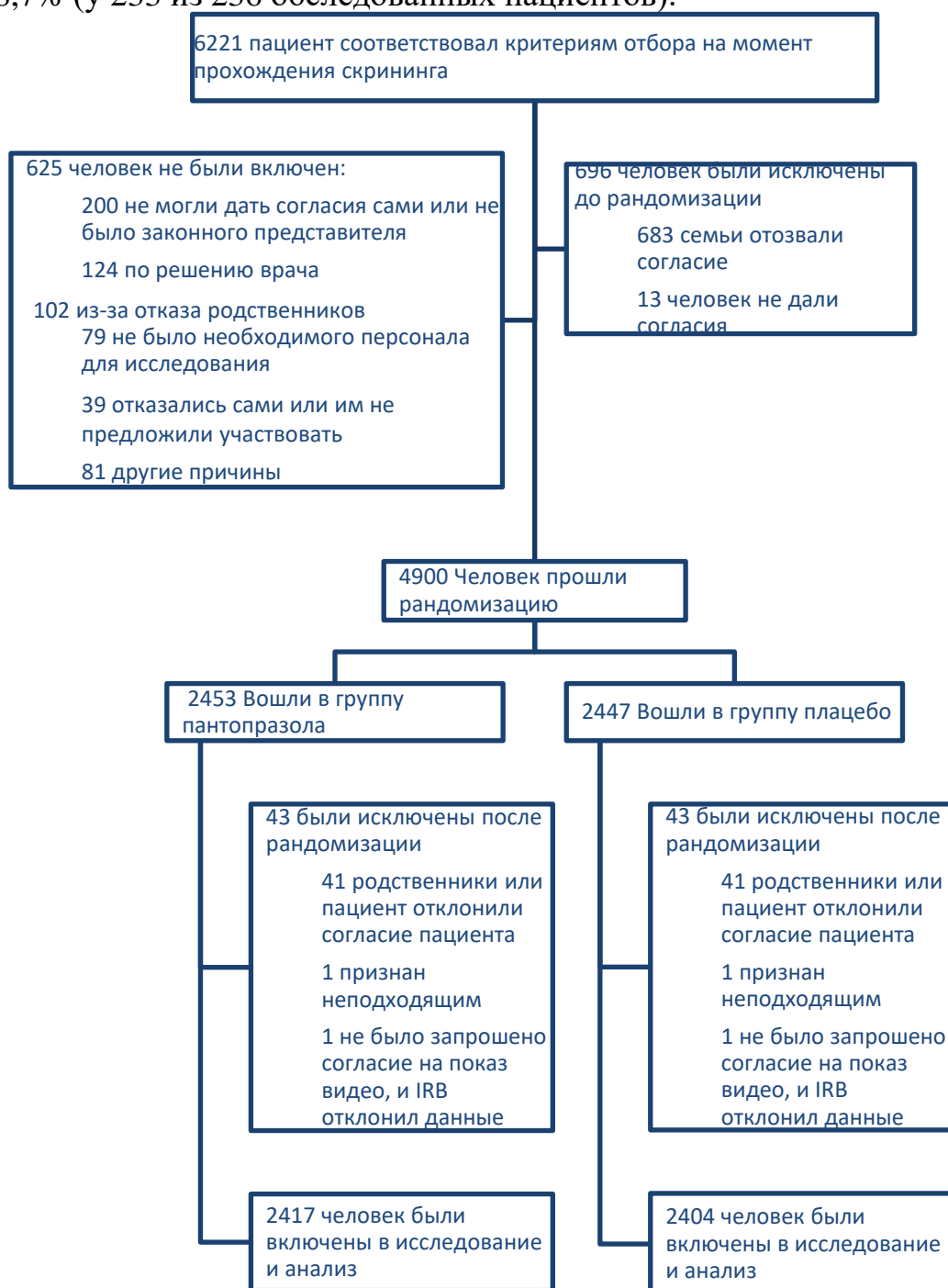




Таблица 1. Характеристики пациентов на исходном этапе.*

Критерий	Пантопразол (N=2417)	Плацебо (N=2404)
Возраст- года	58±16,4	58,3±16,4
APACHE II #	21,8±8,4	21,7±8,2
Пол- кол-во (%)		
Ж	833 (36,5)	870 (36,2)
М	1534 (63,5)	1534 (63,8)
Профиль пациента- кол-во (%)		
Терапия	1753 (72,5)	1767 (73,5)
Хирургия	295 (12,2)	325 (13,5)
Травматология	369 (15,3)	312 (13,0)
Основная патология- кол-во (%)		
Сердечно-сосудистая	231 (9,6)	252 (10,5)
Дыхательная	752 (31,1)	768 (31,9)
Желудочно-кишечная	108 (4,5)	109 (4,5)
Неврологическая	527 (21,8)	554 (23,0)
Сепсис	200 (8,3)	199 (8,3)
Травма	369 (15,3)	312 (13,0)
Метаболические нарушения	101 (4,2)	90 (3,7)
Почечная	33 (1,4)	31 (1,3)
Другая терапевтическая	39 (1,6)	31 (1,3)
Другая хирургическая	57 (2,4)	58 (2,4)
Догоспитальная противоязвенная терапия- кол-во (%)		
Отсутствовала	1847 (76,4)	1854 (77,1)
ИПП и H2-блокаторы	3 (0,1)	2 (0,1)
Только ИПП	548 (22,7)	536 (22,3)
Только H2-блокаторы	14 (0,6)	10 (0,4)
ЛС не классифицировано	5 (0,2)	2 (0,1)
ГКС ≥1 недели до госпитализации- кол-во (%)×	856 (35,4)	838 (34,9)
Интенсивная терапия- кол-во (%)		
ИВЛ	2417 (100)	2404 (100)
Инотропная или вазопрессорная поддержка	1680 (69,5)	1709 (71,1)
ЗПТ	153 (6,3)	155 (6,4)

* Значения плюс-минус означают ±SD.

Баллы по шкале APACHE (оценка острой физиологии и хронических заболеваний) II варьируются от 0 до 71, более высокие баллы указывают на более тяжелое течение заболевания и более высокий риск смерти. Оценка APACHEII рассчитывается на основе 12 физиологических показателей, которые включают возраст пациента и его долгосрочное состояние здоровья.

× Глюкокортикоиды могли быть назначены по любой причине перорально или внутривенно

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Смерть через 90 дней после рандомизации была зарегистрирована у 696 из 2390 пациентов (29,1%) в группе пантопразола и у 734 из 2379 пациентов (30,9%) в группе плацебо (отношение рисков 0,94; 95% ДИ 0,85-1,04; P=0,25).



Эти результаты привели к абсолютной разнице между группами в 1,7 процентных пункта (95% ДИ от -0,9 до 4,3) (таблица 2 и рисунок. S1B).

Таблица 2. Основные показатели эффективности и безопасности.

Исход	Пантопразол (N=2417)	Плацебо (N=2404)	Абсолютная разница (95%) (ДИ)	Отношение рисков (95%) (ДИ)	Значение P
	Кол-во/кол-во (%)		Кол-во/кол-во (%)		
Основной результат эффективности: клинически значимое кровотечение из верхних отделов желудочно- кишечного тракта	25/2385 (1,0)	84/2377 (3,5)	2,5 (1,6 к 3,3)	0,3 (0,19 к 0,47)	<0,001
Основной результат безопасности: 90- дневная смертность.	696/2390 (29,1)	734/2379 (30,9)	1,7 (-0,9 к 4,3)	0,94 (0,85 к 1,04)	0,25

*Коэффициенты риска были скорректированы с учетом применения H2-антагонистов на догоспитальном этапе или ИПП. Анализ смертности также был скорректирован с учетом исходного показателя АРАСНЕП.

АНАЛИЗ ПОДГРУПП И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

АНАЛИЗ

Анализ в подгруппах не выявил влияния пантопразола на первичные показатели эффективности или безопасности на основании заранее определенных сравнений в подгруппах (догоспитальная противоязвенная терапия в сравнении с отсутствием таковой; оценку АРАСНЕ II 25 баллов и более, в сравнении с АРАСНЕ II менее 25 баллов; госпитализацию в отделение интенсивной терапии по медицинским показаниям по сравнению с диагнозами хирургического или травматологического профиля; положительный SARS-CoV-2 в сравнении с отрицательным; а также женщин в сравнении с мужчинами) (рис.2 А и 2В и таблицу S7). Мы не применяли критерии для оценки достоверности подгрупп, поскольку все значения P с поправкой на множественность были выше 0,10 в соответствии с нашим планом статистического анализа. Анализ чувствительности дал результаты, аналогичные результатам основного анализа (таблица S8).



ВТОРИЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

ИВЛ-ассоциированная пневмония развилась у 556 из 2394 пациентов (23,2%) в группе пантопразола и у 567 из 2381 пациента (23,8%) в группе плацебо (таблица3). Мы не обнаружили существенных различий между группами, использующими альтернативные определения пневмонии (таблицаS9). Инфекция *C.l.difficile* развилась у 28 из 2385 пациентов (1,2%), получавших пантопразол, и у 16 из 2377 пациентов (0,7%), получавших плацебо; степень тяжести заболевания представлена в таблицеS10.

Желудочно-кишечные кровотечения «важные для пациента» возникали реже в группе пантопразола, чем в группе плацебо (у 36 из 2385 пациентов [1,5%] против 100 из 2377 пациентов [4,2%]; отношение рисков 0,36; 95% ДИ0,25-0,53; $P<0,001$). Описание кровотечения, квалификационные критерии, которые были соблюдены для этого исхода, и результаты эндоскопии приведены в таблице S11.

Другие вторичные исходы были схожими в обеих группах. Смерть в отделении интенсивной терапии была зарегистрирована у 488 из 2402 пациентов (20,3%) в группе пантопразола и у 515 из 2392 пациентов (21,5%) в группе плацебо (отношение рисков 0,98; 95% ДИ0,87-1,11; $P=0,94$). Смерть в больнице наступила у 630 из 2399 пациентов (26,3%) в группе пантопразола и у 677 из 2381 пациента (28,4%) в группе плацебо (отношение рисков 0,96; 95% ДИ 0,86-1,07; $P=0,91$).

ТРЕТИЧНЫЕ ИСХОДЫ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

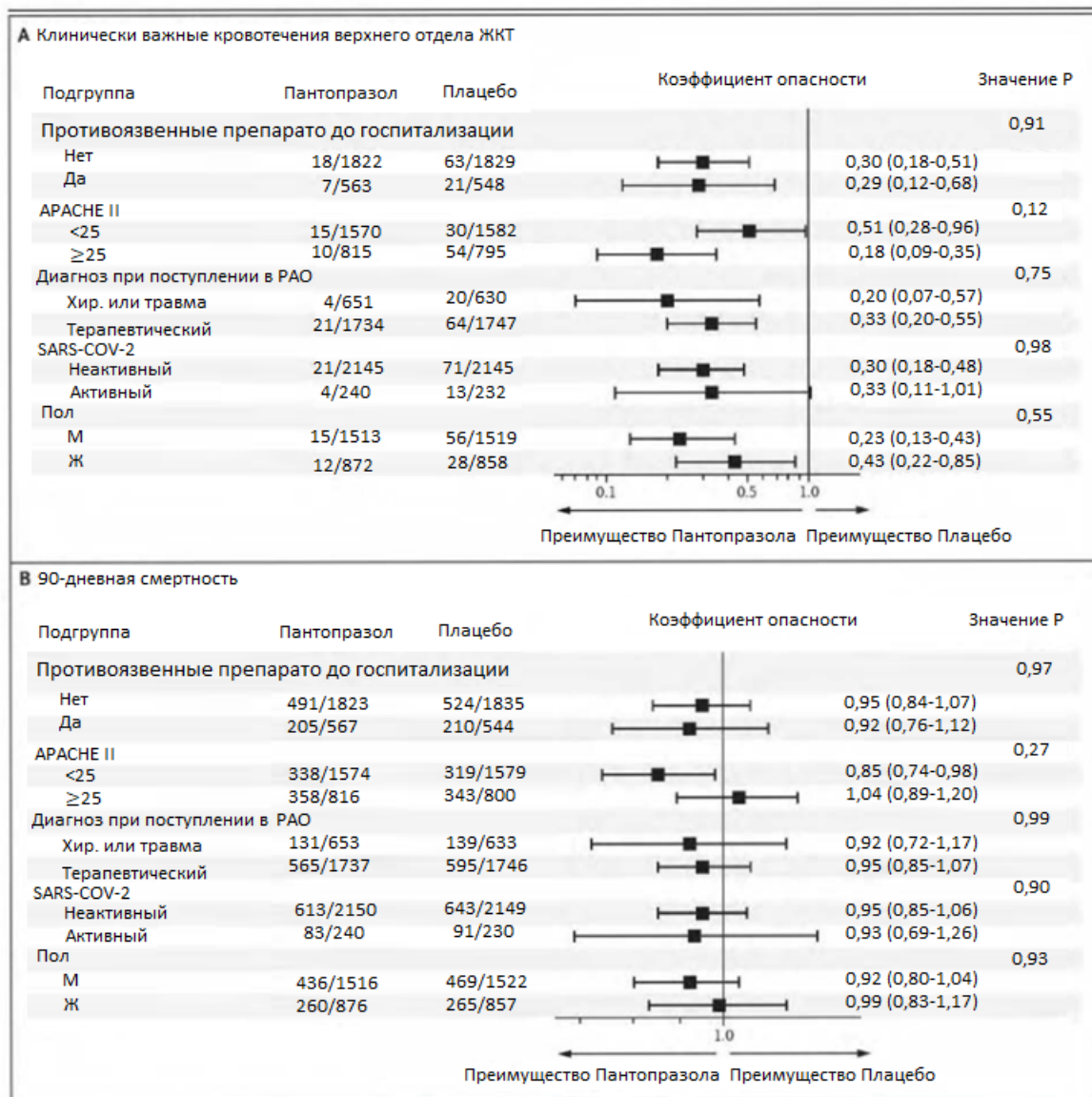
Не было выявлено существенных различий между группами в каких-либо дополнительных показателях, включая общее количество единиц перелитых эритроцитов и максимальный уровень креатинина в сыворотке крови в отделении интенсивной терапии. Пациенты в обеих группах проходили инвазивную искусственную вентиляцию легких в среднем в течение 6 дней (межквартильный диапазон от 3 до 11). В обеих группах продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (медиана-10 дней; межквартильный диапазон- от 6 до 16) и стационаре (медиана-20 дней; межквартильный диапазон- от 11 до 37) была одинаковой (таблица3). За исключением случаев, которые были включены в результаты исследования, в



группе плацебо была зарегистрирована одна побочная реакция на лекарственное средство и одно подозрение на серьезную побочную реакцию (таблица S12).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании с участием пациентов, проходивших инвазивную искусственную вентиляцию легких, внутривенное введение пантопразола снижало риск клинически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но не влияло на смертность. Мы также задокументировали более низкий риск «важных для пациента кровотечений» из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (что было определено на основании ответов выживших в отделении интенсивной терапии и их семей в





предыдущем исследовании) среди пациентов, получавших пантопразол. Мы не обнаружили, что пациенты в группе пантопразола имели больший риск развития пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких или инфекции *Cl.difficile*, чем пациенты в группе плацебо. Также в обеих группах были схожими продолжительность пребывания в больнице и в отделении

Таблица3. Вторичные и третичные результаты.*

Исход	Пантопразол (N=2417)	Плацебо (N=2404)	Терапевтический эффект#	Значение P×
Вторичные результаты				
ИВЛ ассоциированная пневмония в РАО- Кол-во/кол-во (%) а	556/2394 (23,2)	567/2381 (23,8)	1,00 (0,89-1,12)	0,93
Внутрибольничная <i>Cl. Difficile</i>- Кол-во/кол-во (%)	28/2385 (1,2)	16/2377 (0,7)	1,78 (0,96-3,29)	0,50
ЗПТ в РАО- Кол-во/кол-во (%)	146/2385 (6,1)	142/2380 (6,0)	1,04 (0,83-1,31)	0,98
Смертность- Кол-во/кол-во (%)				
В РАО	488/2402 (20,3)	515/2392 (21,5)	0,98 (0,87-1,11)	0,94
В отделении	630/2399 (26,3)	677/2381 (28,4)	0,96 (0,86-1,07)	0,91
«Важные для пациента» кровотечения (МКД)Кол-во/кол-во (%)	36/2385 (1,5)	100/2377 (4,2)	0,36 (0,25-0,53)	<0,001
Третичные результаты				
Медиана кол-ва перелитых эритроцитов в первые 14 дней (МКД)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,87 (0,74-1,02)	0,51
Медиана максимального уровня креатинина в РАО(МКД)- ммоль/л	99 (70-190)	99 (69-184)	Неприменимо	0,91
Медиана кол-ва дней ИВЛ(МКД)	6 (3-11)	6 (3-11)	Неприменимо	0,73
Медиана кол-ва дней в РАО(МКД)	10 (6-16)	10 (6-16)	Неприменимо	0,48
Медиана кол-ва дней в госпитализации(МКД)	20 (11-35)	21 (11-38)	Неприменимо	0,47

*Чтобы перевести значения креатинина в миллиграммы на децилитр, разделите на 88,4. Межквартильный диапазон (МКД)

Терапевтический эффект был рассчитан как отношение рисков для дихотомических исходов. Представлено соотношение показателей для количества перелитых эритроцитарных единиц, поскольку эффект лечения был рассчитан с помощью отрицательной биномиальной регрессии. Оба показателя эффективности лечения были скорректированы с учетом применения ингибиторов протонной помпы или H2-блокаторов на догоспитальном этапе. Кроме того, анализ смертности был скорректирован с учетом исходного показателя АРАСНЕП.



× Значения P были скорректированы с учетом множественности с использованием последовательной корректировки по семейству Холмса-Сидака.

α ИВЛ-ассоциированная пневмония определялась как клиническая оценка легочной инфекции (CPIS), равная 6 или более баллам. Эта шкала оценивает 6 областей от 0 до 2. Оценка включает количество и характер выделений из трахеи (редкие, умеренные, обильные или слизисто-гнойные), рентгенологические инфильтраты, температуру тела, количество лейкоцитов в крови и количество нейтрофилов, соотношение парциального давления артериального кислорода к доле вдыхаемого кислорода и наличие патогенных бактерий.

интенсивной терапии и госпитальная смертность.

Эти результаты расширяют исследования в этой области, поскольку включают в себя заранее определенный вторичный исход, определенный выжившими в отделении интенсивной терапии и членами их семей. В результате желудочно-кишечные кровотечения, приведшие к исходам, указанными как важные для пациентов и их семей, происходили чаще, чем клинически значимые кровотечения. Наш вывод о том, что пантопразол снижает риск клинически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, согласуется с результатами предыдущего крупного исследования.

У многих применение ингибиторов протонной помпы ассоциируется с первичной инфекцией *Cl.difficile* и повышенным риском рецидива инфекции, а также с повышенным риском смерти. Однако в нашем исследовании мы не обнаружили четкой разницы в риске заражения *Cl.difficile* или пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, между группами, принимавшими пантопразол, и группами, принимавшими плацебо.

Мы не наблюдали повышенного риска смерти среди наиболее тяжелых пациентов, получавших пантопразол. Это открытие противоречит результатам предыдущего исследования, которое показало, что риск смерти в подгруппе наиболее тяжелобольных пациентов был выше в группе пантопразола, чем в группе плацебо. Более того, в ходе кластерного рандомизированного исследования исследователи обнаружили, что у тяжелобольных пациентов, получавших пантопразол, смертность была выше, чем у тех, кто получал антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов. Мы не наблюдали увеличения желудочно-кишечных кровотечений в подгруппе пациентов из группы плацебо с догоспитальным применением противоязвенных препаратов, несмотря на опасения по поводу возобновления гиперсекреции желудочной кислоты. Неопределенность в отношении противоязвенных препаратов на протяжении всей пандемии и



обеспокоенность по поводу влияния ингибиторов протонной помпы на репликацию вируса SARS-CoV-2 способствовали включению пациентов с такой инфекцией, хотя в этой подгруппе также не наблюдалось неоднородности результатов лечения.

Сильные стороны этого исследования включают в себя слепое рассмотрение всех предполагаемых клинически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта с целью применения единых критериев между парами судей и различными центрами для определения первичного результата эффективности. Анализы были заранее определены, и результаты были согласованы в нескорректированных, скорректированных анализах и анализах чувствительности. В ходе исследования были получены результаты, которые были определены в соответствии с опытом пациентов и членов их семей в отделении интенсивной терапии. Участие пациентов из восьми стран повышает обобщаемость результатов (таблица 13).

К ограничениям относится отсутствие сообщений о случаях инвалидизации пациентов или данных, касающихся модификации микробиома как механизма риска заражения. Поскольку общепризнанного определения пневмонии не существует, мы использовали клиническую оценку легочной инфекции, учитывая относительную смертность, зафиксированную в предыдущем исследовании. Однако результаты были аналогичными, когда мы использовали другие определения. Неясно, применимы ли эти результаты исследования к пациентам без респираторной поддержки.

В ходе нашего исследования мы обнаружили, что у пациентов в критическом состоянии, проходящих инвазивную искусственную вентиляцию легких, применение пантопразола приводило к более низкому риску клинически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, чем применение плацебо, без общего влияния на смертность.