

Международные клинические рекомендации по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Alan N. Barkun, доктор медицины, магистр (Клиническая эпидемиология); Marc Bardou, доктор медицины, доктор философии; Ernst J. Kuipers, доктор медицины; Joseph Sung, доктор медицины; Richard H. Hunt, доктор медицины; Myriam Martel, бакалавр; Paul Sinclair, магистр, от имени Международной рабочей группы по выработке консенсуса в области кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта *

Описание: Данные пересмотрены после 2003 г. и расширенные рекомендации по ведению пациентов с острым неварикозным кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (КВОЖКТ) разработаны междисциплинарной группой, включающей 34 экспертов из 15 стран.

Методы: Были использованы Опросник по экспертизе и аттестации руководств (СОГЛАСНЫ) и протоколы независимых комитетов по этике. Источниками данных являлись оригинальные и опубликованные систематические обзоры; рандомизированные, клинические исследования; и рефераты, опубликованные до октября 2008 г. При оценке качества данных и ценности рекомендаций использовали Критерии оценки, разработки и анализа рекомендаций (GRADE).

Рекомендации: В рекомендациях подчеркивается важность ранней стратификации пациентов на группы высокого и низкого риска посредством использования валидированных прогностических шкал и раннего проведения эндоскопии (в течение 24 часов). Поражения, сопровождающиеся высоким риском, по-прежнему являются показанием к эндоскопическому гемостазу, при этом имеющиеся данные подтверждают целесообразность попыток удаления кровяных сгустков с помощью гемостатических, фармакологических или комбинированных методов лечения. Клипирование или термокоагуляция, отдельно или вместе с инъекций эпинефрина, признаны эффективными методами; не рекомендуется использовать инъекцию эпинефрина в качестве единственного подхода; по-

вторная эндоскопия может оказываться полезной для определенных больных с высокой степенью риска, но не рекомендуется для планового применения. Лечение ингибитором протонного насоса (ИПН) перед проведением эндоскопии может способствовать уменьшению эндоскопического повреждения; внутривенное введение высоких доз ИПН после успешного эндоскопического гемостаза снижает риск повторного кровотечения и смертности больных из группы высокого риска. Хотя отдельные больные могут быть выписаны вскоре после проведения эндоскопии, больные из группы высокого риска должны оставаться в стационаре в течение, по крайней мере, 72 часов после эндоскопического гемостаза. Пациентам с КВОЖКТ, нуждающимся в лечении нестероидными противовоспалительными средствами, для снижения риска повторного кровотечения рекомендуется назначать ИПН вместе с ингибитором циклооксигеназы 2. Пациентам с КВОЖКТ, нуждающимся во вторичной сердечно-сосудистой профилактике, следует возобновлять лечение ацетилсалициловой кислотой (АСК), как только риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы превышает риск осложнений со стороны желудочно-кишечной системы (обычно в течение 7 суток; комбинация АСК + ИПН более предпочтительна? чем монотерапия клопидогрелем с точки зрения снижения риска повторного кровотечения.

Ann Intern Med. 2010;152:101-113. www.annals.org

Информацию о принадлежности авторов к различным организациям см. в конце текста.

* Список участвующих в голосовании членов группы см. в Приложении 1, на сайте: www.annals.org.

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (КВОЖКТ) представляет собой серьезную клиническую и экономическую проблему. Среди взрослого населения ежегодная заболеваемость составляет от 48 до 160 случаев в год на 100 000 человек (1-5), смертность, в целом – от 10% до 14% (5, 6). В США для больных с осложнениями и без осложнений неварикозных КВОЖКТ средняя продолжительность госпитализации составляет 4,4 и 2,7 дней при стоимости госпитализации 5632 и 3402 доллара США (2004 г.), соответственно (7).

Согласно некоторым данным (2, 4, 5) ежегодная частота КВОЖКТ снижается не фоне неизменной (3, 5) или снижающейся (8) частоты кровоточащей язвенной болезни, что преимущественно, связано с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК). В США в период с 1998 г. по 2006 г. смертность от КВОЖКТ снизилась на 23% (4); в Великобритании в период с 1993 г. по 2007 г. – на 40%, при этом в Канаде ((2) и в Нидерландах (с 1993 г. по 2003 г.) не изменилась (5).

Последние данные, полученных в разных странах, свидетельствуют о том, что разработанные ранее рекомендации, даже несмотря на недостаточное соблюдение, могут улучшить исходы (9-13). Кроме того, после того, как в 2002 г. были опубликованы Рекомендации Британского гастроэнтерологического общества (14) и в 2003 г.

См. также:

Печатный вариант

Краткая информация для пациентов I-48

Только в Интернете

Приложения

Таблицы приложений

Ссылки

Контрольные вопросы для программ повышения квалификации

Преобразование графических изображений в слайды

рекомендации консенсуса (15), появились новые данные, на основании которых предыдущие рекомендации должны быть пересмотрены. Мультидисциплинарная группа разработала международные рекомендации, отражающие современный уровень развития медицины (2009 г.), для того чтобы помочь клиницистам принимать информированные решения при ведении больных с неварикозными КВОЖКТ.

МЕТОДЫ

Участники группы разработали эти рекомендации в соответствии с критериями Опросника по экспертизе и аттестации руководств (СОГЛАСНЫ), предназначенными для разработки практических клинических рекомендаций (16, 17).

Область применения и цели

Данные рекомендации разработаны посредством пересмотра международных рекомендаций по ведению пациентов с неварикозными КВОЖКТ за 2003 г. Участники рабочей группы определили вопросы, по которым требуется консенсус, рассмотрев рекомендации 2003 г. (15) и более поздние публикации.

Участники группы

Предполагаемые пользователи были установлены в результате рассмотрения (18). В результате организационный комитет (доктора Bardou, Kuipers, Sung и Barkun [председатель]) создали международную, мультидисциплинарную группу, включив в нее 34 участников из 15 стран, принимающих решения посредством голосования, известных своим опытом работы в областях острых неварикозных КВОЖКТ, доказательной медицины и повышения медицинской квалификации (Приложение 1, см. www.annals.org). В эту группу вошли обслуживающие население и семейные врачи и научные работники, врачи отделений неотложной помощи и отделений интенсивной терапии, фармакологи, больничные фармацевты, гастроэнтерологи, хирурги, рентгенологи, эпидемиологи и специалисты по этике. Комитетом также были проведены консультации с медицинскими сестрами и административными работниками больниц (18).

Источники и поиск

Литературный поиск проведен по базам данных MEDLINE, Embase, Кокрановскому центральному реестру контролируемых исследований и ISI Web of Knowledge; также выполнен ручной поиск по библиографиям основных публикаций и рефератам, которые были представлены на крупных гастроэнтерологических конференциях, состоявшихся в течение последних 5 лет (Американской гастроэнтерологической коллегии, Неделе заболеваний пищеварительного тракта и Европейской неделе гастроэнтерологических вопросов). При поиске обновленных тем была получена информация за период с 2002 г. до октября 2008 г. и новые темы с 1996 г. по октябрь 2008 г. Исследователи считали приоритетными данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях, и до совещания выполняли мета-анализ (когда это было возможно). При поиске исследователи использовали термины из предыдущих Кокрановских мета-анализов неварикозных КВОЖКТ и термины, установленные посредством обсуждения с методологами группы, с последующим одо-

брением этих терминов всеми участниками группы. Поиск и обобщение данных на стандартизированных отчетных формах выполняли независимый ассистент. В свою очередь, эти отчетные формы рассматривали эксперты по методологическим вопросам и эксперты, оценивающие содержание, с последующим одобрением всеми участниками группы. По запросу по каждой рекомендации могут быть предоставлены поисковые цепочки и диаграммы, демонстрирующие качество представления данных мета-анализов (QUOROM).

Обзор и классификация фактических данных

Первоначально 3 члена группы (доктора Rostom, Malfertheiner и Barkun) оценивали уровень имеющихся доказательств и ценность каждой рекомендации, используя процесс классификации оценки, разработки и анализа рекомендаций (GRADE) (19, 20) (Таблица Приложения 1, см. www.annals.org). Впоследствии эти оценки пересматривались и утверждались при участии всех членов группы. Группа учитывала полезность для здоровья, побочные эффекты, риски и стоимость рекомендаций (при наличии соответствующих данных). Для дальнейшего обсуждения членами группы было проведено 7 новых или обновленных мета-анализов, касающихся рекомендаций А6, А8, В3, В11, С3, D6 и Е4 (Таблицы Приложения 2 и 3, см. www.annals.org), посредством использования такого же процесса, как при получении результатов с помощью поисковой цепочки. Результаты большинства мета-анализов (для рекомендаций А6 [21], А8 [22], В11 [23], С3 [24] и D6 [25]) были представлены в 2009 г. на Неделе заболеваний пищеварительного тракта. Все эти данные могут быть предоставлены по запросу.

Процессы, использованные группой

Все участники определили заявления, нуждающиеся в изменении, недочеты предыдущих рекомендаций и необходимость новых заявлений. Используя модифицированный процесс Дельфи, организационный комитет (под председательством доктора Баркуна) создал список новых и старых заявлений и дважды перед совещанием распространил их в электронном виде между всеми участниками (26, 27). Было проведено анонимное голосование участников для определения заявлений, по которым требовалось провести обсуждение во время совещания; участники также представляли свои замечания по поводу формулировки заявлений, с дальнейшим двукратным внесением изменений в эти формулировки и окончательным утверждением их во время совещания. Перед совещанием все участники знакомились с фактическими данными и доказательствами, включавшими данные обобщенных анализов, описания отдельных исследований и электронные копии избранных исследований. Во время совещания группа дополнительно анализировала обобщенные данные и обсуждала отдельные исследования по запросам участников.

В октябре 2008 г. состоялась 2-дневная конференция по достижению консенсуса, председателем которой являлся не имеющий права голоса доктор Хант; на этой конференции были представлены данные и, при необходимости, внесены изменения в оценку уровня доказательств, посредством голосования, в котором приняли участие все члены группы. Заявление считалось принятым, если более 75% участников при голосовании по 6-балльной шка-

ле оценили его а, b или с («полностью согласен», «в целом, согласен» или просто «согласен»); тогда как оценки d, e, и f означали просто «не согласен», «в целом, не согласен» и «полностью не согласен», соответственно). Подготовленный рабочей группой проект рукописи затем был рассмотрен и одобрен всеми участниками.

Возможность применения

Участники обсудили финансовые последствия, наличие и доступность рекомендаций в различных странах, а также этнические различия эффективности различных подходов, когда такие имеют место (например, фармакокинетика ингибитора протонного насоса [ИПН]). В настоящее время продолжают инициативы по распространению рекомендаций и экономическим вопросам, включающие анализ выявленных медицинскими сестрами, фармацевтами и врачами потребностей и барьеров, препятствующих осуществлению рекомендаций, и продолжается систематическое рассмотрение экономических аспектов КВОЖКТ. Критерии мониторинга и аудита (используемые в качестве показателей качества) будут рассмотрены в отдельных публикациях.

Вопросы этики

Конференция руководствовалась действующими стандартами этики для медицинских инструкций (28-30) и дополнительными процедурами. Перед совещанием по достижению консенсуса консультант по этике в сфере столкновения интересов (доктор Джонс) и специальный консультативный комитет (доктора Джонс, Эннс и Баркун) разработали и внедрили систему по регулированию заявленных столкновений интересов. От всех участников с правом голоса были получены обязательные письменные заявления о столкновении интересов в течение 24 месяцев, предшествующих совещанию, с включением этой информации в материалы конференции. Согласно решению специального консультативного комитета, информация в трети заявлений (7 из 21) потенциально могла свидетельствовать о столкновении интересов. Перед обсуждением выявленных заявлений участников попросили по своей инициативе не участвовать в обсуждении соответствующих заявлений при наличии столкновения интересов. После завершения научного обсуждения каждого из заявлений было проведено анонимное голосование участников посредством технологии сенсорных панелей (Приложение 2, см. www.annals.org). Значительная часть участников, заявивших о столкновении интересов (≥24%) не участвовала в обсуждении 6 заявлений (A8, C3, C4, E1, E2, E3 и E4) (Приложение 2). Однако при подведении итогов голосования, включающих и не включающих участников, которые заявили о столкновении интересов, различия по окончательным решениям, касающимся «согласия», не обнаружено.

Дополнительные вопросы, рассмотренные на встрече Консенсуса

Были выявлены пробелы в знаниях, требующие дальнейших исследований, и обсуждены вопросы распространения рекомендаций. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), которое проводится в настоящее время в Канаде (ClinicalTrials.gov) регистрационный номер: NCT00840008), предстоит определить, способствует ли многосторонняя, учиты-

вающая индивидуальные факторы стратегия улучшению выполнения существующих рекомендаций по КВОЖКТ, принятых консенсусом. Кроме того, подкомитеты разрабатывают методологию РКИ КВОЖКТ, показатели качества, методы оценки эффекта принятого этического процесса и методы эндоскопической классификации признаков кровоточащей язвы.

Роль источников финансирования

Для проведения конференции были выделены неограниченные ресурсы оказывающих поддержку обществ. Финансирование или поддержка в натуральной форме были предоставлены Канадской гастроэнтерологической ассоциацией (CAG); Европейской ассоциацией гастроэнтерологов и эндоскопистов; Азиатско-тихоокеанским обществом эндоскопистов пищеварительного тракта; и Институтом сахарного диабета, метаболизма и питания (принадлежащего к сети Канадских институтов исследований в области здоровья) и также в форме отчислений компаний AstraZeneca Molndal (Швеция), Abbott (Канада) и Olympus (Канада) Канадской гастроэнтерологической ассоциации. Все административные вопросы совещания решала CAG. Источники финансирования не играли никакой роли при определении заявлений; данных, использованных в рефератах; обобщении результатов; оценки доказательств и подготовке рукописи, и также при принятии решения о представлении рукописи для публикации.

ЗАЯВЛЕНИЯ, ВОШЕДШИЕ В РЕКОМЕНДАЦИИ

После каждого заявления приведены оценка уровня доказательств, результат голосования и обсуждение доказательств.

В Таблице обобщены рекомендации, которые являются новыми и были приняты этим консенсусом и рекомендации, пересмотренные после 2003 г. (15) и также рекомендации, которые сохранены в неизменном виде, поскольку, по мнению большинства группы, в настоящее время эти рекомендации не нуждаются в пересмотре (эти рекомендации в тексте не обсуждаются [15].)

Раздел А: Реанимация, оценка риска и ведение пациентов до проведения эндоскопии

Заявление A2

Для раннего выделения групп с низкой/высокой степенью риска повторных кровотечений и летальности рекомендовано использовать прогностические шкалы.

(Согласны, 97% [Результаты голосования: а, 56%; b, 35%; с, 6%; d, 3%]. Доказательство низкого уровня, 1с, “следует выполнить”)

Как было отмечено в рекомендациях 2003 г. (15), пациентам следует стратифицировать на группы с низкой и высокой степенью риска, посредством использования прогностических шкал, разработанных на основе клинических, лабораторных и эндоскопических критериев. Раннее выявление пациентов с высоким риском позволяет проводить соответствующие вмешательства, минимизирующие заболеваемость и смертность.

Клиническими прогностическими факторами повышенного риска повторного кровотечения и летальности являются возраст старше 65 лет; низкий общий статус здоровья; сопутствующие заболевания; низкий исходный уровень гемоглобина; мелена; необходимость перелива-

ния крови; свежая алая кровь при ректальном исследовании, в рвотных массах или назогастральном аспирате; сепсис; и повышенное содержание мочевины, креатинина или трансаминаз в сыворотке крови (15). Другие прогностические факторы исходов включают хронический алкоголизм, активное течение онкологических заболеваний или плохие социально-семейные условия (31), и также количество 11 баллов и выше по шкале оценки острых и хронических физиологических изменений (APACHE) (32).

Шкала Blatchford и шкала пре-эндоскопической оценки Rockall (33) основаны на использовании только клинических и лабораторных данных (до проведения эндоскопии) для выявления пациентов, нуждающихся во вмешательстве, тогда как полная шкала Rockall (34) также использует эндоскопические переменные для прогнозирования повторного кровотечения или летальности.

Шкала Blatchford включает определение содержания гемоглобина, мочевины крови, частоты пульса, систолического артериального давления, наличия обморока или мелены и признаков патологии печени или сердечной недостаточности, и позволяет точно идентифицировать пациентов с низким риском клинического вмешательства (35–37) даже при отсутствии информации о содержании мочевины или частоты обмороков (38). Используя шкалу Blatchford, можно определить пациентов, подлежащих амбулаторному лечению и не нуждающихся в раннем проведении эндоскопии. (36, 37). Эта шкала также имеет преимущества над пре-эндоскопической и полной шкалами Rockall (37–39).

Эндоскопические предикторы повышенного риска повторных кровотечений и летальности включают активное кровотечение (в особенности, артериальное кровотечение, в отличие от мокнущего); некровоточащий видимый сосуд (НКВС) или фиксированный сгусток, размер язвы (как правило, >2 см) (40–43), локализацию язвы (задняя стенка малой кривизны желудка или задняя стенка двенадцатиперстной кишки) и тип поражения (например, язва, варикозное расширение вен или рак) (15). Сравнение предикторов Колледжа Бэйлора, Рокэлла и Медицинского центра Седарс-Синай показало, что шкала Rockall позволяет наиболее точно идентифицировать пациентов из группы низкого риска (44). Эта шкала валидирована во многих странах (44–47), однако полученные при ее использования оценки в отношении летальности более точные, чем в отношении повторного кровотечения (38, 44, 46, 47). Показано, что шкала Rockall позволяет поставить более точный диагноз (при значимо меньшем количестве неопределенных причин и повышенной идентификации язвенной болезни) и сократить продолжительность госпитализации (48).

Заявление А4

Пациентам с содержанием гемоглобина ниже 70 г/л следует провести переливание крови.

(Согласны, 100% [Результаты голосования: а, 59%; б, 35%; с, 6%]. Доказательство низкого уровня, 1с, “следует выполнить”).

При решении вопроса о переливании крови пороговое содержание гемоглобина для каждого пациента должно основываться на оценке основного заболевания, гемодинамического статуса и маркеров гипоксии тканей в острых ситуациях. Согласно заключению Американского общества анестезиологов (49), при решении вопроса о перели-

вании крови перед операцией следует исходить из риска осложнений, обусловленных недостаточной оксигенацией, а не из фиксированного содержания гемоглобина. Переливание эритроцитарной массы показано в редких случаях при содержании гемоглобина выше 100 г/л и почти всегда показано при содержании гемоглобина ниже 60 г/л.

Следует сопоставить риск неблагоприятных исходов, обусловленных анемией, с риском потенциальных побочных эффектов переливания крови. Результаты мета-анализов обсервационных исследований, включая исследования пациентов, перенесших травму, хирургическое вмешательство или находящихся в отделении интенсивной терапии (50), показали, что переливания крови сопровождаются повышенным риском смерти, нозокомиальной инфекции, полиорганной дисфункции и острого респираторного дистресс-синдрома, по сравнению с отсутствием воздействия в многофакторных анализах, хотя при этом нельзя исключить влияния смешивающих факторов, потребовавших переливания крови.

В соответствии с международными рекомендациями International guidelines (51), при критическом состоянии пациентов переливание эритроцитарной массы следует начинать при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л, при этом целевой уровень составляет от 70 до 90 г/л, в случае отсутствия гипоперфузии ткани, ишемической болезни сердца или острого кровоизлияния. Данные 838 больных в критическом состоянии, участвовавших в Исследования потребности в переливании крови при критическом состоянии (52), свидетельствуют о более низкой летальности при содержании гемоглобина от 70 до 90 г/л, по сравнению с содержанием гемоглобина 100–120 г/л (52). К сожалению, в эти данные не включены больные с КВОЖКТ. У пациентов с КВОЖКТ действительные потребности в переливании крови и пороговый уровень гемоглобина, требующий переливания, могут быть выше (исходя из значения после достижения баланса) из-за гемодинамической нестабильности, неточности измерений гемоглобина или наличия продолжающегося или повторного кровотечения, приводящего к быстрому снижению содержания гемоглобина до опасного уровня. В проспективном когортном исследовании (53) содержание гемоглобина ниже 82 г/л у пациентов с КВОЖКТ являлось предиктором повышенного содержания сердечного тропонина I.

Поскольку пациенты с КВОЖКТ часто являются пожилыми людьми или страдают сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, они могут плохо переносить анемию. Для пациентов с сердечной патологией (ишемической болезнью сердца, перенесших операцию на периферических сосудах или страдающих сердечной недостаточностью) пороговое значение гемоглобина при решении вопроса о переливании крови может составлять от 60 до 100 г/л (49). Однако в проспективном исследовании (54) с участием пациентов, которым проводилась операция коронарного шунтирования, не обнаружено различий послеоперационной заболеваемости и летальности при пороге переливания крови ниже 80 г/л и ниже 90 г/л.

Заявление А5

Пациентам, которым проводится лечение антикоагулянтами, рекомендована коррекция коагулопатии, однако это не должно приводить к отсрочиванию эндоскопического исследования.

Таблица. Краткие рекомендации Консенсуса по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

А. Реанимация, оценка риска и ведение пациентов до проведения эндоскопии

- A1. Немедленно оценить состояние пациента и приступить к надлежащим реанимационным мероприятиям.*
- A2. Для раннего выделения групп с низкой/высокой степенью риска повторных кровотечений и летальности рекомендовано использовать прогностические шкалы.†
- A3. Рассмотреть целесообразность назогастрального зондирования, поскольку полученные с его помощью данные могут иметь прогностическую ценность.*
- A4. Пациентам с содержанием гемоглобина ниже 70 г/л следует провести переливание крови.
- A5. Пациентам, которым проводится лечение антикоагулянтами, рекомендована коррекция коагулопатии, однако это не должно приводить к отсрочиванию эндоскопического исследования.
- A6. Перед проведением эндоскопического исследования не следует в плановом порядке назначать препараты, стимулирующие перистальтику, с целью повышения прогностической ценности,
- A7. Пациенты с острым язвенным кровотечением и низким риском повторного кровотечения, согласно заключению, сделанному на основании клинических и эндоскопических критериев, могут быть выписаны сразу после эндоскопического исследования.†
- A8. Может быть целесообразным доэндоскопическое лечение ИПН с целью уменьшения эндоскопического повреждения и снижения потребности в эндоскопическом вмешательстве, однако такое лечение не должно задерживать проведение эндоскопии.†

В. Эндоскопическое лечение

- B1. Создание в лечебном учреждении протоколов для мультидисциплинарного ведения пациентов.* Протоколы должны включать доступность эндоскописта, обученного проведению эндоскопического гемостаза.*
- B2. Наличие медицинского персонала с надлежащей квалификацией, который бы мог в срочном порядке ассистировать при проведении эндоскопии.*
- B3. Большинству пациентов с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта рекомендовано раннее проведение эндоскопии (в течение 24 часов).†
- B4. Больным с низким риском (с чистым дном язвы или невыступающим окрашенным пятном в ложе язвы) проведение эндоскопического гемостаза не показано.*
- B5. При обнаружении кровяного сгустка в дне язвы следует попытаться удалить его с помощью прицельного орошения с соответствующей обработкой повреждения.†
- B6. Мнения по поводу роли эндоскопической терапии при наличии язвы с фиксированным кровяным сгустком противоречивы. Эндоскопическая терапия может применяться, хотя может оказаться достаточной и интенсивная монотерапия ИПН.†
- B7. Наличие признаков высокого риска (активное кровотечение или видимый сосуд в дне язвы) является показанием для эндоскопического гемостаза.*
- B8. Инъекция эпинефрина в качестве монотерапии недостаточно эффективна, и должна применяться в комбинации с другими методами.†
- B9. Ни один из методов эндоскопической термокоагуляции не имеет преимуществ над другими.*
- B10. В лечении пациентов с поражениями высокого риска должны применяться клипирование, термокоагуляция или инъекции склерозантов, в форме монотерапии или совместно с инъекцией эпинефрина.†
- B11. В плановом порядке проведение повторного эндоскопического исследования не рекомендовано. †
- B12. При повторном кровотечении в большинстве случаев рекомендована вторая попытка эндоскопического гемостаза.*

С. Фармакотерапия

- C1. В лечении пациентов с острым язвенным кровотечением применение антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов не рекомендовано.*
- C2. В лечении пациентов с острыми язвенными кровотечениями применение соматостатина и октреотида в плановом порядке не рекомендовано.*
- C3. При наличии признаков высокого риска после успешного эндоскопического гемостаза рекомендуется назначить внутривенный болюс с последующей непрерывной инфузией ИПН с целью снижения риска повторного кровотечения и летальности.†
- C4. При выписке пациентам следует рекомендовать лечение ежедневными разовыми дозами орального ИПН, продолжительность такого лечения зависит от этиологии заболевания.

D. Неэндоскопические и нефармакологические подходы к ведению пациентов в условиях стационара

- D1. Пациентам с низким риском разрешается принимать пищу уже через 24 часа после эндоскопического лечения.*
- D2. Большинство больных с признаками высокого риска должны оставаться в стационаре в течение, по крайней мере, 72 часов после проведения эндоскопического гемостаза.
- D3. При неудаче эндоскопического лечения необходима консультация хирурга.*
- D4. При неудаче эндоскопического лечения в качестве альтернативы хирургическому вмешательству следует рассмотреть целесообразность чрескожной эмболизации кровеносных сосудов, при наличии такой возможности.
- D5. При наличии кровоточащей пептической язвы пациентов необходимо обследовать на наличие H. pylori, и при положительном результате обследования – провести лечение, направленное на ликвидацию H. pylori с последующим подтверждением.†
- D6. При получении отрицательных результатов диагностических тестов на H. pylori в условиях острого кровотечения обследование следует повторить.

E. Ведение пациентов после выписки из стационара, лечение АСК и НПВС

- E1. При лечении пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе, нуждающихся в лечении НПВС, следует учитывать, что лечение традиционным НПВС в комбинации с ИПН или монотерапия ингибитором СОГ-2 по-прежнему сопровождаются высоким клиническим риском повторного язвенного кровотечения.
- E2. При лечении пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе, нуждающихся в лечении НПВС, назначение комбинации ИПН и ингибитора ЦОГ-2 сопровождается более низким риском повторного кровотечения, по сравнению с монотерапией ЦОГ-2.
- E3. При лечении острого язвенного кровотечения у пациентов, получавших низкую дозу АСК, лечение АСК следует возобновить сразу после того, как риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы превысит риск кровотечения.
- E4. При лечении пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе, нуждающихся в сердечно-сосудистой профилактике, следует учитывать, что монотерапия клопидогрелем сопровождается более высоким риском повторного кровотечения, чем комбинированная терапия АСК и ИПН.

АСК = ацетилсалициловая кислота; ЦОГ-2 = циклооксигеназа-2; H. pylori = Helicobacter pylori; НПВС = нестероидные противовоспалительные средства; ИПН = ингибитор протонного насоса.

* Рекомендации, в которые после 2003 г. не вносились изменения. Фактические данные и обсуждение см. в ссылке 15.

† Рекомендации, пересмотренные после 2003 г.

(Согласны, 97% [Результаты голосования: а, 38%; b, 44%; с, 15%; d, 3%]. Доказательство низкого уровня, 2с, “вероятно, следует выполнить”)

Как показало систематическое рассмотрение данного вопроса, проведенного на конференции, данные по коррекции коагулопатии немногочисленны и противоречивы (55). Ретроспективное когортное исследование (56) с участием 233 пациентов с неварикозным КВОЖКТ показало, что у 95% пациентов, которым проводилось лечение антикоагулянтами, международное нормализованное отношение (МНО) составляло от 1,3 до 2,7 (56). Исходное МНО < 1,3 по сравнению с $\geq 1,3$, не являлось прогностическим фактором повторного кровотечения, потребности в переливании крови, хирургического вмешательства, продолжительности госпитализации или летальности. Следовательно, данные свидетельствуют о том, что для пациентов с легкими или среднетяжелыми нарушениями свертывания крови необходимость в отсрочивании эндоскопического гемостаза может отсутствовать. Более того, согласно результатам предварительного анализа данных канадского когортного исследования RUGBE (Реестр неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и эндоскопии) (9), ни МНО, ни содержание тромбоцитов не являются предикторами повторного кровотечения. В отличие от содержания тромбоцитов, значение МНО $\geq 1,5$, являлось значимым предиктором летальности у пациентов с КВОЖКТ (55), который может отражать его большую важность, как показателя сопутствующей заболеваемости.

В другом исследовании с участием пациентов с КВОЖКТ (57) показана возможность снижения летальности посредством проведения интенсивных мероприятий, направленных на коррекцию МНО. Baradaran с соавт. (57), используя сравнение с историческими когортами, предположили, что снижение МНО до уровня < 1,8, в числе других реанимационных мероприятий, приводило к снижению летальности и сокращению случаев инфаркта миокарда в интервенционной группе. Группы не различались по продолжительности госпитализации, количеству единиц перелитой крови или времени до эндоскопического гемостаза. Другие данные свидетельствуют о том, что эндоскопическое лечение посредством инъекции или термокоагуляции является безопасным для пациентов с МНО < 2,5 (58). В когортном исследовании с участием пациентов, которым проводился эндоскопический гемостаз (58), между пациентами, которые получали варфарин (исходное МНО 1,5-6,0), пациентами, у которых МНО было скорректировано до уровня 1,5-2,5 посредством использования свежезамороженной плазмы, и пациентами из контрольной группы, не получавшими антикоагулянтов, не обнаружено различий по показателям повторных кровотечений, хирургических вмешательств, летальности или осложнений.

Учитывая скудость данных по коррекции МНО и признанную пользу раннего проведения эндоскопического гемостаза (см. Заявление В3), участники группы считают, что для больных, получавших антикоагулянты, коррекция коагулопатии была необходимой, но это мероприятие не должно приводить к отсрочке эндоскопического лечения, кроме случаев, когда МНО (или протромбиновое время, если значение МНО неизвестно) превышает терапевтический уровень, поскольку у таких пациентов коррекция коагулопатии может облегчить эндоскопическое лечение.

Такой подход не следует распространять на пациентов с циррозом печени, поскольку в этой группе протромбиновое время не является предиктором риска кровотечения (59). При коагулопатии, вызванной другими причинами, при принятии решения об устранении коагулопатии необходим индивидуальный подход.

Заявление А6

Перед проведением эндоскопического исследования не следует в плановом порядке назначать препараты, стимулирующие перистальтику, с целью повышения прогностической ценности,

(Согласны, 82% [Результаты голосования: а, 35%; b, 35%; с, 12%; d, 6%; e, 3%; f, 9%]. Доказательство среднего уровня, 2b, “вероятно, не следует выполнять”)

Хотя у некоторых пациентов с подозрением на кровь в желудке применение стимуляторов перистальтики перед проведением эндоскопии может улучшить диагностическую ценность исследования, такой подход не является основанием для планового назначения этих препаратов всем пациентам с КВОЖКТ.

Мета-анализ (21) 3 исследований по оценке эритромицина (60-62), в которых приняли участие 316 пациентов, и 2 рефератов, в которых оценивали метоклопрамид (63, 64), показал, что использование прокинетики значительно снижает необходимость в повторном эндоскопическом исследовании (отношение шансов [ОШ], 0.51 [95%-й ДИ: 0.30-0.88]) у пациентов с подозрением на кровь в желудке, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (Таблица Приложения 2). Группы не различались по продолжительности госпитализации, количеству единиц перелитой крови или потребности в хирургическом вмешательстве. Анализ данных 3 исследований эритромицина (65) показал, что в большинстве исследований назначение эритромицина перед проведением эндоскопического исследования приводило к экономически целесообразным исходам.

Поскольку адекватная визуализация позволяет провести надлежащее лечение большинства пациентов, и с учетом характеристик пациентов, выбранных для включения в вышеупомянутые исследования, участники полагают, что стимуляторы перистальтики не следует назначать в плановом порядке, однако эти препараты могут быть полезны для пациентов с подозрением на значительное количество крови или кровяных сгустков в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, и также для пациентов, которые недавно принимали пищу.

Заявление А7

Пациенты с острым язвенным кровотечением и низким риском повторного кровотечения, согласно заключению, сделанному на основании клинических и эндоскопических критериев, могут быть выписаны сразу после эндоскопического исследования.

(Согласны, 97% [Результаты голосования: а, 53%; b, 35%; с, 9%; d, 3%]. Доказательство высокого уровня, 1а, “следует выполнить”)

Хотя некоторые, строго отобранные пациенты, могут быть выписаны перед эндоскопическим лечением (см. Заявление А2), большинство пациентов нуждаются в определении степени риска с использованием как эндоскопических, так и клинических критериев. Пациенты, отнесенные к группе низкого риска повторных кровоте-

чений, могут выписаны сразу после эндоскопического исследования (15).

В РКИ с участием 95 пациентов с низким риском (66) проспективная оценка роли ранней выписки не выявила различий по показателям повторного кровотечения, но показала, что ранняя выписка значительно снижает расходы, по сравнению с расходами на госпитализацию (медиана затрат составила \$340 и \$3940, соответственно; $P = 0.001$). Критерии ранней выписки включают чистое дно язвы или наличие на дне плоского окрашенного пятна, гемодинамическую стабильность, отсутствие в данный период серьезных заболеваний, легкодоступность больницы и достаточную социальную поддержку со стороны членов семьи. В течение 30-дневного периода последующего наблюдения никто из рано выписанных больных не перенес серьезного нежелательного явления, хирургического вмешательства и не умер.

Имеющиеся в большом количестве обсервационные данные (67–71) также свидетельствуют в пользу ранней выписки пациентов с низкой степенью риска после эндоскопии. Пациенты, отнесенные к группе низкого риска и рано выписанные, не отличались от госпитализированных пациентов по частоте осложнений (например, повторных кровотечений, хирургических вмешательств, летальности), состоянию здоровья или степени удовлетворенности лечением (72–74). К сожалению, рекомендации о ранней выписке на основании эндоскопических данных часто не соблюдаются (75).

Пациенты не являются кандидатами на раннюю выписку, если они страдают серьезными сопутствующими заболеваниями (к которым относятся сердечная недостаточность, недавно перенесенное сердечно-сосудистое или цереброваскулярное событие, хронический алкоголизм или онкологическое заболевание с активным течением); если у них отмечается гемодинамическая нестабильность, или при эндоскопическом исследовании обнаружены признаки высокого риска (активное кровотечение, НКВС или фиксированный кровяной сгусток), или плохие социально-семейные условия (31, 76). Также следует учитывать расстояние пациента (расстояние до ближайшего центра неотложной помощи, местные нормативные предписания и социальную поддержку (76).

Заявление А8

Может быть целесообразным доэндоскопическое лечение ИПН с целью уменьшения эндоскопического повреждения и снижения потребности в эндоскопическом вмешательстве, однако такое лечение не должно задерживать проведение эндоскопии.

Согласны, 94% [Результаты голосования: а, 32%; б, 38%; с, 24%; д, 3%; е, 3%]. Доказательство среднего уровня, 1б, “следует выполнить”)

Несмотря на то, что влияние доэндоскопического лечения ИПН на показатели повторного кровотечения, хирургического вмешательства или летальность не показано, благоприятные эффекты на потребность во вмешательстве, данные вспомогательных анализов рентабельности и отличный профиль безопасности свидетельствуют о полезности этих препаратов, в особенности, при назначении пациентам, предположительно, принадлежащих к группе высокого риска.

Результаты кокрановского мета-анализа, включающего данные, полученные до февраля 2006 г. в 5 РКИ (77),

были обновлены посредством включения в него дополнительного исследования (78) и полной публикации (79) реферата (22) (Таблица Приложения 2)). В обновленный мета-анализ данных 2223 пациентов включено одно исследование, в котором оценивали стратегии перорального введения ИПН, и 5 исследований, в которых оценивали стратегии внутривенного введения (лишь в одном из них использовали высокую дозу ИПН (79). Исследователи не обнаружили статистически значимых различий между группой, которой проводилось лечение ИПН, и контрольной группой по показателям летальности, повторных кровотечений или хирургических вмешательств. Однако назначение ИПН перед проведением эндоскопии значительно снижало процент пациентов с признаками высокого риска (ОШ, 0.67 [ДИ: 0.54-0.84]) и необходимость в эндоскопическом гемостазе (ОШ, 0.68 ДИ: 0.50-0.93]), по сравнению с пациентами из контрольной группы, которые принимали плацебо или H_2 -блокатор (22).

Анализ, проведенный в северо-американском регионе, показал, что в США доэндоскопическое лечение ИПН было более эффективным и более дорогостоящим, тогда как в Канаде такое лечение оказывалось менее дорогостоящим, поскольку продолжительность госпитализации пациентов с высоким риском увеличивалась, а пациентов с низким риском - сокращалась (80). Идентифицируя пациентов с более высокой вероятностью высокого риска, например, пациентов, у которых в рвотных массах или назогастральном аспирате обнаруживается алая кровь, можно оптимизировать рентабельность данного подхода (81). Другие анализы экономической эффективности свидетельствуют либо об экономическом преимуществе внутривенной терапии высокими дозами ИПН перед эндоскопией (82), либо об экономической эффективности назначения оральных ИПН в таких условиях (83), но определенные модельные условия, в которых были сделаны эти заключения, препятствуют их обобщению.

Наблюдавшееся уменьшение риска эндоскопического повреждения при назначении ИПН может оказаться еще более благоприятным в ситуациях, когда существует возможность отсрочивания эндоскопии, или при недостаточной квалификации эндоскописта.

Раздел В: Эндоскопическое лечение

Заявление В3

Большинству пациентов с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта рекомендовано раннее проведение эндоскопии (в течение 24 часов).

(Согласны, 100% [Результаты голосования: а, 85%; б, 12%; с, 3%]. Доказательство среднего уровня, 1б, “следует выполнить”)

Согласно определению, ранняя эндоскопия – это эндоскопия, проведенная в течение 2-24 часов после поступления пациента (71, 75, 84, 85). В когорте RUGBE, включавшей 1869 пациентов, 76% пациентов первая эндоскопия была проведена в первые 24 часа после поступления (в среднем, через 23 часа [СКО, 38]) (9). Однако данные проведенного в Великобритании обследования 6750 пациентов (13) в первые 24 часа эндоскопия была проведена лишь 50% больных. Раннее эндоскопическое исследование (проведенное в первые 24 часа) и включающее классификацию риска по клиническим и эндоскопическим критериям,

позволяет быстро и безопасно выписывать пациентов с низким риском, улучшает исходы у пациентов с высоким риском и сокращает использование ресурсов пациентами как с высоким, так и с низким риском (15).

Хотя следует поощрять раннее проведение эндоскопическое исследование большинства пациентов, в некоторых случаях при наличии высокого риска (например, у пациентов с острым коронарным синдромом или подозрением на прободение) может потребоваться отсрочить или задержать проведение эндоскопии. Кроме того, очень низкая оценка по шкале Blatchford может указывать на пациентов с очень низким риском, у которых выявление признаков высокого риска или польза эндоскопического лечения маловероятны (38), а также на пациентов, которых можно успешно лечить в амбулаторных условиях (36, 37) в отсутствие данных ранней эндоскопии; однако, этот вопрос остается спорным (см. Заявление A2).

Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности и безопасности ранней эндоскопии для всех групп риска. В систематическом обзоре (71) не обнаружено важных осложнений у больных, направленных на амбулаторное лечение после ранней эндоскопии. Раннее проведение эндоскопии сопровождается значимым сокращением продолжительности госпитализации пациентов с низким риском (66, 72, 85), высоким риском (84), и пациентов из объединенных групп (71, 86, 87), по сравнению с отсроченной эндоскопией. Недавно полученные административные данные показали, что для пожилых пациентов раннее проведение эндоскопического исследования сопровождается снижением потребности в хирургическом вмешательстве (88), и что для пациентов с неварикозным КВОЖКТ, поступивших в выходные дни, был повышен скорректированный показатель внутрибольничной летальности и снижена вероятность проведения ранней эндоскопии в первый день госпитализации (87). Проведенный в Великобритании крупный когортный анализ (13) также показал выраженный тренд скорректированной по риску летальности при отсутствии статистически значимой взаимосвязи между сниженной летальности и практикой проведения эндоскопии после завершения рабочего дня.

Дополнительный анализ не выявил дополнительных преимуществ очень ранней или срочной (<12 часов) эндоскопии над ранней (>12 часов) эндоскопией. Результаты мета-анализа 3 исследований (75, 84, 85) с участием 528 пациентов показали, что срочная (в течение 1-12 часов) эндоскопия не приводит к значимому уменьшению показателей повторных кровотечений (ОШ, 0.71 [ДИ: 0.28- 1.81]), хирургических вмешательств (ОШ, 1.16 [ДИ: 0.39-3.51]) или летальности (ОШ, 0.70 [ДИ: 0.14-3.57]), по сравнению с ранней эндоскопией (>12 часов (Таблица Приложения 2). В одном исследовании (85) описано значимое сокращений продолжительности госпитализации и снижение затрат при очень раннем проведении эндоскопии (в течение 1-2 часов) по сравнению с плановой эндоскопией (в течение 1-2 дней). В подгруппе больных с кровавым желудочным аспириатом срочная эндоскопия (<12 часов vs. >12 часов) позволила значимо сократить число переливаний крови и продолжительность госпитализации (84). По результатам ретроспективных анализов влияния срочной (от 0 до 8 часов) и ранней (от 6-8 до 24 часов) эндоскопии на клинические исходы, различие между группами не установлено (89-91); однако в

этих исследованиях отсутствовал контроль по другим связанным с эндоскопией факторам, типу терапевтических вмешательств и сопутствующим вмешательствам. В исследовании были определены 4 независимых предиктора ($P < 0.050$) активного кровотечения и необходимости проведения очень ранней эндоскопии (< 12 часов): свежая кровь в назогастральном зонде, гемодинамическая нестабильность, содержание гемоглобина ниже 80 г/л и содержание лейкоцитов выше 12×10^9 кл/л (92). Следует отметить, что косвенные данные, полученные при анализе административной информации (87), свидетельствуют о том, что раннее проведение эндоскопии может сопровождаться снижением летальности. На основании имеющихся данных участники группы рекомендуют проводить эндоскопию в течение первых 24 часов после поступления пациента.

Заявление B5

При обнаружении кровавого сгустка в дне язвы следует попытаться удалить его с помощью прицельного орошения с соответствующей обработкой повреждения.

(Согласны, 97% [Результаты голосования: a, 59%; b, 29%; c, 9%; d, 0%; f, 3%]. Доказательство среднего уровня, 2b, “вероятно, следует выполнять”).

Заявление B6

Мнения по поводу роли эндоскопической терапии при наличии язвы с фиксированным кровавым сгустком противоречивы. Эндоскопическая терапия может применяться, хотя может оказаться достаточной и интенсивная монотерапия ИПН.

(Согласны, 86% [Результаты голосования: a, 24%; b, 50%; c, 12%; d, 9%; e, 3%; f, 3%]. Доказательство среднего уровня, 2b, “вероятно, следует выполнить”).

Энергичное орошение (например, с помощью водяного насоса) кровавого сгустка на дне язвы позволяло успешно обнажить поверхность с признаками заболевания в 26%-43% случаев (93, 94), и обнаруженные признаки указывали на высокий риск в 70% из этих случаев (94). Поражение, выявленное при эндоскопическом исследовании и удалении кровавого сгустка, следует надлежащим образом обработать.

При наличии сгустков, которые остаются фиксированными после смывания, не сопровождающегося эндоскопическим гемостазом (при назначении ИПН или без ИПН), риск повторного кровотечения низкий – от 0% до 8% (94, 95), но у пациентов с клиническим высоким риском может быть высоким - 25%-35% (93, 96-98). В связи с несоответствием этих данных мнения по поводу оптимальной стратегии лечения фиксированных кровавых сгустков противоречивы (99).

В большинстве случаев эндоскопическая терапия фиксированных кровавых сгустков подразумевает предварительную инъекцию эпинефрина с последующим срезанием холодной гильотинной петлей, не нарушающей ножки кровавого сгустка, и дальнейшего комбинированного лечения остаточных проявлений кровотечений (97, 98).

Авторы одного мета-анализа данных 5 РКИ (99) 189 пациентов с фиксированными сгустками не обнаружили значимого преимущества эндоскопического лечения, по сравнению с неэндоскопическим (относительный риск [ОР], 0.31 [ДИ: 0.06 - 1.77]). Аналогично, в другом мета-

анализе, включавшем данные 6 РКИ (100), в которых приняли участие 240 пациентов, также было показано, что эндоскопическая терапия не приводит к значимому снижению показателя повторных кровотечений (ОР, 0.48 [ДИ: 0.18-1.30]), по сравнению с медицинской терапией. Проведенный на уровне пациентов анализ данных 4 полностью опубликованных исследований (100) не выявил значимого преимущества эндоскопической терапии применительно к снижению риска повторных кровотечений (ОР, 0.30 [ДИ: 0.10-0.77]). Эти противоречивые результаты могут быть обусловлены как различием популяций пациентов, так и статистической гетерогенностью, которую не полностью учитывали методы мета-анализа (101). Данные, указывающих на повышенный риск, получено не было; по результатам систематического обзора (102) выявлена низкая частота осложнений после эндоскопического гемостаза.

В одном РКИ при сравнении эндоскопической терапии + высокой дозы внутривенного ИПН с монотерапией внутривенным ИПН у 24 азиатских пациентов с кровавыми стулками, которые не удалось смыть при энергичном орошении, не было отмечено ни одного повторного кровотечения (95). Следовательно, для пациентов с высоким риском повторного кровотечения (например, пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями) эндоскопическая терапия может быть полезной, тогда как для пациентов с низким риском (в особенности, азиатской расы или инфицированных *Helicobacter pylori*), может оказаться достаточной интенсивная терапия ИПН без эндоскопического лечения (99).

Заявление В8

Инъекция эпинефрина в качестве монотерапии недостаточно эффективна, и должна применяться в комбинации с другими методами.

(Согласны, 100% [Результаты голосования: а, 71%; б, 24%; с, 6%]. Доказательство среднего уровня, 1b, “не следует выполнять”).

Заявление В10

В лечении пациентов с поражениями высокого риска должны применяться клипирование, термокоагуляция или инъекции склерозантов, в форме монотерапии или совместно с инъекцией эпинефрина.

(Согласны, 97% [Результаты голосования: а, 50%; б, 35%; с, 12%; д, 3%]. Доказательство высокого уровня, 1a, “следует выполнить”).

Количественная оценка эффективности эндоскопических методов лечения выполнена в нескольких недавно проведенных мета-анализах (99, 102–107). Хотя в лечении пациентов с высоким риском инъекция эпинефрина в форме монотерапии более эффективна, чем медицинская терапия, по сравнению с другими монотерапиями или комбинированной терапией, включающей использование 2 или более методов, инъекция эпинефрина менее эффективна (99, 102–107). Данные многочисленных мета-анализов показывают, что добавление второй процедуры, например, второго инъекционного препарата (спирта, тромбина или фибринового клея), термальный контакт или клипирование, более эффективно, чем монотерапия инъекцией эпинефрина (99, 102, 103, 105, 107). Эпинефрин с добавлением второго метода лечения поражения с высокой степенью риска значительно снижает показатели

повторного кровотечения (ОШ, 0.51 [ДИ: 0.39-0.66]), хирургического вмешательства (ОШ, 0.63 [ДИ: 0.45-0.89]) и летальности, по сравнению с монотерапией эпинефрином (ОШ, 0.50 [ДИ: 0.30-0.82]) (105).

Монотерапия с использованием термических устройств, склерозантов, клипирования, тромбина или фибринового клея обеспечивает более эффективный эндоскопический гемостаз, чем монотерапия эпинефрином (99) или только фармакотерапия (106). По данным 4 (99, 102, 103, 106) из 5 мета-анализов (99, 102–104, 106) клипирование более эффективно, чем монотерапия инъекцией. Клипирование в комбинации с инъекцией более эффективно чем монотерапия инъекцией, но не обладает преимуществом по сравнению с клипированием без инъекции (103, 106). Комбинированная терапия (инъекция + второй инъектируемый препарат, термокоагуляция или клипирование) более эффективна, по сравнению с инъекцией в форме монотерапии, но не превосходит по эффективности клипирование или термокоагуляцию, применяемые в форме монотерапии (102, 106). По мнению участников группы, имеющихся доказательств недостаточно, для демонстрации превосходства или эквивалентности рекомендуемых процедур, однако данные в пользу использования термокоагуляции, клипирования или комбинации методов лечения более убедительны.

Осложнения при применении двух эндоскопических методов, по сравнению с одним методом, включают индукцию кровотечения (по 1,7% в каждой группе) и прободение ((0.6% vs. 0%; $P = 0.003$) (102); однако в некоторых РКИ прободение отмечалось также в случае монотерапии (108, 109).

Заявление В11

В плановом порядке проведение повторного эндоскопического исследования не рекомендовано.

(Согласны, 91% [Результаты голосования: а, 50%; б, 21%; с, 21%; д, 3%; е, 3%; ф, 3%]. Доказательство среднего уровня, 2b, “вероятно, не следует выполнять”).

Термин «плановое повторное эндоскопическое вмешательство», как правило, подразумевает запланированное систематическое выполнение второго эндоскопического вмешательства через 16-24 часов после первого, при проведении надлежащего лечения пациентам с признаками активного кровотечения или НКВС.

Хотя имеющиеся данные подтверждают некоторую пользу повторной эндоскопии, как правило, это старые данные, не включающие применение ИПН или оптимальных стратегий достижения гемостаза. Поэтому их не следует обобщать и распространять на современную клиническую практику. Кроме того, данные по экономической эффективности не подтверждают целесообразности планового проведения повторной эндоскопии.

Оценка повторного эндоскопического вмешательства выполнена в 5 опубликованных исследованиях (110-114) и 4 рефератах рандомизированных исследований (115–118), и лишь в одном исследовании и одном реферате продемонстрирована статистически значимая польза такого подхода. Результаты 2 ранее проведенных мета-анализов свидетельствуют о пользе повторного эндоскопического вмешательства, с точки зрения снижения риска повторных кровотечений, но методологические недостатки этих исследований (119, 120) препятствуют таким выводам. В одном случае (119) исследователи отметили аналитиче-

ские недостатки при абстрактном представлении данных 2 исследований (111, 113), тогда как в другом случае (120) была возможна систематическая ошибка в результате включения реферата исследования с положительным результатом 10-летней давности (117), который не был полностью опубликован, при том, что реферат по материалам другого исследования (118) того же периода, в котором не удалось продемонстрировать эффективность, не был включен в анализ.

Более поздний мета-анализ 6 исследований (121) показал, что плановая повторная эндоскопия с использованием в необходимых случаях термокоагуляции значимо снижала риск повторного кровотечения (ОР, 0.29 [ДИ: 0.11-0.73]) по сравнению с однократной эндоскопией; однако повторная эндоскопия в сочетании с инъекцией в форме монотерапии не обеспечивала такого преимущества. При проведении мета-анализа для данного совещания (23) были использованы данные 6 исследований с участием 750 пациентов. Из этого мета-анализа были исключены 2 старых реферата (117, 118), материалы которых не были опубликованы полностью, и исследование Rutgeerts с сотр. (114), в котором повторная эндоскопия была проведена в обеих группах. Согласно данным этого мета-анализа, повторная эндоскопия значимо снижала показатели повторного кровотечения (ОШ, 0.59 [ДИ: 0.38-0.91]) и хирургического вмешательства (ОШ, 0.43 [ДИ: 0.19-0.96]), но не влияла на летальность (ОШ, 0.65 [ДИ: 0.26-1.62]) (Таблица Приложения 2). Эти данные следует интерпретировать в свете различия исследований (выбора пациентов, методологии, лечебных процедур, использованных для интервенционного и контрольного лечения) и также данных анализов чувствительности, продемонстрировавших недостаточную робастность результатов. Наиболее благоприятные результаты были получены в исследованиях с максимальным процентом пациентов с высокой степенью риска (110, 113). В действительности, в исследовании Chiu с сотр. (110) участвовали 47% пациентов, поступивших в состоянии шока, и более 40% пациентов с активным кровотечением. Аналогично, Saeed с сотр. (113) оценивали пациентов с очень высоким риском повторного кровотечения (согласно признакам высокого риска Forrest и другим клиническим и эндоскопическим критериям), и у 70% из них отмечалось активное кровотечение. Хотя в заключительных результатах последнего исследования авторы сообщили о заметном и статистически значимом снижении показателей повторного кровотечения (ОШ, 0.08 [ДИ: 0.00-1.50]), статистическая значимость не сохранится, если применить традиционную 2-х стороннюю инференциальную проверку, учитывающий небольшой размер выборки.

Следует отметить, что в самом последнем опубликованном исследовании – и единственном, в которое была включена контрольная группа, которой проводилось лечение высокой дозой внутривенного ИПН (115) – польза повторной эндоскопии не обнаружена. Во многих системах здравоохранения лечение высокими дозами ИПН является современным стандартом лечения, и это свидетельствует о том, что повторная эндоскопия не обеспечивает дополнительного преимущества по сравнению с ИПН.

Проведенный в США анализ экономической эффективности (122) показал, что стратегия выборочной (а не плановой) вторичной эндоскопии, проведенной в течение

24 часов только пациентам с высоким риском повторного кровотечения, является более эффективным и менее дорогостоящим, чем повторное эндоскопическое вмешательство в условиях повторного кровотечения (при введении или без введения внутривенных ИПН) или проведение плановой повторной эндоскопии всем пациентам, хотя при проведении анализа была выполнена экстраполяция данных исследований, в которых высокие дозы внутривенных ИПН фактически не применялись. Лечение внутривенными ИПН становилось доминирующей стратегией, если показатель повторного кровотечения составлял 9% (что близко к исходам, наблюдаемым в реальной жизни), или если стоимость ИПН опускалась ниже 10 долларов в сутки. Если учитывать исходные предположения в данной модели и их отношение к современной практике, лечение ИПН представляется наиболее экономически эффективной альтернативой.

В единственном исследовании, в котором были полностью описаны риски (110), осложнения, непосредственно связанные с повторной эндоскопией, не описаны.

В заключение, хотя более ранние данные свидетельствуют в пользу повторной эндоскопии, в этих исследованиях не применялись современные стратегии лечения, сопровождающиеся снижением показателей повторных кровотечений, например, первоначальный эндоскопический гемостаз посредством клипирования или комбинированной терапии (123), либо постэндоскопический гемостаз высокими дозами ИПН (24). Кроме того, многочисленные имеющиеся современные данные не свидетельствуют в пользу проведения плановой повторной эндоскопии. Этот подход, возможно, полезен для подгруппы пациентов с исключительно высоким риском, но для такого утверждения необходимы дальнейшие исследования. В свете этих соображений участники группы не рекомендуют проводить повторную эндоскопию в плановом порядке.

Раздел С: Фармакотерапия

Заявление С3

При наличии признаков высокого риска после успешно-го эндоскопического гемостаза рекомендуется назначить внутривенный болюс с последующей непрерывной инфузией ИПН с целью снижения риска повторного кровотечения и летальности.

(Согласны, 94% [Результаты голосования: а, 65%; б, 24%; в, 6%; д, 3%; е, %; ф, 3%]. Доказательство высокого уровня, 1а, “следует выполнить”)

В проведенный в 2006 г. Кокрановский мета-анализ данных, полученных до ноября 2004 г. (124), были включены 24 РКИ и при обновлении (24) – 7 дополнительных исследований (125–131) (Таблицы Приложения 2). Обновленный мета-анализ включал данные 5792 пациентов. В целом, лечение ИПН в комбинации с эндоскопическими процедурами или без них снижало показатели повторного кровотечения (ОШ, 0.45 [ДИ: 0.36-0.57]) и хирургического вмешательства (ОШ, 0.56 [ДИ: 0.45-0.70]), не влияя на летальность (ОШ, 0.90 [ДИ: 0.67-1.19]), по сравнению с плацебо или агонистом H₂-рецепторов. Лечение ингибитором протонного насоса снижало летальность среди пациентов с активным кровотечением или НКВС и в исследованиях, проведенных в Азии. Дальнейший анализ показал, что у пациентов с активным кровотечением или НКВС, которым проводился эндоскопический гемостаз,

внутриvenное введение высоких доз ИПН (болюс 80 мг + непрерывная инфузия 8 мг/ч) снижала показатели повторного кровотечения (ОШ, 0.43 [ДИ: 0.27-0.67]), хирургического вмешательства (ОШ, 0.60 [ДИ: 0.37-0.96]) и летальности (ОШ, 0.57 [ДИ: 0.34-0.96]). Более низкие дозы ИПН (внутриvenные или пероральные) снижали показатели повторных кровотечений, но не изменяли летальность.

Аналогично, мета-анализ, проведенный Laine and McQuaid (99), показал значимую пользу внутриvenного введения ИПН после эндоскопического гемостаза применительно к снижению показателей повторного кровотечения (ОР, 0.40 [ДИ: 0.28-0.59]), хирургического вмешательства (ОР, 0.43 [ДИ: 0.24-0.58]) и летальности (ОР, 0.41 [ДИ: 0.20-0.84]), тогда как низкие дозы ИПН обеспечивали значимое снижение показателей повторного кровотечения (ОР, 0.53 [ДИ: 0.35-0.78]), но не хирургического вмешательства, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения.

Имеются убедительные доказательства эффективности лечения высокими внутриvenными дозами ИПН после успешного эндоскопического гемостаза, однако сделать выводы об эффективности более низких внутриvenных доз или высоких пероральных доз невозможно. В действительности, непосредственное сравнение и анализ по подгруппам результатов применения высокой и низкой внутриvenной доз не имели достаточной статистической мощности, и прямое сравнение внутриvenной терапии высокими дозами и пероральной терапии высокими дозами не проводилось. Однако более низкие внутриvenные дозы ИПН или высокие пероральные дозы ИПН (не менее чем 4-кратно превосходящие стандартную суточную пероральную дозу) также эффективны (особенно в азиатской популяции) и могут рассматриваться при отсутствии возможности проведения внутриvenной терапии высокими дозами.

Как показали анализы экономической эффективности (132-134), 3-дневное назначение высоких внутриvenных доз ИПН пациентам с КВОЖКТ после успешного эндоскопического гемостаза является более эффективным и менее затратным, чем проведение такого лечения – или может стать таким, как показали анализы чувствительности (83, 122). Обычно пациентам из интервенционной группы назначают высокие дозы внутриvenного ИПН, а пациентам из группы сравнения – плацебо; в немногочисленных исследованиях группа сравнения получала низкие дозы внутриvenного ИПН или оральные ИПН. Лечение высокими дозами ИПН является доминирующей стратегией, главным образом, поскольку стоимость лекарственных препаратов относительно ниже увеличения расходов, связанных с 1 дополнительным эпизодом кровотечения. Сравнение орального и внутриvenного ИПН остается теоретическим, поскольку такое сравнение было проведено лишь в немногочисленных РКИ (135-137), не обладавших достаточной статистической мощностью.

Хотя последние данные указывают на взаимосвязь между применением ИПН и внутрибольничной инфекцией *Clostridium difficile* (138, 139), участники группы полагают, что для пациентов с острыми КВОЖКТ, нуждающихся в лечении ИПН, польза ИПН превышает риск инфекции.

Заявление С4

При выписке пациентам следует рекомендовать лечение ежедневными разовыми дозами орального ИПН, про-

должительность такого лечения зависит от этиологии заболевания.

(Согласны, 94% [Результаты голосования: а, 56%; b, 32%; с, 6%; d, 3%; e, 3%]. Доказательство низкого уровня, 1с, “следует выполнить”)

Поскольку повторное кровотечение может возникнуть в течение более чем 3 дней после эндоскопии (125, 140, 141), в большинстве РКИ, в которых оценивали роль постэндоскопического лечения ИПН, пациентам также назначали лечение ИПН 1 р/с, которое начинали через 72 часа после эндоскопического гемостаза (125, 129, 140–142). Вне острых ситуаций назначение ИПН 1 р/с приводило к эффективному заживлению язвы у больных с язвенной болезнью (143); имеются также данные в пользу двукратного приема ИПН при проведении поддерживающего лечения, однако эти данные недостаточные. В отсутствие данных, полученных при прямом сравнении однократной и суточной дозы ИПН, данная рекомендация подтверждается результатами наблюдений в исследованиях, предусматривавших стандартную дозировку 1 р/с (125, 129, 140–142). Однако продолжительность и доза ИПН будут определяться этиологией заболевания; например, в некоторых исследованиях получены относительно низкие показатели заживления осложненного или тяжелого эзофагита, и в контексте КВОЖКТ может быть оправдан прием ИПН 2 р/с (144). Кроме того, пациентам, нуждающимся в лечении АСК или НПВС, может потребоваться длительная вторичная профилактика, которая обсуждается в заявлениях E1 - E4.

В территориальных популяционных исследованиях применение ИПН сопровождалось потенциальными побочными эффектами, включающими инфекцию *S. difficile* (145), пневмонию (146) и переломы, связанные с остеопорозом (147). Эти данные по-прежнему противоречивы, и в острых ситуациях польза применения ИПН для заживления острой язвы превосходит по своей значимости потенциальные риски; однако при длительном лечении ИПН следует соблюдать осторожность.

Раздел D: Неэндоскопические и нефармакологические подходы к ведению пациентов в условиях стационара

Заявление D2

Большинство больных с признаками высокого риска должны оставаться в стационаре в течение, по крайней мере, 72 часов после проведения эндоскопического гемостаза.

(Согласны, 100% [Результаты голосования: а, 68%; b, 24%; с, 9%]. Доказательство низкого уровня, 1с, “следует выполнить”)

Исследования естественного развития язвенных поражений показывают, что после эндоскопического гемостаза должно пройти 72 часа, для того чтоб большинство поражений с высокой степенью риска перешли в стадию поражений с низкой степенью риска (96, 148). Во многих современных исследованиях (125, 140, 141), у 60%-76% пациентов, перенесших повторные кровотечения после выполнения эндоскопического гемостаза и лечения высокими дозами ИПН, эти кровотечения возникли в первые 72 часа. Таким образом, пациенты с высоким риском повторного кровотечения, например, пациенты с эндоскопическими признаками высокого риска, должны оставаться в

стационаре в течение, по крайней мере, 72 часов.

Однако одно рандомизированное клиническое исследование показало, что определенную группу пациентов с высокой степенью риска после проведения эндоскопической процедуры можно безопасно лечить в амбулаторных условиях при отсутствии повышенного риска осложнений (149). В исследовании с участием 82 пациентов с НКВС, размером язвы менее 1,5 см, отсутствием гиповолемии, отсутствием сопутствующих тяжелых заболеваний и надежной поддержкой родственников в течение 30-дневного периода последующего наблюдения не обнаружено различия между пациентами, рандомизированными для амбулаторного или стационарного лечения, по показателям повторного кровотечения, заболеваемости и смертности (149). В группе амбулаторного лечения средняя стоимость обслуживания одного пациента была значимо ниже, чем в группе лечения в стационаре (\$970 vs. \$1595; $P < 0.001$). Однако статистическая мощность этого исследования была недостаточной для того, чтобы сегодня с уверенностью рекомендовать раннюю выписку пациентов с высокой степенью риска. Участники консенсуса полагают, что необходимы дальнейшие исследования, особенно в свете последних данных, которые свидетельствуют о том, что некоторых пациентов выписывают слишком рано (150).

С учетом степени риска (которому способствуют гемодинамическая нестабильность, старший возраст, тяжелые сопутствующие заболевания, обнаружение активного кровотечения при эндоскопическом исследовании или размер язвы [например, более 2 см] (5, 32, 40, 151, 152) или клинического состояния, необходимо продолжать мониторинг состояния пациентов в течение, по крайней мере, 24 часов.

Одно исследование (153) показало, что использование инструкции с рекомендациями по соблюдению диеты, лечению ИПН, проведению терапии, направленной на эрадикацию *H. pylori*, применению НПВС, выписке и последующему наблюдению, позволяет значимо сократить продолжительность госпитализации пациентов с КВОЖКТ.

Заявление D4

При неудаче эндоскопического лечения в качестве альтернативы хирургическому вмешательству следует рассмотреть целесообразность чрескожной эмболизации кровеносных сосудов, при наличии такой возможности.

(Согласны, 100% [Результаты голосования: а, 62%; б, 32%; с, 6%]. Доказательство низкого уровня, 2с, “вероятно, следует выполнить”)

Для пациентов с неудачно проведенным эндоскопическим лечением, в особенности, пациентов с высокой степенью риска, являющихся кандидатами на хирургическое вмешательство, в качестве альтернативы операции исследована чрескожная или транскатетерная артериальная эмболизация. Для эмболизации сосудов, питающих кровоточащие поражения, были использованы желатиновые губки, поливиниловый спирт, цианоакриловые клеи и спирали (154).

В неконтролируемых исследованиях первичные показатели технического успеха процедур варьировали от 52% до 98%, повторные кровотечения возникали приблизительно у 10%-20% пациентов (155-159). В ретроспективном одноцентровом исследовании (160) при оценке

показателей повторного кровотечения, хирургического вмешательства и летальности значимого различия между результатами эмболизации и хирургического вмешательства не обнаружено, несмотря на то, что пациенты из группы эмболизации были старше, и распространенность сердечной патологии в этой группе была выше.

Хотя осложнения при применении современных, высоко селективных методик встречаются нечасто, они включают ишемию кишечника, вторичный стеноз двенадцатиперстной кишки и инфаркты желудка, печени и селезенки (154, 155, 159, 161). Высокая перипроцедурная летальность (25%-30%) в значительной степени обусловлена выбором пациентов для проведения данной процедуры, поскольку такие процедуры проводят пациентам с высокой степенью хирургического риска, обусловленной возрастом и заболеваемостью (156, 158-160).

Для пациентов, у которых после первоначально успешно достигнутого эндоскопического гемостаза возникло повторное кровотечение, предпочтительной стратегией является вторая попытка эндоскопического лечения (15, 162). При невозможности устранения стойкого или рецидивирующего кровотечения эндоскопическими методами, в качестве альтернативы хирургическому вмешательству и при наличии соответствующих специалистов может быть рассмотрена чрескожная эмболизация.

Заявление D5

*При наличии кровоточащей пептической язвы пациентов необходимо обследовать на наличие *H. pylori*, и при положительном результате обследования – провести лечение, направленное на ликвидацию *H. pylori* с последующим подтверждением.*

(Согласны, 94% [Результаты голосования: а, 82%; б, 12%; с, 0%; д, 3%; е, 3%]. Доказательство высокого уровня, 1а, “следует выполнить”).

Заявление D6

*При получении отрицательных результатов диагностических тестов на *H. pylori* в условиях острого кровотечения обследование следует повторить.*

(Согласны, 94% [Результаты голосования: а, 68%; б, 21%; с, 6%; д, 3%; е, 3%]. Доказательство среднего уровня, 1б, “следует выполнить”)

В соответствии с рекомендациями предыдущего консенсуса (15), пациентов с КВОЖКТ необходимо обследовать на *H. pylori* и, в случае выявления инфекции, назначить эрадикационную терапию. Согласно данным мета-анализа (163), эрадикация *H. pylori* является значительно более эффективным методом профилактики повторных кровотечений при язвенной болезни, по сравнению с монотерапией ИПН. В подгруппе пациентов, которым была проведена успешная эрадикация показатель повторного кровотечения оказался даже ниже, что подчеркивает важность подтверждения эрадикации.

В условиях острого кровотечения результаты тестов на *H. pylori* могут быть ложно-отрицательными, хотя имеющиеся данные варьируют. Хотя биологические механизмы в данном случае малопонятны, одно из предположительных объяснений связано с буферным эффектом крови, поскольку известно, что в более щелочной среде ложно-отрицательные результаты получают чаще (164). Системный обзор 23 исследований (165-187), проведен-

ных в целях рассмотрения консенсусом, показал высокую положительную прогностическую ценность (0,85-0,99) диагностических тестов на инфекцию *H. pylori* (включавших серологические, гистологические тесты, мочевинодыхательный тест, быстрый уреазный тест, определение антигена в стуле и выращивание в культуре) при низкой прогностической ценности этих тестов (0.45-0.75) в условиях КВОЖКТ, когда процент ложно-отрицательных результатов у инфицированных *H. pylori* пациентов составляет 25%-55% (таблица Приложения 3) (25). Данные указывают на необходимость осторожной интерпретации исходно отрицательных результатов и необходимость повторного тестирования при последующем наблюдении.

Раздел E: Ведение пациентов после выписки из стационара, лечение АСК и НПВС

Следующие заявления аналогичны заявлениям, включенным в рекомендации по НПВС, которые были разработаны Канадской группой консенсуса, включавшей 8 участников, присутствующих в составе данного консенсуса (188). Заявления E1 и E2 включены в рекомендации по НПВС, и присутствуют в данном документе в сжатом формате. Мы также рекомендуем читателю ознакомиться с публикациями консенсуса в США и публикациями международных групп по вопросам снижения желудочно-кишечных рисков, связанных с лечением НПВС и антиагрегантами (189, 190).

Заявление E1

При лечении пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе, нуждающихся в лечении НПВС, следует учитывать, что лечение традиционным НПВС в комбинации с ИПН или монотерапия ингибитором ЦОГ-2 по-прежнему сопровождаются высоким клиническим риском повторного язвенного кровотечения.

(Согласны, 97% [Результаты голосования: а, 73%; b, 21%; с, 3%; d, 3%]. Доказательство среднего уровня, 1b).

Заявление E2

При лечении пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе, нуждающихся в лечении НПВС, назначение комбинации ИПН и ингибитора ЦОГ-2 сопровождается более низким риском повторного кровотечения, по сравнению с монотерапией ЦОГ-2.

(Согласны, 94% [Результаты голосования: а, 52%; b, 33%; с, 9%; d, 0%; e, 6%]. Доказательство среднего уровня, 1b, “следует выполнить”)

В двух небольших рандомизированных клинических исследованиях, проведенных в Азии (191–193) не обнаружено значимого различия между группой, которой проводилась монотерапия ингибитором ЦОГ-2 и группой, получавшей традиционный НПВС + ИПН, по показателям повторных кровотечений или осложнений язвы после 6-месячного лечения (приблизительно 4%-6%). Относительно небольшое число пациентов, участвовавших в этих исследованиях, не позволяет исключить преимущество одной стратегией над другой. В этих исследованиях не оценивали традиционную монотерапию НПВС или полную отмену НПВС, и хотя стратегия монотерапии ингибитором ЦОГ-2 или стратегия лечения традиционным НПВС + ИПН могли снизить показатели повторных кровотечений, по сравнению с историческими данными, полученными при монотерапии традиционными НПВС,

они не устраняли риска кровотечений (191–193).

Результаты популяционных исследований (194, 195) также свидетельствуют в пользу добавления ИПН к традиционному НПВС или назначения ингибитора ЦОГ-2 для снижения риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта; однако назначение комбинации ингибитора ЦОГ-2 и ИПН приводила к максимальному снижению риска.

В одном РКИ (196) при назначении ингибитора ЦОГ-2 + ИПН показатель повторного КВОЖКТ оказывался значимо ниже (0%), чем при монотерапии ингибитором ЦОГ-2 (8,9%) в течение 1 года (различие составило 8,9% [ДИ: 4.1%-13.7%]). Анализ по подгруппам (197) объединенных данных 3 РКИ с аналогичным дизайном, в которых принял участие 34 701 пациент, показал меньшее количество клинических желудочно-кишечных событий в группах лечения ингибитором ЦОГ-2 + ИПН, по сравнению с группами, которым проводилась монотерапия ЦОГ-2; однако статистический анализ данных не проводили. В нескольких исследованиях (198, 199) также были показаны более низкие риски развития эндоскопической язвы у пациентов, принимавших ЦОГ-2 + ИПН, по сравнению с пациентами, которые принимали только ингибитор ЦОГ-2.

В двух мета-анализах (200, 201) продемонстрирован повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых событий при приеме ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с плацебо. Для оптимального ведения пациентов, нуждающихся в длительном лечении НПВС, следует учитывать риск осложнений и со стороны желудочно-кишечной, и со стороны сердечно-сосудистой системы (188). Нет никаких доказательств дополнительного повышения риска побочных эффектов со стороны почек, сердечно-сосудистой системы и кожи при применении ингибитора ЦОГ-2 + ИПН, по сравнению с монотерапией ингибитором ЦОГ-2 (196).

Результаты нескольких анализов экономической эффективности (202–204) лечения пациентов из группы высокого риска осложнений со стороны желудочно-кишечной системы показали большую рентабельность лечения ингибитором ЦОГ-2, по сравнению с традиционным НПВС + ИПН, и большую рентабельность лечения традиционным НПВС + ИПН, по сравнению с монотерапией традиционным НПВС; однако эти анализы не включали стратегию лечения ингибитором ЦОГ-2 + ИПН.

В заключение, пациенты, перенесшие язвенное кровотечение, нуждаются в более внимательном последующем наблюдении и выборе альтернативных стратегий, включающих отмену НПВС, когда это возможно, или комбинированной терапии ингибитором ЦОГ-2 и ИПН. Потенциальные побочные эффекты длительного применения ИПН обсуждаются в заявлении С4.

Заявление E3

При лечении острого язвенного кровотечения у пациентов, получавших низкую дозу АСК, лечение АСК следует возобновить сразу после того, как риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы превысит риск кровотечения.

(Согласны, 100% [Результаты голосования: а, 70%; b, 30%]. Доказательство среднего уровня, 1b, “следует выполнить”)

Пациентам, у которых КВОЖКТ возникло на фоне приема низких доз АСК, часто рекомендуют отменить ле-

чение АСК до заживления язв. Однако длительная отмена АСК может привести к повышению тромботического риска у пациентов, нуждающихся в кардиопротективной терапии АСК (205, 206). Мета-анализ (206) показал, что несоблюдение режима лечения или отмена АСК сопровождаются 3-кратным повышением риска серьезных осложнений со стороны сердца. Профилактическое действие АСК после отмены этого препарата может продолжаться от 7 до 30 дней и обычно составляет 7-10 дней (205, 207, 208). Такая временная модель является биологически правдоподобной, поскольку при ингибировании агрегации циркуляция в крови тромбоцитов продолжается около 10 дней (205). Американская ассоциация сердца рекомендует (189) принимать решение о прекращении лечения АСК в случае возникновения острого язвенного кровотечения в индивидуальном порядке, с учетом риском со стороны сердечной системы и желудочно-кишечной системы.

Данные РКИ (209, 210) свидетельствуют о том, что польза раннего возобновления лечения АСК или клопидогрелем для сердечно-сосудистой системы может быть более весомой, чем риски желудочно-кишечных осложнений. В РКИ, в котором 156 пациентов с язвенным кровотечением, вызванным АСК, была проведена эндоскопическая процедура (209), показано, что немедленное возобновление лечения АСК при одновременной внутривенной и оральной терапии ИПН сопровождалось 2-кратным (но статистически незначимым) повышением риска повторных кровотечений из пептических язв, при этом отмена лечения АСК сопровождалась значимым повышением 8-недельной летальности. Согласно данным другого РКИ (210), пациенты с АСК-ассоциированными эндоскопическими язвами, получавшие ИПН и рандомизированные для возобновления антиагрегантной терапии АСК или клопидогрелем через 1 день после эндоскопии, не перенесли ни одного повторного кровотечения. На этом основании участники сошлись во мнении о том, что обязательный период отсутствия АСК устанавливать не следует; пациенты, нуждающиеся в АСК для защиты сердечно-сосудистой системы, должны возобновить лечение АСК как только риски осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы превысят риски кровотечения.

Заявление E4

При лечении пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе, нуждающихся в сердечно-сосудистой профилактике, следует учитывать, что монотерапия клопидогрелем сопровождается более высоким риском повторного кровотечения, чем комбинированная терапия АСК и ИПН.

(Согласны, 100% [Результаты голосования: а, 70%; b, 24%; с, 6%]. Доказательство среднего уровня, 1b, “следует выполнить” [добавление ИПН к АСК])

Клопидогрел часто считают относительно безопасным препаратом с точки зрения осложнений со стороны ЖКТ, однако имеющиеся данные показывают, что даже монотерапия клопидогрелем сопровождается высоким риском повторных кровотечений (9% to 14%) (211, 212).

Объединенные результаты 2 РКИ (211, 212) показали значимое снижение риска повторного кровотечения при комбинированной терапии АСК и ИПН, по сравнению с монотерапией клопидогрелем (ОР, 0.06 [ДИ: 0.01-0.32]), при отсутствии значимого изменения летальности (ОР, 0.63 [ДИ: 0.24-1.64]) (Таблица Приложения 2). Две груп-

пы не различались по количеству случаев или рецидивов сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.

Врачам следует знать, что ИПН могут снижать ингибирующий эффект клопидогреля на агрегацию тромбоцитов (213–215). Возможно, ИПН и клопидогрель конкурируют за изофермент CYP2C19 системы цитохрома P450, который необходим для превращения про-лекарства клопидогреля в активный метаболит (216–218). В некоторых обсервационных исследованиях (218 – 220) у пациентов, принимавших клопидогрель, отмечена небольшая, но значимая ассоциация между использованием ИПН и сердечно-сосудистыми событиями, тогда как в других исследованиях такая ассоциация отсутствовала. Рандомизированные исследования с целью изучения этого вопроса не проводились.

Американская кардиологическая коллегия, Американская ассоциация сердца и Американская гастроэнтерологическая коллегия рекомендуют пациентам, принимающим эти лекарственные препараты, не изменять схему лечения без соответствующей рекомендации врача (223). По мнению Федерального управления США по надзору над качеством пищевых продуктов, косметических средств и медикаментов, имеются достаточные доказательства лекарственного взаимодействия для того, чтобы требовать включения в справочную информацию о клопидогреле заявления, предостерегающего от одновременного применения клопидогреля и лекарственных препаратов, ингибирующих изофермент CYP2C19 (например, омепразола) (224). Учитывая фармакологические характеристики лекарственных препаратов, некоторые специалисты предлагают схему лечения клопидогреля и ИПН, при которой прием этих препаратов не совпадает по времени (216, 225), однако необходимы дополнительные исследования этого вопроса.

Потенциальные побочные эффекты длительного применения ИПН обсуждаются в заявлении С4.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на значительные успехи в развитии эндоскопических и фармакологических методов лечения КВОЖКТ, во многих областях необходимы получить дополнительные данные (таблица Приложения 4, см. www.annals.org).

Мы планируем содействовать применению этих рекомендаций посредством распространения их между всеми участвующими обществами и регионами, используя для этого симпозиумы и семинары. Другие планируемые инициативы, направленные на содействие применению этих рекомендаций, включают подготовку алгоритма, стандартизированной презентации и других рецензируемых публикаций (в которых будут рассмотрены вопросы этики; распространения рекомендаций; методологии рандомизированных клинических исследований КВОЖКТ; показателей качества; эндоскопической классификации признаков кровоточащей язвы; и экономики здравоохранения применительно в КВОЖКТ); размещение основных рекомендаций на сайтах общества и правительственных медицинских организаций; и перевод рекомендаций для публикации в журналах общества или региональных журналах. В заключение, мы предполагаем периодически обновлять эти рекомендации, по мере появления новых данных, аналогично обновлению рекомендаций, принятых в 2003 г.

ЛІТЕРАТУРА

- Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Farrar JT, Strom BL. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2540-9. [PMID: 12385436]
- Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1459-1466. [PMID: 17101296]
- Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:945-53. [PMID: 16573778]
- Zhao Y, Encinosa W. Hospitalizations for gastrointestinal bleeding in 1998 and 2006. HCUP Statistical Brief 65. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008. Accessed at www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb65.pdf on 23 November 2009.
- van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/ 1994 and 2000. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1494-9. [PMID: 12873568]
- Dalton D, Grant-Casey J, Hearnshaw S, Lowe D, Travis S, Rockall T, et al. The UK comparative audit of upper gastrointestinal bleeding and the use of blood. Oxford, UK: National Blood Service; 2007. Accessed at http://hospital.blood.co.uk/library/pdf/UGI_Bleed_Audit_Report_Transfusion_Extract.pdf on 23 November 2009.
- Adam V, Barkun A. Estimates of costs of hospital stay for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States. *Value Health.* 2008; 11:1-3.
- Lanas A, Garcı́a-Rodrı́guez LA, Polo-Toma´s M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2009;104: 1633-41. [PMID: 19574968]
- Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, et al; RUGBE Investigators. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1238-46. [PMID: 15233660]
- Bensoussan K, Fallone CA, Barkun AN, Martel M; RUGBE Investigators. A sampling of Canadian practice in managing nonvariceal upper gastrointestinal bleeding before recent guideline publication: is there room for improvement? *Can J Gastroenterol.* 2005;19:487-95. [PMID: 16107900]
- Barkun A, Gasco A, Jewell D, Nevin K; the REASON Study Investigators. Management of nonvariceal upper GI bleeding (NVUGIB) after guideline publication: the REASON study [Abstract 87]. *Can J Gastroenterol.* 2006;20 Suppl A:80A.
- Barkun A, Enns R, Romagnuolo J, Muller T, Kalmin T, Hawes I, et al. Drug Utilization Review of Acid Suppressants (DURABLE)—an audit to assess the utilization of proton pump inhibitors and histamine H2-receptor antagonists in Canadian hospitals [Abstract S1054]. *Gastroenterology.* 2008;134:A167.
- Hearnshaw S, Logan R, Murphy M, Travis S, Palmer K. Results of the UK audit of 6750 patients with acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 2009. [Forthcoming].
- British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut.* 2002;51 Suppl 4:iv1-6. [PMID: 12208839]
- Barkun A, Bardou M, Marshall JK; Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2003;139: 843-57. [PMID: 14623622]
- Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. AGREE Collaboration; 2001. Accessed at www.agreecollaboration.org/pdfqj/agreecollaborationfinal.pdf on 23 November 2009.
- Palda VA, Davis D, Goldman J. A guide to the Canadian Medical Association handbook on clinical practice guidelines. *CMAJ.* 2007;177:1221-6. [PMID: 17984472]
- Hayes S, Hawes I, Dawes M, Barkun A. Assessment of reasons for nonadherence to nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB) guidelines [Abstract P383]. Presented at the American College of Gastroenterology Annual Meeting, 12-17 October 2007, Philadelphia.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490. [PMID: 15205295]
- Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133:123S-131S. [PMID: 18574262]
- Barkun A, Bardou M, Gralnek I. Erythromycin and other prokinetics in acute upper gastrointestinal bleeding? A meta-analysis [Abstract]. *Gastroenterology.* 2009;134.
- Sreedharan A, Martin J, Leontiadis G, Forman D, Howden C, Moayyedi P. Does proton pump inhibitor (PPI) treatment initiated before endoscopy work in unselected upper gastrointestinal bleeding? A Cochrane systematic review update [Abstract]. *Gastroenterology.* 2009;134.
- Barkun A, Wyse J, Romagnuolo J, Gralnek I, Bardou M. Should we be performing routine second-look endoscopy in acute peptic ulcer bleeding in 2009? A meta-analysis [Abstract]. *Gastroenterology.* 2009;134.
- Leontiadis G, Martin J, Sharma V, Howden C. Proton pump inhibitor (PPI) treatment for peptic ulcer (PU) bleeding: an updated Cochrane metaanalysis of randomized controlled trials (RCTs) [Abstract]. *Gastroenterology.* 2009;134.
- Calvet X, Barkun A, Kuipers E, Lanas A, Bardou M, Sung J, Is H. pylori testing clinically useful in the acute setting of upper gastrointestinal bleeding? A systematic review [Abstract]. *Gastroenterology.* 2009;134.
- Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med.* 1997;127: 210-6. [PMID: 9245227]
- Dalkey N. An experimental study of group opinion: the Delphi Method. *Futures.* 1969;408-26. 28. Canadian Association of Gastroenterology. Policy on the Application for, and Implementation of, Clinical Practice Guidelines. Oakville, Ontario, Canada: Canadian Association of Gastroenterology; 2008. Accessed at www.cag-acg.org/uploads/cpg%20guidelines%20v17june2008rev.pdf on 8 September 2009.
- American Accreditation Council for Continuing Medical Education. ACCME Standards for Commercial Support: Ethics Standards to Ensure the Independence of CME Activities. Chicago: American Accreditation Council for Continuing Medical Education; 2007. Accessed at www.accme.org/dir_docs/doc_upload/68b2902a-fb73-44d1-8725-80a1504e520c_uploaddocument.pdf on 23 November 2009.
- Canadian Medical Association. Guidelines for Physicians in Interaction with Industry. Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Medical Association; 2007. Accessed at <http://policybase.cma.ca/dbtw-wpd/Policypdf/PD08-01.pdf> on 23 November 2009.
- Almela P, Benages A, Peiro´ S, An´on R, Pe´rez MM, Pen´a A, et al. A risk score system for identification of patients with upper-GI bleeding suitable for outpatient management. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:772-81. [PMID: 15173788]
- Imperiale TF, Dominitz JA, Provenzale DT, Boes LP, Rose CM, Bowers JC, et al. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2007;167:1291-6. [PMID: 17592103]
- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356:1318-21. [PMID: 11073021]
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316-21. [PMID: 8675081]
- Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1404-8. [PMID: 17716345]
- Robins GG, Sarwar MS, Armstrong M, Denyer ME, Bush S, Hassan T, et al. Evaluation of the need for endoscopy to identify low-risk patients presenting with an acute upper gastrointestinal bleed suitable for early discharge. *Postgrad Med J.* 2007;83:768-72. [PMID: 18057177]
- Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinalhaemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet.* 2009; 373:42-7. [PMID: 19091393]
- Romagnuolo J, Barkun AN, Enns R, Armstrong D, Gregor J. Simple clinical predictors may obviate urgent endoscopy in selected patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2007;167:265-70. [PMID: 17296882]
- Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems topredict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med.* 2007;25:774-9. [PMID: 17870480]

40. Lin HJ, Perng CL, Lee FY, Lee CH, Lee SD. Clinical courses and predictors for rebleeding in patients with peptic ulcers and non-bleeding visible vessels: a prospective study. *Gut*. 1994;35:1389-93. [PMID: 7959193]
41. Villanueva C, Balanzo J, Espino's JC, Domenech JM, Sa'inz S, Call J, et al. Prediction of therapeutic failure in patients with bleeding peptic ulcer treated with endoscopic injection. *Dig Dis Sci*. 1993;38:2062-70. [PMID: 8223082]
42. Brullet E, Campo R, Calvet X, Coroleu D, Rivero E, Simo' Deu J. Factors related to the failure of endoscopic injection therapy for bleeding gastric ulcer. *Gut*. 1996;39:155-8. [PMID: 8977333]
43. Lai KH, Peng SN, Guo WS, Lee FY, Chang FY, Malik U, et al. Endoscopic injection for the treatment of bleeding ulcers: local tamponade or drug effect? *Endoscopy*. 1994;26:338-41. [PMID: 8076564]
44. Camellini L, Merighi A, Pagnini C, Azzolini F, Guazzetti S, Scarcelli A, et al. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2004;36:271-7. [PMID: 15115340]
45. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EA, Bartelsman JF, Meulen JH, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 1999;44:331-5. [PMID: 10026316]
46. Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN, Armstrong D, Gregor JC, Fedorak RN; RUGBE Investigators Group. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7779-85. [PMID: 17203520]
47. Church NI, Dallal HJ, Masson J, Mowat NA, Johnston DA, Radin E, et al. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:606-12. [PMID: 16564860]
48. Soncini M, Triossi O, Leo P, Magni G, Bertele' AM, Grasso T, et al. Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage before and after the adoption of the Rockall score, in the Italian Gastroenterology Units. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:543-7. [PMID: 17556899]
49. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105:198-208. [PMID: 16810012]
50. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36:2667-74. [PMID: 18679112]
51. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327. [PMID: 18158437]
52. He'bert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17. [PMID: 9971864]
53. Bellotto F, Fagioli S, Pavei A, Gregory SA, Cati A, Silverj E, et al. Anemia and ischemia: myocardial injury in patients with gastrointestinal bleeding. *Am J Med*. 2005;118:548-51. [PMID: 15866259]
54. Bracey AW, Radovanecvic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*. 1999;39:1070-7. [PMID: 10532600]
55. Barkun A, Bardou M, Gralnek I, Shingina A, Razzaghi A, Rostom A. Impact of elevated INR and of low platelet count on outcomes in acute upper GI bleeding (UGIB) [Abstract]. *Gastroenterology*. 2009;134.
56. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:290-6. [PMID: 17100959]
57. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:619-22. [PMID: 15089891]
58. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut*. 1994;35:464-6. [PMID: 8174982]
59. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:141-8. [PMID: 17593061]
60. Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Laine' MJ, Bitoun A, et al. Groupe des endoscopistes de garde a' l'AP-HP. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:174-9. [PMID: 12145593]
61. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*. 2006;101: 1211-5. [PMID: 16771939]
62. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2002;123:17-23. [PMID: 12105828]
63. Habashi S, Lambiase L, Kottoor R. Prokinetics infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: A randomized, controlled, double-blind & placebo-controlled trial [Abstract]. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:S526.
64. Sussman D, Deshpande A, Parra J, Ribeiro A. Intravenous metoclopramide to increase mucosal visualization during endoscopy in patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled study [Abstract T1558]. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB247.
65. Winstead NS, Wilcox CM. Erythromycin prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1371-7. [PMID: 17848180]
66. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:1-5. [PMID: 11756905]
67. Hsu PI, Lai KH, Lin XZ, Yang YF, Lin M, Shin JS, et al. When to discharge patients with bleeding peptic ulcers: a prospective study of residual risk of rebleeding. *Gastrointest Endosc*. 1996;44:382-7. [PMID: 8905354]
68. Lai KC, Hui WM, Wong BC, Ching CK, Lam SK. A retrospective and prospective study on the safety of discharging selected patients with duodenal ulcer bleeding on the same day as endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1997;45:26- 30. [PMID: 9013166]
69. Longstreth GF, Feitelberg SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc*. 1998;47:219-22. [PMID: 9540873]
70. Gisbert JP, Legido J, Castel I, Trapero M, Cantero J, Mate' J, et al. Risk assessment and outpatient management in bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:129-34. [PMID: 16394873]
71. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med*. 2001;161:1393-404. [PMID: 11386888]
72. Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *JAMA*. 1997;278:2151-6. [PMID: 9417008]
73. Moreno P, Jaurrieta E, Aranda H, Fabregat J, Farran L, Biondo S, et al. Efficacy and safety of an early discharge protocol in low-risk patients with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Med*. 1998;105:176-81. [PMID: 9753019]
74. Oei TT, Dulai GS, Gralnek IM, Chang D, Kilbourne AM, Sale GA. Hospital care for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: a comparison of neighboring community and tertiary care centers. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2271-8. [PMID: 12358244]
75. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:1-8. [PMID: 15229417]
76. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med*. 2008;359:928-37. [PMID: 18753649]
77. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, Howden CW, Moayyedi P, Forman D. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD005415. [PMID: 17054257]
78. Naumovski-Mihalic S, Katicic M, Colic-Cvlje V, Bozek T, Prskalo M, Sabaric B, et al. Intravenous proton pump inhibitor in ulcer bleeding in patients admitted to an intensive care unit [Abstract W1578]. *Gastroenterology*. 2005; 128:A641.
79. Lau JY, Leung WK, Wu JC, Chan FK, Wong VW, Chiu PW, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2007;356:1631-40. [PMID: 17442905]
80. Al-Sabah S, Barkun AN, Herba K, Adam V, Fallone C, Mayrand S, et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:418-25. [PMID: 18304891]
81. Barkun AN. Should every patient with suspected upper GI bleeding

- receive a proton pump inhibitor while awaiting endoscopy? [Editorial]. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:1064-6. [PMID: 18513549]
82. Tsoi KK, Lau JY, Sung JJ. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:1056-63. [PMID: 18407271]
 83. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess.* 2007;11:iii-iv, 1-164. [PMID: 18021578]
 84. Lin HJ, Wang K, Perng CL, Chua RT, Lee FY, Lee CH, et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22:267-71. [PMID: 8771420]
 85. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, Vigil H, Azari R, Melnikoff N, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:755-61. [PMID: 10570332]
 86. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet.* 1996; 347:1138-40. [PMID: 8609747]
 87. Ananthkrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Outcomes of weekend admissions for upper gastrointestinal hemorrhage: a nationwide analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:296-302e1. [PMID: 19084483]
 88. Cooper GS, Kou TD, Wong RC. Use and impact of early endoscopy in elderly patients with peptic ulcer hemorrhage: a population-based analysis. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:229-35. [PMID: 19329112]
 89. Tai CM, Huang SP, Wang HP, Lee TC, Chang CY, Tu CH, et al. High-risk ED patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage undergoing emergency or urgent endoscopy: a retrospective analysis. *Am J Emerg Med.* 2007;25:273-8. [PMID: 17349900]
 90. Targownik LE, Murthy S, Keyvani L, Leeson S. The role of rapid endoscopy for high-risk patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol.* 2007;21:425-9. [PMID: 17637943]
 91. Schacher GM, Lesbros-Pantoflickova D, Ortner MA, Wasserfallen JB, Blum AL, Dorta G. Is early endoscopy in the emergency room beneficial in patients with bleeding peptic ulcer? A "fortuitously controlled" study. *Endoscopy.* 2005;37:324-8. [PMID: 15824941]
 92. Adamopoulos AB, Baibas NM, Efstathiou SP, Tsioulos DI, Mitromaras AG, Tsami AA, et al. Differentiation between patients with acute upper gastrointestinal bleeding who need early urgent upper gastrointestinal endoscopy and those who do not. A prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15: 381-7. [PMID: 12655258]
 93. Lin HJ, Wang K, Perng CL, Lee FY, Lee CH, Lee SD. Natural history of bleeding peptic ulcers with a tightly adherent blood clot: a prospective observation. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:470-3. [PMID: 8726760]
 94. Laine L, Stein C, Sharma V. A prospective outcome study of patients with clot in an ulcer and the effect of irrigation. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:107-10. [PMID: 8635701]
 95. Sung JJ, Chan FK, Lau JY, Yung MY, Leung WK, Wu JC, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med.* 2003;139:237-43. [PMID: 12965978]
 96. Lau JY, Chung SC, Leung JW, Lo KK, Yung MY, Li AK. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study. *Endoscopy.* 1998;30:513-8. [PMID: 9746158]
 97. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:1-6. [PMID: 12085028]
 98. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Machicado GA, Gralnek IM, Savides TJ, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology.* 2002;123: 407-13. [PMID: 12145792]
 99. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidencebased approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:33-47; quiz 1-2. [PMID: 18986845]
 100. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, Bleau BL, Jung HK, Eckert G, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;129:855-62. [PMID: 16143125]
 101. Laine L. Systematic review of endoscopic therapy for ulcers with clots: Can a meta-analysis be misleading? [Letter]. *Gastroenterology.* 2005;129:2127; author reply 2127-8. [PMID: 16344090]
 102. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:279-89; quiz 469. [PMID: 17311650]
 103. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut.* 2007;56:1364-73. [PMID: 17566018]
 104. Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:339-51. [PMID: 18656600]
 105. Vergara M, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005584. [PMID: 17443601]
 106. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:786-99. [PMID: 19152905]
 107. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology.* 2004;126:441-50. [PMID: 14762781]
 108. Gevers AM, De Goede E, Simoens M, Hiele M, Rutgeerts P. A randomized trial comparing injection therapy with hemoclip and with injection combined with hemoclip for bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:466-9. [PMID: 11923755]
 109. Chung SC, Leung JW, Sung JY, Lo KK, Li AK. Injection or heat probe for bleeding ulcer. *Gastroenterology.* 1991;100:33-7. [PMID: 1983848]
 110. Chiu PW, Lam CY, Lee SW, Kwong KH, Lam SH, Lee DT, et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut.* 2003;52:1403-7. [PMID: 12970130]
 111. Messmann H, Schaller P, Andus T, Lock G, Vogt W, Gross V, et al. Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the rebleeding rate of gastric or duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: a prospective, randomized controlled trial. *Endoscopy.* 1998;30:583-9. [PMID: 9826134]
 112. Villanueva C, Balanzo J, Torras X, Soriano G, Sa'inz S, Vilardell F. Value of second-look endoscopy after injection therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:34-9. [PMID: 8163132]
 113. Saeed ZA, Cole RA, Ramirez FC, Schneider FE, Hepps KS, Graham DY. Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: a prospective randomized trial. *Endoscopy.* 1996;28:288-94. [PMID: 8781792]
 114. Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet.* 1997;350:692-6. [PMID: 9291903]
 115. Chiu P, Choi C, Kwong K-H, Lam S. The effect of scheduled second endoscopy against intravenous high dose omeprazole infusion as an adjunct to therapeutic endoscopy in prevention of peptic ulcer rebleeding—a prospective randomized study [Abstract]. *Gastroenterology.* 2006;130:A121.
 116. Lee S, Cho C, Tak W, Kweon Y, Kim S, Choi Y. The effect of second look endoscopy in patients with bleeding peptic ulcers [Abstract]. *Gastroenterology.* 2005;128:A639.
 117. Lin C, Lai K, Lo G, Cheng J, Huang R, Hsu P, et al. The value of secondlook endoscopy after endoscopic injection for bleeding peptic ulcer [Abstract]. *Gastroenterology.* 1996;110:A177.
 118. Ell C; German Study Group. Scheduled endoscopic retreatment vs. single injection therapy in bleeding gastroduodenal ulcers: results of a multicenter study [Abstract]. *Gastrointest Endosc.* 1998;47:A883.
 119. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:62-7. [PMID: 12518133]
 120. Chiu P-Y, Lau T-S, Kwong K-H, Suen D-K, Kwok S-Y. Impact of programmed second endoscopy with appropriate re-treatment on peptic ulcer bleeding: A systematic review. *Ann Coll Surg H-K.* 2003;7:106-15.
 121. Tsoi K, Chan H, Pao C, Chiu P, Sung J. Is second-look endoscopy with heater probe or injection for peptic ulcer bleeding necessary [Abstract]? *Gut.* 2008;57:A355.
 122. Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, Vakil NB. Minimizing recurrent peptic

- ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:86-97. [PMID: 12526942]
123. Romagnuolo J. Routine second look endoscopy: ineffective, costly and potentially misleading. *Can J Gastroenterol.* 2004;18:401-4. [PMID: 15190397]
 124. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD002094. [PMID: 16437441]
 125. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, Mo'asser J, Jensen DM, Stuart R, et al. Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150: 455-64. [PMID: 19221370]
 126. Wei KL, Tung SY, Sheen CH, Chang TS, Lee IL, Wu CS. Effect of oral esomeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:43-6. [PMID: 17201879]
 127. Naumovski-Mihalic S, Katicic M, Bozek T, Colic-Cvlje V, Sabaric B, Prskalo M, et al. Gastric acid suppression in acute ulcer bleeding in patients with comorbid illness [Abstract]. *Gut.* 2007;56:A234.
 128. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized comparative trial. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:500-5. [PMID: 16542286]
 129. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:716-21. [PMID: 16677158]
 130. Khoshbaten M, Fattahi E, Naderi N, Khaleghian F, Rezaeilashkajani M. A comparison of oral omeprazole and intravenous cimetidine in reducing complications of duodenal peptic ulcer. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:2. [PMID: 16403233]
 131. Hsu PI, Lo GH, Lo CC, Lin CK, Chan HH, Wu CJ, et al. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for prevention of rebleeding after endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol.* 2004;10:3666-9. [PMID: 15534928]
 132. Barkun AN, Herba K, Adam V, Kennedy W, Fallone CA, Bardou M. High-dose intravenous proton pump inhibition following endoscopic therapy in the acute management of patients with bleeding peptic ulcers in the USA and Canada: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:591-600. [PMID: 14987328]
 133. Lee KK, You JH, Wong IC, Kwong SK, Lau JY, Chan TY, et al. Costeffectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc.* 2003;57: 160-4. [PMID: 12556776]
 134. Erstad BL. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor therapy for acute peptic ulcer-related bleeding. *Crit Care Med.* 2004;32:1277-83. [PMID: 15187506]
 135. Focareta R, Ciarleglio A, Piai G, Ievoli F, Forte G. Proton-pump inhibitor and acute peptic ulcer bleeding: effectiveness of oral esomeprazole vs. intravenous omeprazole in reducing the risk of recurrent bleeding [Abstract]. *Dig Liver Dis.* 2004;36:S250.
 136. Jang J, Dong S, Jung J, Chae M, Kim N, Lee S, et al. High-dose oral proton pump inhibitor is as effective as intravenous administration in the aspect of increasing pH and reducing rebleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers [Abstract]. *Gastroenterology.* 2006;103:A467.
 137. Bajaj JS, Dua KS, Hanson K, Presberg K. Prospective, randomized trial comparing effect of oral versus intravenous pantoprazole on rebleeding after nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2007;52: 2190-4. [PMID: 17429726]
 138. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ.* 2004;171:33-8. [PMID: 15238493]
 139. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2308-13. [PMID: 18702653]
 140. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med.* 2000;343:310-6. [PMID: 10922420]
 141. Jensen DM, Pace SC, Soffer E, Comer GM; 315 Study Group. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:1991-9; quiz 2170. [PMID: 16968504]
 142. Lin HJ, Lo WC, Lee FY, Perng CL, Tseng GY. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med.* 1998; 158:54-8. [PMID: 9437379]
 143. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1237-45. [PMID: 12755837]
 144. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults-update 2004. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:15-35. [PMID: 15685294]
 145. 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;294:2989-95. [PMID: 16414946]
 146. Roughead EE, Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Gilbert AL. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia. *Med J Aust.* 2009;190:114-6. [PMID: 19203305]
 147. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008; 179:319-26. [PMID: 18695179]
 148. Hsu PI, Lin XZ, Chan SH, Lin CY, Chang TT, Shin JS, et al. Bleeding peptic ulcer—risk factors for rebleeding and sequential changes in endoscopic findings. *Gut.* 1994;35:746-9. [PMID: 8020797]
 149. Brullet E, Campo R, Calvet X, Guell M, Garcia-Monforte N, Cabrol J. A randomized study of the safety of outpatient care for patients with bleeding peptic ulcer treated by endoscopic injection. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:15-21. [PMID: 15229419]
 150. Cooper GS, Kou TD, Wong RC. Outpatient management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: unexpected mortality in Medicare beneficiaries. *Gastroenterology.* 2009;136:108-14. [PMID: 19010328]
 151. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM, Schoenfeld P, Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2625-32; quiz 2633. [PMID: 18684171]
 152. Chiu PW, Ng EK, Cheung FK, Chan FK, Leung WK, Wu JC, et al. Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:311-6; quiz 253. [PMID: 18955161]
 153. Romagnuolo J, Flemons WW, Perkins L, Lutz L, Jamieson PC, Hiscock CA, et al. Post-endoscopy checklist reduces length of stay for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Int J Qual Health Care.* 2005;17:249-54. [PMID: 15760910]
 154. Kim S, Duddalwar V. Failed endoscopic therapy and the interventional radiologist: non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Tech Gastrointest Endosc.* 2005;7:148-55.
 155. Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, Gustavsson S. Arterial embolisation in management of massive bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Eur J Surg.* 2002;168:384-90. [PMID: 12463427]
 156. Defreyne L, Vanlangenhove P, De Vos M, Pattyn P, Van Maele G, Decruyenaere J, et al. Embolization as a first approach with endoscopically unmanageable acute nonvariceal gastrointestinal hemorrhage. *Radiology.* 2001;218: 739-48. [PMID: 11230648]
 157. Toyoda H, Nakano S, Takeda I, Kumada T, Sugiyama K, Osada T, et al. Transcatheter arterial embolization for massive bleeding from duodenal ulcers not controlled by endoscopic hemostasis. *Endoscopy.* 1995;27:304-7. [PMID: 7555935]
 158. Holme JB, Nielsen DT, Funch-Jensen P, Mortensen FV. Transcatheter arterial embolization in patients with bleeding duodenal ulcer: an alternative to surgery. *Acta Radiol.* 2006;47:244-7. [PMID: 16613304]
 159. Loffroy R, Guiu B, Cercueil JP, Lepage C, Latournerie M, Hillon P, et al. Refractory bleeding from gastroduodenal ulcers: arterial embolization in highoperative- risk patients. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:361-7. [PMID: 18277904]
 160. Ripoll C, Ban˜ares R, Beceiro I, Menche´n P, Catalina MV, Echenagusia A, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:447-50. [PMID: 15126653]
 161. Poultsides GA, Kim CJ, Orlando R 3rd, Peros G, Hallisey MJ, Vignati PV. Angiographic embolization for gastroduodenal hemorrhage: safety, efficacy, and predictors of outcome. *Arch Surg.* 2008;143:457-61. [PMID: 18490553]
 162. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med.* 1999;340:751-6. [PMID: 10072409]
 163. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-

- Munoz E. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:617-29. [PMID: 15023164]
164. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:848-63. [PMID: 16494583]
 165. Wildner-Christensen M, Touborg Lassen A, Lindebjerg J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Diagnosis of Helicobacter pylori in bleeding peptic ulcer patients, evaluation of urea-based tests. *Digestion.* 2002;66:9-13. [PMID: 12379809]
 166. Tu TC, Lee CL, Wu CH, Chen TK, Chan CC, Huang SH, et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:302-6. [PMID: 10049412]
 167. Grinó P, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, et al. Comparison of diagnostic methods for Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1254-8. [PMID: 11761013]
 168. Chung IK, Hong SJ, Kim EJ, Cho JY, Kim HS, Park SH, et al. What is the best method to diagnose Helicobacter infection in bleeding peptic ulcers?: a prospective trial. *Korean J Intern Med.* 2001;16:147-52. [PMID: 11769572]
 169. Peitz U, Leodolter A, Kahl S, Agha-Amiri K, Wex T, Wolle K, et al. Antigen stool test for assessment of Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1075-84. [PMID: 12694090]
 170. Grinó P, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, et al. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of Helicobacter pylori infection in patients with upper-gastrointestinal bleeding of peptic origin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:525-9. [PMID: 12702910]
 171. Lo CC, Lai KH, Peng NJ, Lo GH, Tseng HH, Lin CK, et al. Polymerase chain reaction: a sensitive method for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol.* 2005;11:3909-14. [PMID: 15991292]
 172. Hanvivatvong O, Thong-Ngam D, Kuakarn S, Mahachai V. Evaluation of Helicobacter pylori stool antigen test in Thai patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 Suppl 3:98-103. [PMID: 17722307]
 173. Guñell M, Artigau E, Esteve V, Sañchez-Delgado J, Junquera F, Calvet X. Usefulness of a delayed test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:53-9. [PMID: 16393280]
 174. Liao CC, Lee CL, Lai YC, Huang SH, Lee SC, Wu CH, et al. Accuracy of three diagnostic tests used alone and in combination for detecting Helicobacter pylori infection in patients with bleeding gastric ulcers. *Chin Med J (Engl).* 2003; 116:1821-6. [PMID: 14687466]
 175. Colin R, Czernichow P, Baty V, Touze I, Brazier F, Bretagne JF, et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of Helicobacter pylori infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000;24:31-5. [PMID: 10679585]
 176. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in Helicobacter pylori diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1166-70. [PMID: 10811322]
 177. van Leerdam ME, van der Ende A, ten Kate FJ, Rauws EA, Tytgat GN. Lack of accuracy of the noninvasive Helicobacter pylori stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:798-801. [PMID: 12738458]
 178. Castro-Fernández M, Sañchez-Munoz D, Garcí'a-Dí'az E, Miralles-Sanchiz J, Vargas-Romero J. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with bleeding ulcer disease: rapid urease test and histology. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96:395-8; 398-401. [PMID: 15230669]
 179. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter.* 2007;12:231-7. [PMID: 17493003]
 180. Winiarski M, Bielanski W, Plonka M, Dobrzanska M, Kaminska A, Bobrzynski A, et al. The usefulness of capsulated 13C-urea breath test in diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:34-8. [PMID: 12811206]
 181. Liao C. Biopsy-based diagnostic test lack sensitivity for detection of Helicobacter pylori infection in patients with bleeding duodenal ulcers [Abstract]. *Gut.* 2001;49:A102.
 182. Schilling D, Demel A, Adamek HE, Nußse T, Weidmann E, Riemann JF. A negative rapid urease test is unreliable for exclusion of Helicobacter pylori infection during acute phase of ulcer bleeding. A prospective case control study. *Dig Liver Dis.* 2003;35:217-21. [PMID: 12801031]
 183. Lai K, Hui W, Lam S. Bleeding ulcers have high false negative rates for antral Helicobacter pylori when tested with urease test [Abstract]. *Gastroenterology.* 1996;110:A167.
 184. Archimandritis A, Tzivras M, Sougioultzis S, Papaparaskevas I, Apostolopoulos P, Avlami A, et al. Rapid urease test is less sensitive than histology in diagnosing Helicobacter pylori infection in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:369-73. [PMID: 10824879]
 185. Gisbert JP, Trapero M, Calvet X, Mendoza J, Quesada M, Guñell M, et al. Evaluation of three different tests for the detection of stool antigens to diagnose Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:923-9. [PMID: 15080854]
 186. Lin HJ, Lo WC, Perng CL, Li AF, Tseng GY, Sun IC, et al. Helicobacter pylori stool antigen test in patients with bleeding peptic ulcers. *Helicobacter.* 2004;9:663-8. [PMID: 15610081]
 187. Demiray E, Yilmaz O, Sarkis C, Soyuturk M, Simsek I. Comparison of invasive methods and two different stool antigen tests for diagnosis of H. pylori infection in patients with gastric bleeding. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4206-10. [PMID: 16830376]
 188. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:481-96. [PMID: 19053986]
 189. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118:1894-909. [PMID: 18836135]
 190. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L; First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2908-18. [PMID: 18853980]
 191. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004;127:1038-43. [PMID: 15480981]
 192. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med.* 2002;347:2104-10. [PMID: 12501222]
 193. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med.* 2005;118:1271-8. [PMID: 16271912]
 194. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology.* 2008;134:937-44. [PMID: 18294634]
 195. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Scalera A, Rochon S, Leloir J. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis Rheum.* 2007;57:748-55. [PMID: 17530673]
 196. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621-6. [PMID: 17499604]
 197. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2007;369:465-73. [PMID: 17292766]
 198. Chan F, Wong V, Wu J, Sung J. Combination of a cyclooxygenase (COX)-2 selective NSAID and a proton pump inhibitor for prevention of gastroduodenal ulcers in very high risk patients: a one-year, double-

- blind, randomized trial [Abstract]. *Gastroenterology*. 2008;134:A114.
199. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:701-10. [PMID: 16494585]
 200. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-8. [PMID: 16740558]
 201. Rostom A, Dube C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al; U.S. Preventive Services Task Force. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146:376-89. [PMID: 17339623]
 202. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;49:283-92. [PMID: 12794781]
 203. El-Serag HB, Graham DY, Richardson P, Inadomi JM. Prevention of complicated ulcer disease among chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the use of a nomogram in cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med*. 2002;162:2105-10. [PMID: 12374519]
 204. Spiegel BM, Chiou CF, Ofman JJ. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum*. 2005;53:185-97. [PMID: 15818647]
 205. Ageejouf O, Eizayaga F, Desplat V, Belon P, Doutremepuich C. Prothrombotic and hemorrhagic effects of aspirin. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15:523-8. [PMID: 18603541]
 206. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:2667-74. [PMID: 17053008]
 207. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2004;62:1187-9. [PMID: 15079022]
 208. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399-414. [PMID: 15836656]
 209. Sung J, Lau J, Ching J, Leung W, Wu J, Leung V, et al. Early reintroduction of aspirin with proton pump inhibitor after endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: final results of a double blinded randomized study [Abstract OPG- 121]. *Gut*. 2007;56:A27.
 210. Ng FH, Wong BC, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19: 359-65. [PMID: 14984383]
 211. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352:238-44. [PMID: 15659723]
 212. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:860-5. [PMID: 16797240]
 213. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475- 84. [PMID: 18303127]
 214. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacomte K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60. [PMID: 18206732]
 215. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989-97. [PMID: 19726078]
 216. Sadowski DC. Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel—What is the Current Status? Oakville, Ontario, Canada: Canadian Association of Gastroenterology; 2009. Accessed at www.cag-acg.org/uploads/ppis&clopidogreltalkingpoints.pdf on 17 November 2009.
 217. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003;23:460-71. [PMID: 12680476]
 218. Moayyedi P, Sadowski DC. Proton pump inhibitors and clopidogrelhazardous drug interaction or hazardous interpretation of data? [Editorial]. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:251-2. [PMID: 19373416]
 219. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8. [PMID: 19176635]
 220. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301: 937-44. [PMID: 19258584]
 221. Dunn S, Macaulay T, Brennan D, Campbell C, Charnigo R, Smyth S, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial [Abstract]. *Circulation*. 2008;118:S815.
 222. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Me'neveau N, et al; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75. [PMID: 19106083]
 223. American College of Cardiology (ACC), American College of Gastroenterology (ACG), American Heart Association (AHA). Joint comment on studies regarding possible interaction of clopidogrel and proton pump inhibitors [News release]. Dallas: American Heart Assoc; 11 November 2008. Accessed at <http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s43&item611> on 17 November 2009.
 224. U.S. Food and Drug Administration. Plavix (clopidogrel bisulfate) 75 mg tablets. Detailed view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)—May 2009. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2009. Accessed at www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm165166.htm on 17 November 2009.
 225. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:935-51. [PMID: 18679668]