

ESGE. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guideline. Endoscopy 2015; 47(10): a1 – a46.

Gralnek I.M., Dumonseau J.-M., Kuipers E.J., et al.

Діагностика та лікування неварикозних кровотеч з верхніх відділів ШКТ: клінічні настанови ESGE, 2015

Клінічні рекомендації.

Автори перекладу: Нікішаєв В.І., Болотських М.О.

Зміст

Головні рекомендації

Введення

Методи (см. онлайн)

Заяви та рекомендації

Підсумок, положень та рекомендацій Керівництва. Діагноз та ведення пацієнтів з неварикозною кровотечею з верхніх відділів травного тракту.

Первинна оцінка стану пацієнта та стабілізація гемодинаміки

Оцінка ризику

Ведення перед ендоскопією

Первинне лікування антитромботичними засобами (антикоагулянти та антиагреганти)

Фармакологічна терапія

Роль промивання шлунку і профілактичної інтубації трахеї.

Терміни ендоскопії

Ендоскопічне лікування

Ендоскопічна діагностика

Ендоскопічна терапія

Ведення пацієнтів після ендоскопії/ендоскопічного гемостазу

Вставка 1.

Методи ендоскопічного гемостазу

Ін'єкційна терапія

Теплова терапія

Механічна терапія

Аплікаційна терапія

Література

Перелік умовних скорочень

EMR	Ендоскопічна резекція слизової
ESD	Ендоскопічна дисекція у підслизовому шарі
GBS	Шкала Glasgow-Blatchford
RS	Шкала Rockall
АПК	Аргоноплазмова коагуляція
АСК	Азот сечовини крові
АЧТЧ	Активованій частковий тромбoplastиновий час

ДПК	Дванадцятипала кишка
ІМТ	Індекс маси тіла
ІПП	Інгібітори протонної помпи
ІР	Інтервенційна радіологія
МНВ	Міжнародне нормалізоване відношення
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
ПТ	Протромбіновий час
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РК	Рецидив кровотечі
СЗП	Свіжозаморожена плазма
СМВ	Синдром Меллорі-Вейсса
ЧСС	Частота серцевих скорочень
ШКК	Шлунково-кишкова кровотеча
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт

Головні рекомендації

ГР. 1. ESGE рекомендує негайно оцінити стан гемодинаміки у пацієнтів з гострою ШКК, у випадку нестабільної гемодинаміки, з метою швидкого заміщення внутрішньосудинного об'єму, спочатку використовують кристалоїдні рідини (сильна рекомендація, помірні докази).

ГР. 2. ESGE рекомендує обмежувальну стратегію переливання еритроцитарної маси, яка орієнтована на рівень гемоглобіну між 7 г/дл та 9 г/дл. Більш високий рівень гемоглобіну слід розглядати у пацієнтів зі значним супутнім захворюванням (наприклад, ішемічна хвороба серця) (сильна рекомендація, середні докази).

ГР. 3. ESGE рекомендує використовувати шкалу Glasgow-Blatchford (GBS) для передендоскопічної оцінки ризику. Амбулаторне лікування рекомендується пацієнтам з низьким ризиком 0 – 1 балів за GBS, вони не потребують раннього ендоскопічного дослідження та госпіталізації. Виписаним пацієнтам необхідно повідомляти про ризик рецидиву кровотечі та рекомендувати підтримувати зв'язок з лікарем (сильна рекомендація, середні докази).

ГР. 4. ESGE рекомендує призначати високі дози інгібіторів протонної помпи (ІПП) внутрішньовенно, спочатку – болюсне введення з подальшою безперервною інфузією (80 мг, потім 8 мг/год), у пацієнтів з гострими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, які очікують ендоскопічне дослідження. Однак, інфузія ІПП не повинна відстрочувати проведення ендоскопічного дослідження (сильна рекомендація, високі докази).

ГР. 5. ESGE не рекомендує рутинне використання назогастральної або орогастральної аспірації/промивання шлунка у пацієнтів з гострою кровотечею з верхніх відділів ШКТ (сильна рекомендація, середні докази).

ГР. 6. ESGE рекомендує внутрішньовенне введення еритроміцину (одноразово вводиться 250 мг за 30 – 120 хвилин перед ендоскопічним дослідженням) пацієнтам з клінічно важкою чи активною неварикозною кровотечею з верхніх відділів ШКТ, що продовжується. У пацієнтів, яким вводиться еритроміцин внутрішньовенно значно покращується ендоскопічна візуалізація, зменшується кількість повторних ендоскопій, зменшується кількість одиниць переливань крові та скорочується термін перебування в стаціонарі (сильна рекомендація, високі докази).

ГР. 7. Після стабілізації гемодинаміки, ESGE рекомендує раннє (≤ 24 годин) виконання ендоскопічного дослідження. Дуже раннє (< 12 годин) виконання ендоскопічного дослідження може розглядатися у пацієнтів з високим ризиком за клінічними показниками, а саме: нестабільність гемодинаміки (тахікардія, гіпотонія), яка зберігається, незважаючи на

проведення інтенсивної терапії; блювання кров'ю/наявність крові в аспіраті із назогастрального зонда; або протипоказання до переривання терапії антикоагулянтами (сильна рекомендація, середня якість доказів).

ГР. 8. ESGE рекомендує для виразок з профузною кровотечею або підтіканням крові (F Ia та Ib, відповідно) чи з видимою судиною (F IIa) проводити ендоскопічний гемостаз, тому що ці пошкодження мають високий ризик триваючої кровотечі або рецидиву (сильна рекомендація, висока якість доказів).

ГР. 9. ESGE рекомендує, щоб при пептичних виразках з фіксованим згортком крові (F IIb) передбачалось ендоскопічне видалення цього згортка. Після видалення згортка, будь-яка активна кровотеча, що під ним (F Ia та Ib), повинна бути ендоскопічно зупинена (слабка рекомендація, помірна якість доказів).

ГР. 10. У пацієнтів з пептичними виразками, що мають плоскі пігментні плями (чорні точки) (F IIc), або чисте дно (F III) ESGE не рекомендує проводити ендоскопічний гемостаз, оскільки ці стигмати виявляють низький ризик рецидивуючих кровотеч. За таких клінічних умов, ці пацієнти можуть бути виписані додому з призначенням стандартної терапії ППП, наприклад, оральний ППП один раз на добу (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

ГР. 11. ESGE не рекомендує використовувати ендоскопічну ін'єкційну терапію розчином адреналіну в якості монотерапії. При використанні її необхідно поєднувати з іншими методиками ендоскопічного гемостазу (сильна рекомендація, висока якість доказів).

ГР. 12. ESGE рекомендує лікування ППП пацієнтів, яким проведено ендоскопічний гемостаз, а також пацієнтам з фіксованим згортком крові, яким ендоскопічний гемостаз не виконувався. Призначаються високі дози ППП, що мають вводитися внутрішньовенно болусно з подальшою безперервною інфузією (80 мг, далі 8 мг/год) протягом 72 годин після ендоскопії (сильна рекомендація, висока якість доказів).

ГР. 13. ESGE не рекомендує рутинний повторний огляд, як частину ведення пацієнтів зі ШКК. Проте, пацієнтам з клінічними ознаками рецидиву кровотечі після успішного первинного ендоскопічного гемостазу ESGE рекомендує повторну ЕГДС з гемостазом при необхідності. У випадку невдачі цієї повторної спроби гемостазу повинні бути розглянуті черезкатетерна ангіографічна емболізація (ЧАЕ) або хірургічне втручання (сильна рекомендація, висока якість доказів).

ГР. 14. У пацієнтів зі ШКК внаслідок ускладнення пептичної виразки, ESGE рекомендує дослідження на *Helicobacter pylori* в гострій фазі з початком відповідної антибактеріальної терапії при виявленні *H. pylori*. У пацієнтів з негативним результатом тесту в гострій фазі повинне бути проведене повторне дослідження на *H. pylori*. Рекомендована документація успішної ерадикації *H. pylori* (сильна рекомендація, висока якість доказів).

ГР. 15. Пацієнтам, які отримують низьку дозу аспірину для первинної профілактики серцево-судинних захворювань і у яких виникає кровотеча з пептичної виразки, ESGE рекомендує утриматись від застосування аспірину, переглянути ризики/переваги курсу прийому аспірину після консультації кардіолога, і повернутися до прийому низьких доз аспірину після загоєння виразки чи раніше за клінічними показами (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Введення

Гострі шлунково-кишкові кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКК) є проблемою, що розповсюджена в усьому світі із приблизною щорічною захворюваністю 40 – 150 випадків на 100 000 населення^{1,2}, які часто призводять до госпіталізації і асоціюється із високою захворюваністю і летальністю, особливо у пацієнтів похилого віку. Серед причин ШКК з верхніх відділів ШКТ переважна більшість є неварикозними^{1,2}. Це пептичні виразки у 28 – 59% (виразки дванадцятипалої кишки 17 – 37%, виразки шлунку 11 – 24%); ерозивні ураження слизової оболонки стравоходу/шлунка/дванадцятипалої кишки (ДПК) у 1 – 47%; синдром Меллорі-Вейсса у 4 – 7%; злоякісні захворювання верхніх відділів ШКТ у 2 – 4%; інші причини у 2 – 7% та без

встановленої причини у 7 – 25%^{1,2}. Крім того, у 16 – 20% пацієнтів з ШКК ендоскопічно виявляється більше однієї причини кровотечі. Мета цього, ґрунтованого на доказах, консенсусу є надання медикам комплексного огляду і рекомендацій по ендоскопічному і клінічному веденні ШКК.

Методи (см. онлайн)

Заяви та рекомендації

См. таблицю 1.

Таблиця 1. Підсумок положень та рекомендацій Керівництва. Діагноз та ведення пацієнтів з неварикозною кровотечею з верхніх відділів травного тракту.

I. Первинна оцінка стану пацієнта і гемодинамічне відновлення

1. ESGE рекомендує негайно оцінити стан гемодинаміки у пацієнтів з гострою ШКК, у випадку нестабільної гемодинаміки, з метою швидкого заміщення внутрішньосудинного об'єму, спочатку використовують кристалоїдні рідини (сильна рекомендація, помірні докази).
2. ESGE рекомендує обмежувальну стратегію переливання еритроцитарної маси, яка орієнтована на рівень гемоглобіну між 7 г/дл та 9 г/дл. Більш високий рівень гемоглобіну слід розглядати у пацієнтів зі значним супутнім захворюванням (наприклад, ішемічна хвороба серця) (сильна рекомендація, середні докази).

II. Оцінка ризику

3. ESGE рекомендує використовувати перевірений спосіб оцінки ризику для розподілу пацієнтів на групи високого і низького ризику. Розподіл на групи ризику може впливати на клінічні рішення щодо часу ендоскопії та виписки з лікарні (сильна рекомендація, помірні докази).
4. ESGE рекомендує використовувати шкалу Glasgow-Blatchford (GBS) для передендоскопічної оцінки ризику. Амбулаторне лікування рекомендується пацієнтам з низьким ризиком 0 – 1 балів за GBS, вони не потребують раннього ендоскопічного дослідження та госпіталізації. Виписаним пацієнтам необхідно повідомляти про ризик рецидиву кровотечі та рекомендувати підтримувати зв'язок з лікарнею (сильна рекомендація, середні докази).

III. Ведення пацієнтів перед ендоскопією

5. Для пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К (VKAs), ESGE рекомендує утриматись від прийому VKa і беручи до уваги серцево-судинний ризик, відкоригувати коагулопатію сумісно з кардіологом. У пацієнтів з нестабільною гемодинамікою рекомендується застосування вітаміну К, з внутрішньовенним додаванням концентрату протромбінового комплексу (PCC) або свіжозамороженої плазми (FFP), якщо PCC недоступний (сильна рекомендація, низькі докази).
6. Якщо дозволяє клінічна ситуація, ESGE рекомендує значення міжнародного нормалізованого відношення (INR) < 2,5 перед виконанням ендоскопії, з чи без виконання ендоскопічного гемостазу (слабка рекомендація, середні докази).
7. ESGE рекомендує тимчасово утриматись від застосування нових пероральних прямих антикоагулянтів (DOACs) у пацієнтів з підозрою на гостру неварикозну ШКК при координації/консультації з місцевим гематологом/кардіологом (сильна рекомендація, дуже низькі докази).
8. Для пацієнтів, які застосовують антитромбоцитарні препарати, ESGE рекомендує алгоритм ведення, зазначений на малюнку 1 (сильна рекомендація, помірні докази).

9. ESGE рекомендує почати лікування з високої дози внутрішньовенних інгібіторів протонної помпи (ІПП) шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції (80 мг болюсно) з подальшою триваючою інфузією (8 мг/год) у пацієнтів з гострими ШКК, які очікують ендоскопічне дослідження. Проте інфузія ІПП не повинна затримувати виконання ранньої ендоскопії (сильна рекомендація, висока якість доказів).
10. ESGE не рекомендує застосовувати транексамову кислоту при неварикозній ШКК (сильна рекомендація, низька якість доказів).
11. ESGE не рекомендує застосовувати соматостатин чи його аналог октреотид при неварикозній ШКК (сильна рекомендація, низька якість доказів).
12. ESGE рекомендує внутрішньовенне введення еритроміцину (одноразово вводиться 250 мг за 30–120 хвилин перед ендоскопічним дослідженням) у пацієнтів з клінічно тяжкою кровотечею чи ознаками триваючої кровотечі. Введення еритроміцину перед ендоскопією в окремих пацієнтів значно покращує ендоскопічну візуалізацію, зменшує потребу в повторному ендоскопічному огляді, зменшує кількість перелитих доз еритроцитарної маси та зменшує тривалість перебування в лікарні (сильна рекомендація, висока якість доказів).
13. ESGE не рекомендує рутинне використання назогастральної чи орогастральної аспірації/лаважу у пацієнтів з ознаками гострої ШКК (сильна рекомендація, помірна якість доказів).
14. З метою захисту дихальних шляхів пацієнта від потенційної аспірації шлункового вмісту ESGE рекомендує ендотрахеальну інтубацію перед ендоскопією у пацієнтів з активним (триваючим) блюванням крові, енцефалопатією чи збудженням (слабка рекомендація, низька якість доказів).
15. ESGE рекомендує прийняття наступних термінів в залежності від часу ендоскопії верхніх відділів травного тракту при очевидній гострій ШКК, відповідно до клінічної картини: дуже рання (<12 годин), рання (≤24 годин), відтермінована (>24 годин) (сильна рекомендація, помірна якість доказів).
16. ESGE рекомендує ранню (≤24 годин) ЕГДС після відновлення гемодинаміки. Дуже рання (<12 годин) ЕГДС може бути розглянута у пацієнтів з клінічними ознаками високого ризику, а саме: гемодинамічна нестабільність (тахікардія, гіпотензія), що персистує, незважаючи на активні спроби відновлення об'єму; блювання кров'ю/назогастральний аспірат під час перебування в лікарні; протипокази до відміни антикоагулянтів (сильна рекомендація, помірна якість доказів).
17. ESGE рекомендує наявність ендоскопіста (за викликом), фахівця з ендоскопічного гемостазу, а також медичної сестри (за викликом), обізнаної в роботі знаннями по роботі з ендоскопічним обладнанням, для забезпечення виконання ендоскопії у форматі 24/7 (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

IV. Ендоскопічне лікування (кровотеча з пептичної виразки)

18. ESGE рекомендує класифікацію Forrest (F) для застосування у всіх пацієнтів з кровотечею з пептичної виразки для диференціації стигмат високого та низького ризику (сильна рекомендація, помірна якість доказів).
19. ESGE рекомендує, при пептичних виразках зі струменевою кровотечею чи з підтіканням крові (F Ia та Ib, відповідно), або при видимій тромбованій судині (F IIa) проводити ендоскопічний гемостаз, тому що ці ураження мають високий ризик постійної кровотечі чи рецидиву кровотечі (сильна рекомендація, висока якість доказів).
20. ESGE рекомендує, щоб при пептичних виразках з фіксованим згортком крові (F IIb) передбачалось ендоскопічне видалення цього згортка. Після видалення згортка, будь-яка активна кровотеча, що під ним (F Ia та Ib), повинна бути ендоскопічно зупинена (слабка рекомендація, помірна якість доказів).
21. У пацієнтів з пептичними виразками, що мають плоскі пігментні плями (чорні точки) (F IIc), або чисте дно (F III) ESGE не рекомендує проводити ендоскопічний гемостаз, оскільки ці стигмати виявляють низький ризик рецидивуючих кровотеч. За таких клінічних умов, ці

пацієнти можуть бути виписані додому з призначенням стандартної терапії ППІ, наприклад, оральний ППІ один раз на добу (сильна рекомендація, помірنا якість доказів).

22. ESGE не рекомендує рутинне використання ультрасонографії, доплера чи ендоскопії зі збільшенням для оцінки ендоскопічних стигмат кровотечі з пептичної виразки (сильна рекомендація, низька якість доказів).

23. Для пацієнтів з активною кровотечею з пептичної виразки (F1a, F1b) ESGE рекомендує поєднувати ін'єкційну терапію епінефрином з іншим ендоскопічним методом гемостазу (контактним тепловим, механічним, або ін'єкцією склерозуючого препарату). ESGE рекомендує, щоб ін'єкційна терапія епінефрином не застосовувалась як самостійний ендоскопічний метод (сильна рекомендація, висока якість доказів).

24. Для пацієнтів із видимою судиною, що не кровоточить (F1a) ESGE рекомендує механічну, термічну терапію, або ін'єкцію склерозуючих препаратів як монотерапію, чи в комбінації з ін'єкцією епінефрину. ESGE рекомендує не застосовувати ін'єкційну терапію епінефрином як самостійний ендоскопічний метод (сильна рекомендація, висока якість доказів).

25. У пацієнтів з активною неварикозною ШКК, не контрольованою стандартними ендоскопічними методами гемостазу, ESGE рекомендує використання місцевого гемостатичного спрею, або кліпси, що насаджуються на ендоскоп, як "рятівної" ендоскопічної терапії (слабка рекомендація, низька якість доказів).

V. Ендоскопічне лікування (інші випадки)

26. Для пацієнтів з кислотозалежними неварикозними ШКК, не пов'язаними з пептичною виразкою (ерозивний езофагіт, гастрит, дуоденіт) ESGE рекомендує лікування високими дозами ППІ. Ендоскопічний гемостаз, зазвичай, непотрібний, і такі пацієнти можуть бути швидко виписані (сильна рекомендація, низька якість доказів).

27. ESGE рекомендує виконувати ендоскопічний гемостаз у пацієнтів з дефектом Меллорі-Вейсса, що активно кровоточить. На сьогодні існують недостатні докази, щоб рекомендувати якийсь специфічний метод ендоскопічного гемостазу. Пацієнтам з дефектом Меллорі-Вейсса, що не кровоточить, можуть призначатись тільки високі дози ППІ (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

28. ESGE рекомендує виконувати ендоскопічний гемостаз у пацієнтів з ураженнями Дьєлафуа за допомогою теплового, механічного ("темокліп" чи лігування кільцями), чи комбінованого методів (ін'єкція розчину епінефрину у поєднанні з контактною термічною або механічною терапією) (сильна рекомендація, помірна якість доказів). У випадку безуспішності ендоскопічного гемостазу, або коли гемостаз технічно неможливий, має бути розглянута черезкатетерна ангіографічна емболізація або хірургічне втручання (сильна рекомендація, низька якість доказів).

29. Пацієнтам зі ШКК з ангіоектазії ESGE рекомендує виконувати ендоскопічний гемостаз. Хоча, на сьогодні існують недостатні докази, щодо рекомендацій якогось специфічного методу ендоскопічного гемостазу (сильна рекомендація, низька якість доказів).

30. У пацієнтів зі ШКК з неоплазії ESGE рекомендує виконувати ендоскопічний гемостаз з метою запобігання ургентному хірургічному втручання і зменшенню потреб у переливанні крові. Хоча, на сьогодні жоден спосіб ендоскопічного лікування не може забезпечити довготривалого ефекту (слабка рекомендація, низька якість доказів).

IV. Ведення пацієнтів після ендоскопії/ендоскопічного гемостазу

31. ESGE рекомендує лікування ППІ пацієнтів, яким проведено ендоскопічний гемостаз, а також пацієнтам з фіксованим згортком крові, яким ендоскопічний гемостаз не виконувався. Призначаються високі дози ППІ, що мають вводитися внутрішньовенно болусно з подальшою безперервною інфузією (80 мг, далі 8 мг/год) протягом 72 годин після ендоскопії (сильна рекомендація, висока якість доказів).

32. ESGE рекомендує розглядати лікування ІПП способом переривчастого внутрішньовенного болюсного введення (щонайменше двічі на день) протягом 72 годин після ендоскопії у пацієнтів, яким виконують ендоскопічний гемостаз, а також у пацієнтів з фіксованим згортком крові, що не отримують ендоскопічний гемостаз. Якщо стан пацієнта дозволяє, можливий також оральний спосіб прийому високих доз ІПП як альтернативний спосіб, за умов доброго сприйняття пероральних препаратів (слабка рекомендація, помірنا якість доказів).
33. У пацієнтів з клінічними ознаками рецидиву кровотечі після успішного первинного ендоскопічного гемостазу ESGE рекомендує повторну ЕГДС з гемостазом при необхідності. У випадку невдачі цієї повторної спроби гемостазу повинні бути розглянуті черезкатетерна ангіографічна емболізація (ЧАЕ) або хірургічне втручання (сильна рекомендація, висока якість доказів).
34. ESGE не рекомендує рутинну повторну ендоскопію, як складову ведення пацієнтів зі ШКК. Хоча, повторна ендоскопія може бути розглянута в окремих пацієнтів з високим ризиком рецидиву кровотечі (сильна рекомендація, висока якість доказів).
35. У пацієнтів зі ШКК внаслідок ускладнення пептичної виразки, ESGE рекомендує дослідження на *Helicobacter pylori* в гострій фазі з початком відповідної антибактеріальної терапії при виявленні *H. pylori*. У пацієнтів з негативним результатом тесту в гострій фазі повинне бути проведене повторне дослідження на *H. pylori*. Рекомендована документація успішної ерадикації *H. pylori* (сильна рекомендація, висока якість доказів).
36. ESGE рекомендує відновити прийом антикоагулянтів пацієнтам після неварикозної ШКК, яким показано довготривале лікування. Час відновлення прийому антикоагулянтів повинен бути оцінений у кожного пацієнта індивідуально. Відновлення прийому варфарину з 7 до 15 дня після епізоду кровотечі виявився безпечним і ефективним у профілактиці тромбоемболічних ускладнень для більшості пацієнтів. Більш раннє повернення до прийому протягом перших 7 днів може бути показане у пацієнтів з високим ризиком тромбозу (сильна рекомендація, помірна якість доказів).
37. Пацієнтам, які отримують низьку дозу аспірину для первинної профілактики серцево-судинних захворювань і у яких виникає кровотеча з пептичної виразки, ESGE рекомендує утриматись від застосування аспірину, переглянути ризики/переваги курсу прийому аспірину після консультації кардіолога, і повернутися до прийому низьких доз аспірину після загоєння виразки чи раніше за клінічними показами (сильна рекомендація, низька якість доказів).
38. У пацієнтів, що отримують низьку дозу аспірину для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань і у яких виникає кровотеча з пептичної виразки, ESGE рекомендує, щоб прийом аспірину був відновлений негайно після первинної ендоскопії, якщо ризик рецидиву кровотечі є низьким (F1c, F1I). У пацієнтів з пептичною виразкою з високим ризиком кровотечі (F1a, F1b, F1a, F1b) рекомендоване раннє повернення до прийому аспірину на 3 добу після первинної ендоскопії при умові, що був досягнутий адекватний гемостаз (сильна рекомендація, помірна якість доказів).
39. У пацієнтів, що отримують подвійну антитромбоцитарну терапію (DAPT) і у яких виникає кровотеча з пептичної виразки, ESGE рекомендує, щоб прийом низьких доз аспірину був продовжений. Повинна бути отримана рання консультація кардіолога щодо терміну відновлення прийому другого антитромбоцитарного препарату (сильна рекомендація, низька якість доказів).
40. У пацієнтів, що отримують подвійну антитромбоцитарну терапію (DAPT), та які перенесли неварикозну ШКК, ESGE рекомендує застосування ІПП у складі комбінованої терапії (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

Первинна оцінка стану пацієнта та стабілізація гемодинаміки

1. ESGE рекомендує негайно оцінити стан гемодинаміки у пацієнтів з гострою ШКК, у випадку нестабільної гемодинаміки, з метою швидкого заміщення внутрішньосудинного

об'єму, спочатку використовують кристалоїдні рідини (сильна рекомендація, помірні докази).

Цілями стабілізації гемодинаміки пацієнта є корекція внутрішньосудинної гіповолемії, відновлення адекватної тканинної перфузії та попередження поліорганної недостатності. Рання інтенсивна стабілізація гемодинаміки пацієнтів із гострими ШКК показала значне зниження летальності⁵. В обсерваційному дослідженні пацієнтів із гострими ШКК і не стабільною гемодинамікою, пацієнти, яким проводили інтенсивну стабілізацію гемодинаміки мали значно нижчі показники інфаркту міокарда і нижчу летальність у порівнянні із пацієнтами в контрольній групі ($P=0,04$ для обох порівнянь). Однак, відсутні докази із рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за або проти раннього або великого об'єму внутрішньовенного введення рідини при неконтрольованих кровотечах^{6,7}. Більше того, вибір рідини для стабілізації гемодинаміки у пацієнтів в критичному стані повинен бути чітко вивірений з точки зору безпеки, ефективності та вартості. На сьогоднішній день існує невизначеність у виборі ідеального розчину для введення в цій клінічній ситуації^{8,9}.

2. ESGE рекомендує обмежувальну стратегію переливання еритроцитарної маси, яка орієнтована на рівень гемоглобіну між 7 г/дл та 9 г/дл. Більш високий рівень гемоглобіну слід розглядати у пацієнтів зі значним супутнім захворюванням (наприклад, ішемічна хвороба серця) (сильна рекомендація, середня якість доказів).

Переливання еритроцитарної маси може врятувати життя при масивних ШКК. Однак, роль трансфузії еритроцитарної маси при помірних кровотечах з ШКТ залишається суперечливою, із не визначеним рівнем гемоглобіну, при якому необхідно починати трансфузію. Ця невпевненість відбиває стурбованість авторів статей по гастроентерології та реанімації, припускаючи гірші результати у пацієнтів, у яких була застосована ліберальна стратегія щодо переливання еритроцитарної маси^{2,10,11}. У недавньому РКД, що включало 921 пацієнта із усіма причинами ШКК, було порівняно обмежувальну стратегію переливання еритроцитарної маси (рівень гемоглобіну від 7 до 9 г/дл) та ліберальну стратегію (рівень гемоглобіну від 9 до 11 г/дл). У групі з обмежувальною стратегією переливання еритроцитарної маси мали значно вищий рівень 6-тижневого виживання (95% проти 91%; відношення ризиків (ВР) 0,55, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,33 – 0,92) і зниження рівня повторних кровотеч (10% проти 16%; ВР 0,68, 95% ДІ 0,47 – 0,98)¹². У підгрупі неварикозних ШКК ($n=699$) була статистична тенденція до зниження летальності при використанні обмежувальної у порівнянні із ліберальною стратегією переливання еритроцитарної маси (3,7% проти 6,9%, $P=0,065$). Оскільки, це дослідження спеціально не оцінювало неварикозні ШКК, ці висновки слід інтерпретувати з обережністю. Інші обмеження цього дослідження включають виключення пацієнтів із масивними кровотечами і визначеними супутніми захворюваннями. Крім того, всім пацієнтам було проведено ендоскопічне дослідження протягом 6 годин після госпіталізації, що не завжди є досяжним у повсякденній клінічній практиці.

Коагулопатія при неварикозних ШКК є ще одним частим і несприятливим прогностичним фактором¹³. Опубліковані дані по веденню коагулопатій є обмеженими і непереконливими. Одне не велике когортне дослідження, що використовувало історичну порівняльну групу показало, що великий обсяг реанімаційних заходів, включаючи корекцію коагулопатії (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) $<1,8$), призвело до покращення результатів відносно летальності⁵. В рамках систематичного огляду, який оцінював початкове МНВ перед корекцією у пацієнтів із неварикозними ШКК, МНВ не впливало на рівень повторних кровотеч, однак, після коригування потенційних спотворювачів, початкове МНВ $>1,5$ могло спрогнозувати летальність (відношення шансів (ВШ) 1,96, 95% ДІ 1,13 –

3,41)¹⁴. Це може частково вказувати на наявність захворювання печінки. Проте немає жодних наявних доказів, які допоможуть проводити корекцію коагулопатії пацієнтам у критичному стані та існує велика різниця у веденні в цій області, що вказує на клінічну невизначеність щодо оптимальної практики¹⁵. Рівень тромбоцитів не може бути використаним у якості предиктора повторної кровотечі або летальності. В даний час немає високоякісних доказів по визначенню рівня, при якому необхідно проводити переливання тромбоцитів, хоча рівень тромбоцитів менше $50 \times 10^9/\text{л}$ був запропонований для більшості пацієнтів, та рівень $10 \times 10^9/\text{л}$ для пацієнтів, у яких підозрюється дисфункція тромбоцитів¹⁶.

Оцінка ризику

3. ESGE рекомендує використовувати перевірений спосіб оцінки ризику для розподілу пацієнтів на групи високого і низького ризику. Розподіл на групи ризику може впливати на клінічне рішення щодо часу ендоскопії та виписки з лікарні (сильна рекомендація, помірної якості доказів).

4. ESGE рекомендує використовувати шкалу Glasgow-Blatchford (GBS) для передендоскопічної оцінки ризику. Амбулаторне лікування рекомендується пацієнтам з низьким ризиком 0 – 1 балів за GBS, вони не потребують раннього ендоскопічного дослідження та госпіталізації. Виписаним пацієнтам необхідно повідомляти про ризик рецидиву кровотечі та рекомендувати підтримувати зв'язок з лікарнею (сильна рекомендація, середньої якості доказів).

Оцінка ризику у пацієнтів із гострим ШКК може допомогти в ідентифікації тих, хто потребує негайного втручання і допомогти в розділенні на тих, кому показано амбулаторне лікування чи госпіталізація. Створено декілька інструментів оцінки для прогнозування результатів гострих ШКК. Найпоширенішими шкалами є Glasgow-Blatchford Score (GBS) (см. таб. 1) та Rockall (см. таб. 4 настанов JGES)^{17,19}. Однак, жодна система оцінки не здатна прогнозувати всі наслідки гострих ШКК (таких як, повторна кровотеча, необхідність у втручанні, летальність)¹⁹. Це не дивно, оскільки кожна система оцінки спеціалізована на оцінці конкретного результату ШКК, так для шкали Rockall це летальність, а для шкали Glasgow-Blatchford це необхідність у втручанні^{17,18}.

Недавній систематичний огляд, який оцінював точність наявних інструментів оцінки ризику ШКК продемонстрував значну неоднорідність в прогнозованих результатах і підкреслив, що методологічна якість прогнозування виявилася меншою за оптимальну¹⁹. Що стосується необхідності втручання, ретроспективні та проспективні дослідження оцінили прогностичну цінність шкал GBS та Rockall. Ці дослідження показали, що GBS правильно визначила 98% (95% ДІ 89% – 100%) тих пацієнтів, які не потребували будь-яке подальше втручання, тоді як 83% (95% ДІ 71% – 91%) з цих пацієнтів було ідентифіковано за допомогою шкали Rockall. Рандомізовані контрольовані дослідження та спостережні дослідження послідовно вказують на те, що клінічні, ендоскопічні та соціальні фактори можуть визначати пацієнтів, які можуть бути безпечно виписані для амбулаторного лікування^{20,28}. Найбільш поширеною побічною подією є повторна кровотеча, рівень якої коливається від 0,5% до 4%, без смертей або повторних госпіталізацій із подальшим оперативним лікуванням. Більш того, дослідження послідовно вказують на те, що амбулаторне ведення пацієнтів, яких відповідним чином відібрано з гострим ШКК зменшує використання ресурсів^{20,21,27}. Виписка без ендоскопічної діагностики в лікарні (наприклад, амбулаторне лікування) повинна бути розглянута для пацієнтів, якщо: систолічний

артеріальний тиск ≥ 110 мм рт.ст., пульс < 100 уд/хв, гемоглобін $\geq 13,0$ г/дл для чоловіків або $\geq 12,0$ г/дл для жінок, азот сечовини крові $< 18,2$ мг/дл, разом з тим відсутні мелена, раптова короткочасна (секунди) повністю оборотна втрата свідомості, захворювання печінки та серцева недостатність¹⁸. (См. додаток e2, онлайн).

Таблиця 1 Шкала Glasgow-Blatchford (GBS)

		Бали
Систолічний артеріальний тиск, мм.рт.ст		
100 – 109		1
90 – 99		2
< 90		3
Сечовина крові, ммоль/л		
6,5 – 7,9		2
8,0 – 9,9		3
10,0 – 24,9		4
≥ 25		6
Гемоглобін у чоловіків, г/дл		
12,0 – 12,9		1
10,0 – 11,9		3
$< 10,0$		6
Гемоглобін у жінок, г/дл		
10,0 – 11,9		1
$< 10,0$		6
Інші фактори ризику		
Пульс ≥ 100		1
Мелена		1
Втрата свідомості		2

Захворювання печінки	2
Серцева недостатність	2

GBS використовується тільки у не госпіталізованих, амбулаторних пацієнтів
 Фактори ризику вимірюються під час поступлення пацієнта
 GBS=0 – 1 відповідає «низькому ризику»

Ведення перед ендоскопією

Первинне лікування антитромботичними засобами (антикоагулянти та антиагреганти)

5. Для пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К (VKAs), ESGE рекомендує утриматись від прийому VKa і беручи до уваги серцево-судинний ризик, відкоригувати коагулопатію сумісно з кардіологом. У пацієнтів з нестабільною гемодинамікою рекомендується застосування вітаміну К, з внутрішньовенним додаванням концентрату протромбінового комплексу (PCC) або свіжозамороженої плазми (FFP), якщо PCC недоступний (сильна рекомендація, низька якість доказів).

6. Якщо дозволяє клінічна ситуація, ESGE рекомендує значення міжнародного нормалізованого відношення (INR) < 2,5 перед виконанням ендоскопії, з чи без виконання ендоскопічного гемостазу (слабка рекомендація, середня якість доказів).

Шлунково-кишкові кровотечі являють собою серйозне ускладнення прийому антагоністів вітаміну К (ABK), із захворюваністю 1 – 4% щорічно^{29,30}. Припинення прийому антикоагулянтів та корекція коагулопатії перед ендоскопією є “стандартом практики” у пацієнтів з клінічно значимими шлунково-кишковими кровотечами^{31 – 33}. Оскільки дані обмежені, конкретні стратегії, спрямовані на припинення прийому ABK у пацієнтів з гострим ШКК, є варіабельними³⁴. Настанови рекомендують негайну відміну ABK в усіх пацієнтів, що мають серйозну, небезпечну для життя кровотечу (наприклад, гемодинамічна нестабільність або шок), як у випадку терапевтичного так і над-терапевтичного підвищення МНВ^{32,35}. Для пацієнтів із стабільною геодинамікою і без активної кровотечі може розглядатися внутрішньовенне введення вітаміну К. Коли потрібно провести термінове відновлення, необхідне введення концентрату протромбінового комплексу (КПК) чи свіжозамороженої плазми (СЗП) при супутньому внутрішньовенному введенні 5 – 10 мг вітаміну К для заповнення коагулопатії. КПК містить фактори згортання, приготовані із об'єднаної та концентрованої плазми донорів. Він має декілька переваг над свіжозамороженою плазмою, включаючи відсутність необхідності перевіряти групову приналежність, менший ризик, зв'язаний із надмірним вливанням рідини, через менший об'єм, швидкий початок дії, однаковий ризик тромбоутворення і мінімальний ризик інфікування, хоча і має вищу вартість^{36 – 40}. Недавнє проспективне не рандомізоване порівняльне дослідження 40 пацієнтів, що приймали варфарин, які поступили з ШКК та мали МНВ > 2,1, показало, що пацієнти, які отримували КПК мали зниження МНВ протягом 2 годин після інфузії (МНВ=1,5), тоді як пацієнти, що отримували СЗП мали МНВ 2,4 через 6 годин після інфузії³⁸. У жодного пацієнта в групі які приймали КПК не було активної кровотечі під час ендоскопічного дослідження у порівнянні з 7 випадками у групі пацієнтів які приймали СЗП (0 проти 35%, P<0,01). Ризик тромбозу після введення КПК складав приблизно 1%, і був ідентичним після введення СЗП^{39,40}.

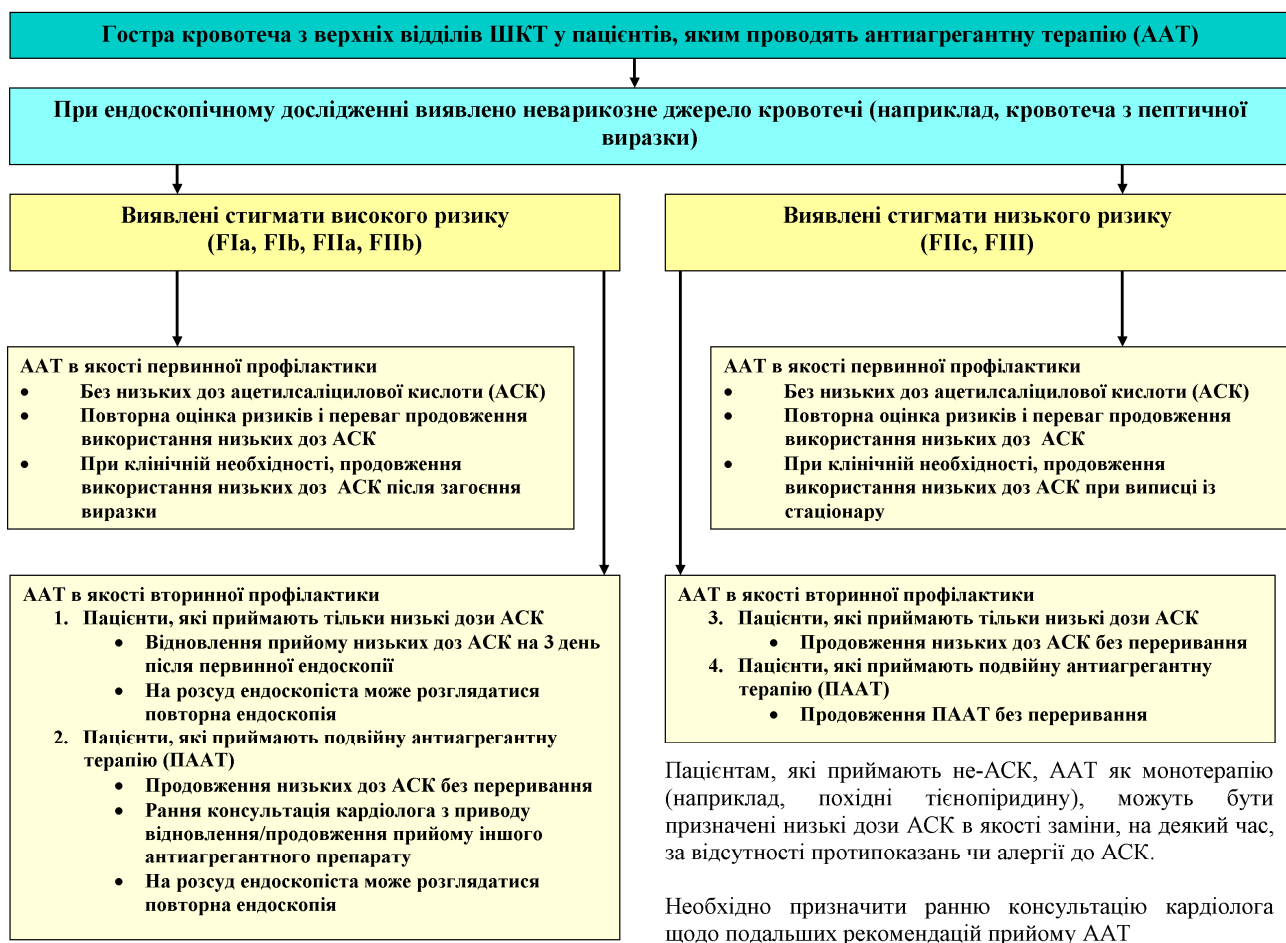
7. ESGE рекомендує тимчасово утриматись від застосування нових пероральних прямих антикоагулянтів (DOACs) у пацієнтів з підозрою на гостру неварикозну ШКК при координації/консультації з місцевим гематологом/кардіологом (сильна рекомендація, дуже низька якість доказів).

В якості альтернативи гепарину та АВК, нові антикоагулянти (DOACs) (прямі пероральні антикоагулянти) швидко розповсюджуються по усьому світу, застосовуються перш за все для тромбемболічної профілактики у пацієнтів із фібриляцією передсердь і для профілактики чи лікування венозного тромбоемболізму⁴¹. Однак ці фармакологічні засоби представляють ризик серйозної кровотечі з ШКТ, ідентичним чи більшим, ніж при прийомі варфарину^{42,43}. Крім того, DOACs відрізняються у порівнянні з гепарином і АВК. Зокрема, за відсутності ниркової або печінкової недостатності, кліренс DOAC та подальша втрата антикоагулянтного ефекту є швидким та передбачуваним (наступає поступово після 12 – 24 годин). Рутинних лабораторних тестів кількісної оцінки їх антикоагулянтної активності не існує, і в даний час не існує антидотів у разі ургентної ситуації до будь-якого DOAC, хоча потенційні засоби знаходяться у процесі розробки та можуть бути комерційно доступними протягом 1 – 2 років^{44–46}. Оскільки відсутні опубліковані клінічні дослідження по веденню ШКК у пацієнтів, які приймають DOAC, поточні рекомендації базуються на експертній думці та лабораторних дослідженнях^{47–49}.

В той же час пацієнтам із гострими ШКК, DOACs необхідно тимчасово відмінити. Враховуючи їх відносно швидкий час напіврозпаду, час є найголовнішим антидотом проти DOACs. Стратегії прискорення відновлення після прийому антикоагулянтів ґрунтуються на даних, зібраних на здорових волонтерах, моделях на тваринах та дослідженнях *in vitro*⁵⁰. Основуючись на цих даних, вітамін К не може розглядатися в якості антидоту при прийомі DOACs. Концентрат протромбінового комплексу чи активованій КПК можуть розглядатися у пацієнтів із тяжкими кровотечами, що загрожують життю, також може бути приміненний гемодіаліз для зниження концентрації в крові препарату dabigatran, однак гемодіаліз не показаний для пацієнтів, що приймають rivaroxaban та apixaban, які більш щільно зв'язані із білками плазми крові^{48,49,51}. Терміново необхідні додаткові дані про клінічну ефективність цих стратегій у пацієнтів з гострою кровотечею.

8. Для пацієнтів, які застосовують антитромбоцитарні препарати, ESGE рекомендує алгоритм ведення, зазначений на малюнку 1 (сильна рекомендація, помірна якість доказів). Антитромбоцитарні препарати включають аспірин і тієнопіридини (в тому числі клопідогрель, прасугрель, тиклопідин), які незворотно інгібують агрегацію тромбоцитів, тикагрелор – реверсивний антагоніст рецептора P2Y₁₂, і ворапаксар, антагоніст протеаз-активованого рецептора (PAR-1), який інгібує тромбін. Мінімальна тривалість відміни прийому антитромбоцитарних препаратів, при якій відновиться нормальна агрегація тромбоцитів становить 5–7 днів⁵².

Дослідження показали, що у пацієнтів, які приймають низькі дози аспірину для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, загальна летальність була нижче, у випадку коли аспірин не відмінявся після виразкової кровотечі^{53,54}. У РКД, 156 пацієнтів які приймали низькі дози аспірину для вторинної профілактики і мали виразкову кровотечу були рандомізовані на тих, хто продовжував приймати аспірин чи плацебо⁵³. При 8-тижневому спостереженні, загальна летальність була нижчою у групі аспірину у порівнянні із плацебо (1,3% проти 12,9%, 95% ДІ 3,7% – 19,5%; відношення ризиків (RR) 0,20) з різницею, що пояснюється серцево-судинними, цереброваскулярними або шлунково-кишковими ускладненнями. Рівень рецидиву кровотеч протягом 30 днів був незначно вищим у групі аспірину. Пацієнти, які приймали подвійну антитромбоцитарну терапію були виключені із дослідження. У наступному ретроспективному дослідженні, який включав 118 пацієнтів, що приймали низькі дози аспірину, які лікувалися від виразкової кровотечі, і після цього спостерігалися в середньому 2 роки, 47 пацієнтів (40%) припинили прийом аспірину⁵⁴. Пацієнти, які припинили приймати аспірин і ті які продовжували його прийом, мали однаковий рівень летальності (31%). Проте у підгрупі, обмеженої пацієнтами із супутніми серцево-судинними захворюваннями, ті пацієнти, які припинили прийом аспірину, майже вчетверо збільшили ризик смерті або гострої серцево-судинної події (P<0,01)⁵⁴.



Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що ні аспірин, ні клопидогрель не заважають загоєнню виразки при прийомі інгібіторів протонної помпи (ІПП) ^{55,56}

Мал.1. Алгоритм ведення пацієнтів із гострими шлунково-кишковими кровотечами, які приймають антитромбоцитарні препарати: Настанови ESGE.

Фармакологічна терапія

9. ESGE рекомендує почати лікування з високої дози внутрішньовенних інгібіторів протонної помпи (ІПП) шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції (80 мг болюсно) з подальшою триваючою інфузією (8 мг/год) у пацієнтів з гострими ШКК, які очікують ендоскопічне дослідження. Проте інфузія ІПП не повинна затримувати виконання ранньої ендоскопії (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Мета-аналіз Cochrane, в який було включено 6 РКД (n = 2223 пацієнта) показав, що прийом ІПП перед ендоскопією значно знижувало виявлення стигмат кровотечі високого ризику при первинному ендоскопічному дослідженні (37,2% проти 46,5%; ВШ 0,67, 95%, ДІ 0,54 – 0,84) і необхідність проведення ендоскопічного гемостазу (8,6% проти 11,7%; ВШ 0,68, 95%, ДІ 0,50 – 0,93), але не мало ефекту на рецидиви кровотечі, необхідність в оперативному лікуванні чи летальність ⁵⁷.

Дослідження витрат-ефективність показують, що високі дози інфузії ІПП перед ендоскопією пацієнтам із ШКК є більш ефективним і менш дорогим, ніж плацебо^{58,59}. (См. додаток e3, онлайн).

10. ESGE не рекомендує застосовувати транексамову кислоту при неварикозній ШКК (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Транексамова кислота знижує руйнування згустків, інгібуючи фібринолітичну активність плазміну. Нещодавнє РКД продемонструвало, що транексамова кислота значно знижує пов'язану з кровотечею загальну летальність при травмах у пацієнтів із значним кровотечами⁶⁰. Мета-аналіз Cochrane, що оцінював використання транексамової кислоти у 1654 пацієнтів із ШКК показав зниження летальності при використанні транексамової кислоти у порівнянні з плацебо (відносний ризик (ВР) 0,61, 95% ДІ 0,42 – 0,89), але не на інші показники, в тому числі, кровотечі, операції чи необхідність у переливанні крові⁶¹. Проте благотворний вплив на зниження летальності не зберігається в підгрупі аналізу. Дослідження, включені в цей мета-аналіз, мають важливі обмеження, включаючи їх методологічну якість і той факт, що більшість проводилися до часу, коли почали широко використовуватися лікувальна ендоскопія та ІПП. На сьогоднішній день немає контрольованого дослідження, яке б оцінювало роль альтернативних антифібрінолітичних препаратів (наприклад, амінокапронова кислота, аprotинін) у пацієнтів із гострими ШКК. (См. додаток e4, онлайн).

11. ESGE не рекомендує застосовувати соматостатин чи його аналог октреотид при неварикозній ШКК (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Соматостатин та його аналоги інгібують і продукцію соляної кислоти і пепсину при одночасному зниженні кровотоку в слизовій шлунка і дванадцятипалої кишки⁶². Однак, вони не рекомендовані для рутинного використання при неварикозних ШКК (наприклад, при виразковій кровотечі) ні перед ендоскопічним дослідженням в якості ад'ювантної терапії, ні після ендоскопії, оскільки опубліковані дані свідчать про незначну або відсутність переваги використання цих препаратів. (См. додаток e5, онлайн).

12. ESGE рекомендує внутрішньовенне введення еритроміцину (одноразово вводиться 250 мг за 30 – 120 хвилин перед ендоскопічним дослідженням) у пацієнтів з клінічно тяжкою кровотечею чи ознаками триваючої кровотечі. Введення еритроміцину перед ендоскопією в окремих пацієнтів значно покращує ендоскопічну візуалізацію, зменшує потребу в повторному ендоскопічному огляді, зменшує кількість перелитих доз еритроцитарної маси та зменшує тривалість перебування в лікарні (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Новітньою, що при ШКК не було виявлено очевидної причини кровотечі у 3% – 19%^{63,64}. Це може бути частково зв'язано із наявністю крові і згустків, які обмежують візуалізацію при ендоскопічному дослідженні. Було опубліковано 4 мета-аналізи, які оцінювали роль інфузії прокінетиків перед ендоскопічним дослідженням у пацієнтів із гострими ШКК^{65–68}. Нещодавній опублікований мета-аналіз (n = 558 пацієнтів) показав, що інфузія еритроміцину перед ендоскопічним дослідженням значно покращує візуалізацію слизової (ВШ 3,43, 95%, ДІ 1,81 – 6,50; P<0,01), і необхідність в повторній ендоскопії (ВШ 0,47, 95%, ДІ 0,26 – 0,83, P = 0,01), переливання еритроцитарної маси (середньозважена різниця – 0,41, 95% ДІ – 0,82 до – 0,01, P = 0,04) та тривалість стаціонарного лікування (середньозважена різниця – 1,51 дні, 95% ДІ – 2,45 до – 0,56, P <0,01)⁶⁸.

Одноразове внутрішньовенне введення еритроміцину є безпечним та загалом добре переноситься, без будь-яких несприятливих подій, про які б повідомлялося в мета-аналізі. Дослідження, які виявили суттєве покращення ендоскопічної візуалізації при інфузії еритроміцину перед ендоскопією включало пацієнтів, які поступили у відділення інтенсивної терапії із ШКК із клінічними ознаками активної чи наявності крові при назогастральному лаважі. Ці пацієнти скоріше за все отримають найбільшу користь від введення еритроміцину перед ендоскопією. Доза еритроміцину, яка найчастіше використовується – 250 мг і вводиться від 30 до 120 хвилин до проведення ендоскопічного дослідження. Дослідження економічної ефективності показало, що інфузія еритроміцину перед ендоскопічним дослідженням при ШКК була економічно ефективною, в першу чергу завдяки зменшенню необхідності у повторній ендоскопії⁶⁹. Протипоказання до введення еритроміцину включають підвищену чутливість до макролідних антибіотиків і продовжений інтервал QT.

Метоклопрамід був менш вивчений, FDA віднесла його до “black box warning” через ризик неврологічних побічних ефектів, і тому цей прокінетик необхідно використовувати із обережністю.

(См. додаток 6б, онлайн).

Роль промивання шлунку і профілактичної інтубації трахеї

13. ESGE не рекомендує рутинне використання назогастральної чи орогастральної аспірації/лаважу у пацієнтів з ознаками гострої ШКК (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

Декілька досліджень, включаючи мета-аналіз, оцінювали роль назогастральної аспірації/лаважу у пацієнтів із гострим ШКК⁷⁰⁻⁷³. Для визначення відмінностей між кровотечами із верхніх відділів ШКТ від кровотеч із нижніх відділів, назогастральна аспірація має низьку чутливість 44% (95% ДІ 39% – 48%), але високу специфічність 95% (95% ДІ 90% – 98%). При виявленні важкої ШКК його чутливість та специфічність складають 77% (95% ДІ 57% – 90%) і 76% (95% ДІ 32% – 95%), відповідно⁷⁰. Цей мета-аналіз також виявив, що в порівнянні з назогастральною аспірацією/лаважем, клінічні ознаки та лабораторні дослідження (наприклад, шок та гемоглобін < 8 г/дл) мали однакову здатність до виявлення важкої ШКК⁷⁰. Інші повідомили, що назогастральна аспірація/лаваж не допомагає клініцистам правильно прогнозувати необхідність ендоскопічного гемостазу, не поліпшила візуалізацію шлунку при ендоскопії або покращила такі результати, як рецидив кровотечі, необхідність у повторній ендоскопії, або необхідність у переливанні крові⁷¹⁻⁷³. Також слід зазначити, що назогастральна аспірація/лаваж дуже некомфортна процедура і погано переноситься пацієнтами⁷⁴.

14. З метою захисту дихальних шляхів пацієнта від потенційної аспірації шлункового вмісту ESGE рекомендує ендотрахеальну інтубацію перед ендоскопією у пацієнтів з активним (триваючим) блюванням крові, енцефалопатією чи збудженням (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Було висунуто гіпотезу про те, що ендотрахеальна інтубація перед ендоскопією може запобігти кардіореспіраторним побічним ефектам у пацієнтів із гострим ШКК. Однак, між тими пацієнтами, яким було профілактично проведено інтубацію до ендоскопічного дослідження верхніх відділів ШКТ, порівняно з тими пацієнтами, яких не інтубували, опубліковані дані не показують значних відмінностей в ускладненнях (наприклад, легенева аспірація, лікарняна летальність)⁷⁵⁻⁷⁷. Одне дослідження показало, що аспірація була набагато частішою у тих пацієнтів, які перенесли ендотрахеальну інтубацію перед

ендоскопічним дослідженням верхніх відділів ШКТ⁷⁵. В даний час ендотрахеальна інтубація перед ендоскопічним дослідженням верхніх відділів ШКТ у пацієнтів з ШКК здається не впливає на ускладнення, але опубліковані дані обмежені невеликою кількістю пацієнтів та низькою методологічною якістю.

Терміни ендоскопії

15. ESGE рекомендує прийняття наступних термінів, в залежності від часу ендоскопії верхніх відділів травного тракту при очевидній гострій ШКК, відповідно до клінічної картини: дуже рання (<12 годин), рання (≤24 годин), відтермінована (>24 годин) (сильна рекомендація, помірні докази).

16. ESGE рекомендує ранню (≤24 годин) ЕГДС після відновлення гемодинаміки. Дуже рання (<12 годин) ЕГДС може бути розглянута у пацієнтів з клінічними ознаками високого ризику, а саме: гемодинамічна нестабільність (тахікардія, гіпотензія), що персистує, незважаючи на активні спроби відновлення об'єму; блювання кров'ю/назогастральний аспірат під час перебування в лікарні; протипокази до відміни антикоагулянтів (сильна рекомендація, помірні докази).

17. ESGE рекомендує наявність ендоскопіста (за викликом), фахівця з ендоскопічного гемостазу, а також медичної сестри (за викликом), обізнаної в роботі знаннями по роботі з ендоскопічним обладнанням, для забезпечення виконання ендоскопії у форматі 24/7 (сильна рекомендація, помірні докази).

Виконання ендоскопічного дослідження верхніх відділів ШКТ протягом 24 годин після поступлення пацієнта з підозрою на неварикозну ШКК та відсутність протипоказів до ендоскопії було запропоновано як ключовий показник якості при веденні кровотеч з верхніх відділів ШКТ⁷⁸. У великому Європейському спостережному дослідженні, яке включало 123 центри у 7 країнах, виявлено значну різницю в практиці, коли в будь-якому місці від 70% до 93% з 2660 не рандомізованим пацієнтам із ШКК проводилося ендоскопічне дослідження верхніх відділів ШКТ протягом 24 годин після поступлення до лікарні⁷⁹.

Два систематичні огляди, що оцінювали терміни виконання ендоскопічного дослідження верхніх відділів ШКТ, продемонстрували покращену оцінку ризику та зменшення тривалості перебування в лікарні, якщо ендоскопія проводилась протягом 24 годин після поступлення пацієнта, проте вплив на потребу в оперативному лікуванні та внутрішньолікарняну летальність були змінними^{80,81}. Зовсім недавно, ретроспективний аналіз факторів ризику летальності у більш ніж 400 000 пацієнтів з неварикозними ШКК виявив збільшення летальності пацієнтів, яким не проводилося ендоскопічне дослідження верхніх відділів ШКТ протягом 1 дня після прийому до лікарні (ВШ 1,32, 95% ДІ 1,26–1,38)⁸². (См. додаток е7, онлайн).

Що стосується дуже ранньої ендоскопії верхніх відділів ШКТ, то РКД, яке включало 325 пацієнтів із виразковою кровотечею, показало, що ендоскопія верхніх відділів ШКТ протягом 12 годин після поступлення (у порівнянні з 12–24 годинами) призвела до значного зниження необхідності у трансфузії пацієнтам із наявністю крові по назогастральному зонду ($P < 0,001$). Такого зменшення не спостерігалось у пацієнтів із “кавовою гушею” або чистим виділеннями⁸³. Ретроспективний аналіз, який включав 934 пацієнта із ШКК, показав, що у підгрупі пацієнтів з $GBS \geq 12$ ($n = 97$, 10,4%) час між поступленням та ендоскопією був єдиним незалежним фактором ризику, пов'язаним з усіма випадками внутрішньолікарняної летальності⁸⁴. У цьому дослідженні час відсікання в 13 годин при затримці ендоскопії найкращим чином виявив різницю між виживанням і летальністю.

У пацієнтів із стабільною гемодинамікою і без серйозних супутніх захворювань, РКД показали, що проведення ендоскопії без поступлення до лікарні полегшує виписку в 46%

пацієнтів і зменшує витрати / використання ресурсів^{20,85}. Виписка пацієнтів із низьким ризиком із неварикозними ШКК (GBS = 0) безпосередньо з приймального відділення, не пройшовши ендоскопічне дослідження верхніх відділів ШКТ, був запропонований як безпечний та економічний варіант у багатьох дослідженнях у різних клінічних умовах^{18, 86-89}. Деякі дослідники припустили, що використання GBS ≤ 1 (див. "Таблиця 2") може подвоїти кількість пацієнтів, які можуть лікуватися амбулаторно, зберігаючи при цьому безпечність⁸⁹.

Існує чотири опубліковані дослідження, одне РКД та три проспективні серії випадків, які оцінили характеристики тесту та параметри точності відеокапсульної ендоскопії (ВКЕ) стратифікації ризику у пацієнтів із гострими ШКК⁹⁰⁻⁹³. Загальна чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення та негативна прогностична цінність ВКЕ для виявлення крові в верхніх відділах ШКТ у пацієнтів із підозрою на гостру ШКК, складають 75%, 76%, 67% та 82% відповідно. Оскільки дані обмежені, наразі немає потреби у ВКЕ у відділенні невідкладної допомоги при оцінці гострої ШКК. Проте, необхідні додаткові дослідження для подальшої оцінки ВКЕ у цій популяції пацієнтів, оскільки для пацієнтів із низьким і середнім рівнем ризику ШКК, ВКЕ може бути рентабельною, якщо пацієнти з низьким рівнем ризику після виконання ВКЕ виписуються безпосередньо додому із відділення невідкладної допомоги та уникають госпіталізації^{94,95}.

Ендоскопічне лікування Ендоскопічна діагностика

18. ESGE рекомендує класифікацію Forrest (F) для застосування у всіх пацієнтів з кровотечею з пептичної виразки для диференціації стигмат високого та низького ризику (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

19. ESGE рекомендує, при пептичних виразках зі струменевою кровотечею чи з підтіканням крові (F Ia та Ib, відповідно), або при видимій тромбованій судині (F IIa) проводити ендоскопічний гемостаз, тому що ці ураження мають високий ризик постійної кровотечі чи рецидиву кровотечі (сильна рекомендація, висока якість доказів).

20. ESGE рекомендує, щоб при пептичних виразках з фіксованим згортком крові (F IIb) передбачалось ендоскопічне видалення цього згортка. Після видалення згортка, будь-яка активна кровотеча, що під ним (F Ia та Ib), повинна бути ендоскопічно зупинена (слабка рекомендація, помірна якість доказів).

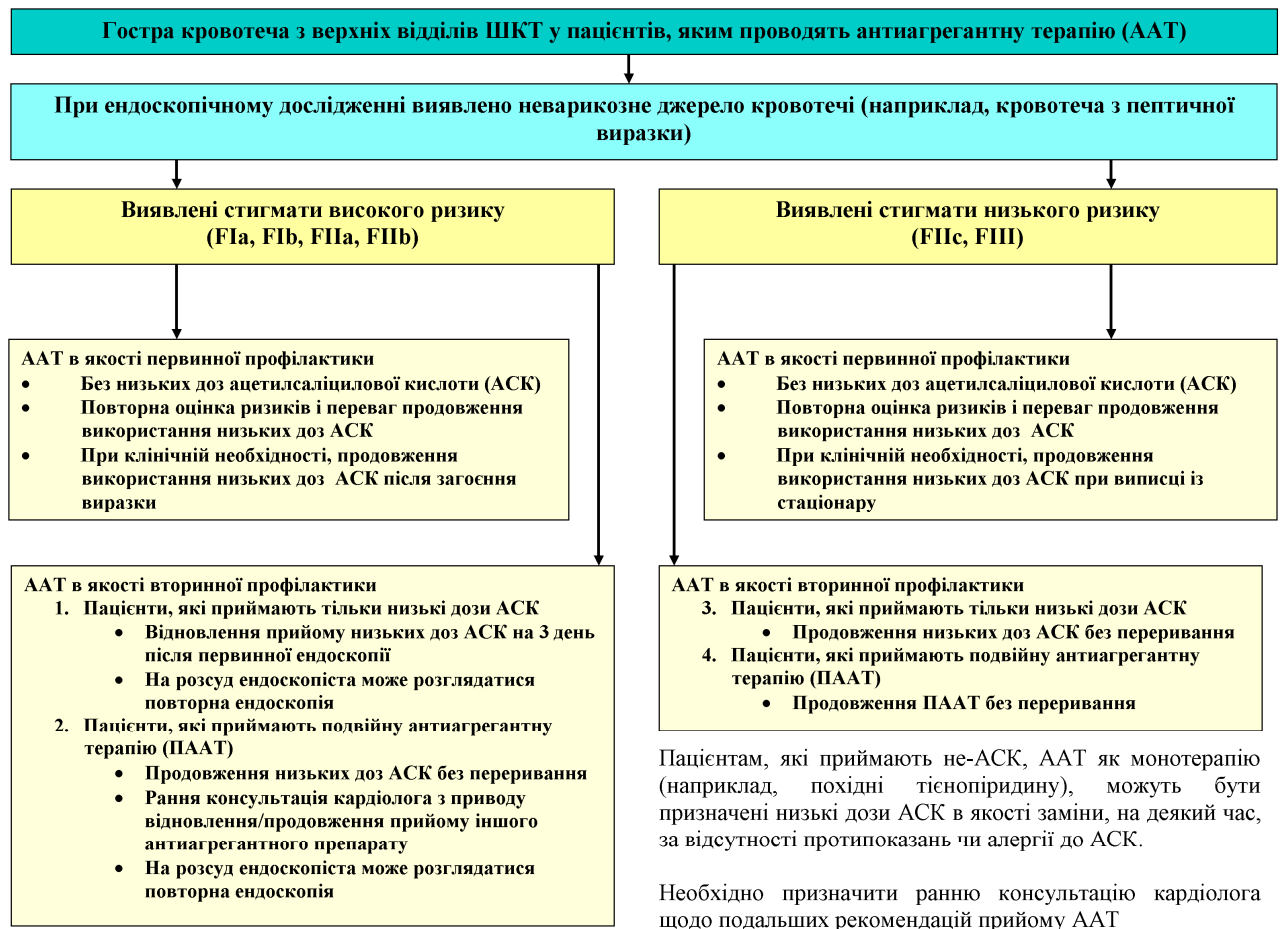
21. У пацієнтів з пептичними виразками, що мають плоскі пігментні плями (чорні точки) (F IIc), або чисте дно (F III) ESGE не рекомендує проводити ендоскопічний гемостаз, оскільки ці стигмати виявляють низький ризик рецидивуючих кровотеч. За таких клінічних умов, ці пацієнти можуть бути виписані додому з призначенням стандартної терапії ІПП, наприклад, оральний ІПП один раз на добу (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

Класифікація Forrest (F) була розроблена більш ніж 40 років тому з метою стандартизації характеристик виразкової хвороби⁹⁶. Класифікація Forrest визначається наступним чином: FIIa струменева кровотеча, FIIb підтікання крові, FIIa видима тромбована судина без кровотечі, FIIb фіксований згусток, FIIc плоскі пігментні плями, FIII чисте дно виразки⁹⁷⁻⁹⁹. Ця класифікація була використана у численних дослідженнях, які мали на меті ідентифікувати пацієнтів, які мають ризик тривалої виразкової кровотечі, повторної кровотечі та летальності. Більшість цих досліджень показали, що наявність виразки ендоскопічно класифіковані як FIIa або FIIb є незалежним фактором ризику для тривалої кровотечі або рецидиву кровотечі¹⁰⁰⁻¹⁰⁷. Потенційне обмеження класифікації Forrest полягає

в тому, що визначення та ідентифікація стигмати, а також згода між спостерігачами може бути менш оптимальним, хоча ці дані різняться^{108,109}.

На додаток до класифікації Форреста існують й інші ендоскопічні ознаки пептичної виразки, які можуть прогнозувати несприятливі наслідки та / або неспроможність ендоскопічного лікування. До них відносяться великий розмір виразки (> 2 см), великий розмір видимої тромбованої судини, наявність крові в просвіті шлунку та розташування виразки по задній стінці дванадцятипалої кишки або проксимальній частині малої кривизни шлунка^{100, 101, 103, 105, 110, 111}

Мета-аналіз РКТ, що оцінював ендоскопічний гемостаз або відсутність ендоскопічного гемостазу, показав, що ендоскопічний гемостаз був ефективним у



запобігання триваючих або рецидивуючих кровотеч при активній кровоточивій виразці (F1a, F1b: ВР 0,29, 95% ДІ 0,20 – 0,43; кількість пацієнтів, яких необхідно лікувати для запобігання одного несприятливого результату (NNT) 2, 95% ДІ 2 – 2), а також при виразках із видимою тромбованою судиною (F1a: ВР 0,49, 95% ДІ 0,40 – 0,59, NNT 5, 95% ДІ 4 – 6)¹¹².

На мал.2 представлений алгоритм ендоскопічного ведення кровотеч при виразковій хворобі, в залежності від ендоскопічних стигмат.

Мал.2. Алгоритм ендоскопічного лікування пацієнтів із неварикозними кровотечами з верхніх відділів ШКТ при пептичних виразках в залежності від стигмат кровотечі

¹ Рекомендується використання одно- чи двохканального терапевтичного ендоскопа

² Переваги ендоскопічного гемостазу можуть бути більшими у пацієнтів із високими ризиками рецидиву кровотечі, таких як: пацієнти похилого віку, їх супутньою патологією, неварикозні кровотечі верхніх відділів ШКТ, що виникли в лікарні.

³ Рекомендується використання зонда великих розмірів (10Fr).

⁴ Ін'єкція етанолу, полідоканолу чи етаноламіну використовується в обмежених об'ємах.

⁵ Використання високих доз ІПП перорально може бути варіантом у тих, хто здатний переносити оральні препарати.

Що стосується переваги пригнічення кислотопродуруючої функції шлунка у поєднанні із ендоскопічним гемостазом, РКД та наступний мета-аналіз виявили явну перевагу ендоскопічного гемостазу в поєднанні із терапією ІПП ніж при терапії лише ІПП для запобігання рецидиву кровотечі та необхідності проведення хірургічного втручання у пацієнтів з FIIa та FIIb виразками ^{113,114}.

Індикація для ендоскопічного лікування виразки FIIb (фіксований згусток) залишається суперечливою через суперечливі дані. При спостереженні протягом 30 днів за пацієнтами з такими виразками FIIb (яким не проводився ендоскопічний гемостаз), було виявлено, що 25% мали рецидив кровотечі ¹¹⁵. У пацієнтів з виразками FIIb, РКД та мета-аналізи, що порівнювали лише медичну терапію з ендоскопічним гемостазом, продемонстрували значну перевагу ендоскопічного гемостазу по зменшенню рівня рецидивів кровотеч (8,2% проти 24,7%, $P < 0,01$), проте не було різниці в потребі оперативного лікування або летальності ^{116,118}. На відміну від цього, в окремому РКД, Sung та його колеги повідомляли про відсутність рецидиву кровотеч у пацієнтів із фіксованими згустками, які отримували тільки медикаментозну терапію; проте число таких пацієнтів у дослідженні було досить обмеженим ($n = 24$) ¹¹³. Більше того, мета-аналіз, обмежений лише РКД, не показав ніякої переваги ендоскопічного гемостазу у пацієнтів з фіксованим згустком (OR 0,31, 95% ДІ 0,06 – 1,77) ¹¹².

У пацієнтів із виразками, що мають плоскі пігментні плями (FIIc) чи чисте дно (FIId), рецидив кровотечі є рідкісним, тому ендоскопічний гемостаз не дає істотної переваги ^{97–99}.

22. ESGE не рекомендує рутинне використання ультрасонографії, доплера чи ендоскопії зі збільшенням для оцінки ендоскопічних стигмат кровотечі з пептичної виразки (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Неявність позитивного доплерівського сигналу після ендоскопічного гемостазу може передбачати рецидив кровотечі ¹¹⁹. Результати доступних досліджень були розрізненими та обмеженими їх методологією, застосуванням старих ендоскопічних методів лікування та невеликою кількістю досліджуваних; таким чином, в даний час не існує єдиного підходу щодо переваги звичайного використання доплерівського ультразвукового дослідження у пацієнтів із неварикозним ШКК ^{120–123}. Проте, аналіз мінімізації витрат демонстрував економію витрат при використанні ультразвукового доплера у пацієнтів із виразковою кровотечею ¹²⁴.

Що стосується ендоскопії із збільшенням, одне дослідження показало, що виразки з FIIa може бути класифіковані як низького або високого ризику рецидиву із використанням звичайної ендоскопії, і що деякі видимі судини, класифіковані як низького ризику можуть бути перекласифіковані як високого ризику, використовуючи ендоскопію із збільшенням ¹²⁵. Проте використовувана класифікація не була підтверджена, і клінічні переваги такого підходу не підтверджені.

Ендоскопічна терапія

23. Для пацієнтів з активною кровотечею з пептичної виразки (FIIa, FIIb) ESGE рекомендує поєднувати ін'єкційну терапію епінефрином з іншим ендоскопічним методом гемостазу (контактним тепловим, механічним, або ін'єкцією склерозуючого препарату). ESGE рекомендує, щоб ін'єкційна терапія епінефрином не застосовувалась як самостійний ендоскопічний метод (сильна рекомендація, висока якість доказів).

24. Для пацієнтів із видимою судиною, що не кровоточить (FIIa) ESGE рекомендує механічну, термічну терапію, або ін'єкцію склерозуючих препаратів як монотерапію, чи в комбінації з ін'єкцією епінефрину. ESGE рекомендує не застосовувати ін'єкційну терапію епінефрином як самостійний ендоскопічний метод (сильна рекомендація, висока якість доказів).

25. У пацієнтів з активною неварикозною ШКК, не контролюваною стандартними ендоскопічними методами гемостазу, ESGE рекомендує використання місцевого гемостатичного спрею, або кліпси, що насаджуються на ендоскоп, як "рятівної" ендоскопічної терапії (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Ендоскопічний гемостаз можна досягти за допомогою ін'єкційних, термічних та механічних методів (див. вставку 10) і будь-яка ендоскопічна терапія перевершує медикаментозну терапію у пацієнтів з виразками FIIa, FIIb та FIIc^{112, 126}. Мета-аналізи показують, що термічні пристрої (контактні та безконтактні), ін'єкційні агенти, крім адреналіну (тобто, склерозуючі агенти, тромбіновий, фібриновий клей) та кліпси є ефективними методами для досягнення гемостазу, причому жодна методика не перевершує іншу^{112, 126, 137 – 141}.

Ін'єкційна терапія з адреналіном ефективна для досягнення первинного гемостазу, але поступається іншим ендоскопічним методам гемостазу в якості монотерапії або комбінованої терапії для запобігання рецидиву кровотечі^{112, 126, 139}. У нещодавньому опублікованому метааналізі (19 РКД, 2033 пацієнтів) будь-який метод гемостазу в поєднанні з адреналіном суттєво зменшив рівень рецидивів кровотеч (ВШ 0,53, 95% ДІ 0,35 – 0,81) та екстреного оперативного лікування (ВШ 0,68, 95% ДІ 0,50 – 0,93) але не вплинув на летальність у порівнянні із ін'єкційною монотерапією адреналіном при виразках з високим ризиком¹⁴⁰. Тому рекомендується, при використанні адреналіну для лікування виразкової кровотечі та із стигматами високого ступеня ризику, його слід використовувати лише у комбінації із другим методом ендоскопічного гемостазу^{97 – 99, 141}.

Що стосується контактної термічної терапії (наприклад, біполярної електрокоагуляції, теплового зонду), метааналіз, обмежений тільки РКД, виявив, що контактна термічна терапія була значно більш ефективною, ніж відсутність ендоскопічного гемостазу при досягненні первинного гемостазу (ВР 11,7, 95% ДІ 5,2 – 26,6), зменшуючи рецидиви кровотеч (ВР 0,44, 95% ДІ 0,36 – 0,54; NNT = 4), необхідність термінової операції (ВР 0,39, 95% ДІ 0,27 – 0,55; NNT = 8) та летальність (ВР 0,58, 95% ДІ 0,34 – 0,98)¹¹². Що стосується безконтактної термічної терапії (наприклад, аргоноплазмова коагуляція), то обмежені дані із трьох малих РКД дозволяють припустити, що він є подібним за ефективністю до ін'єкції склерозуючого агента (полідоканолу) або контактної термічної терапії¹¹².

Механічна терапія за допомогою кліпси, що вводиться через ендоскоп виявилася ефективнішою, ніж ін'єкційна монотерапія у чотирьох з п'яти метааналізів^{112, 126, 137, 139, 142}. Механічна терапія значно знизила ризик рецидиву кровотечі на 78% (ВР 0,22, 95% ДІ 0,09 – 0,55)¹¹². У порівнянні з термічною коагуляцією, механічна терапія не забезпечила значного поліпшення у досягненні остаточного гемостазу (ВР 1,00, 95% ДІ 0,77 – 1,31)¹³⁷. Проте, окремий метааналіз¹²⁶ показав, що кліпси, що насаджуються на ендоскоп були значно ефективнішими, ніж термічна терапія, для зниження ризику повторних кровотеч (ВШ 0,24, 95% ДІ 0,06 – 0,95). Два невеликих дослідження з Японії порівнювали ефективність кліпування із використанням гемостатичних щипців^{143, 144}. У першому було проведено РКД 96 пацієнтів із виразками шлунка та стигматами високого ступеня ризику та показало, що використання монополярних, коагуляційних гемостатичних щипців було настільки ж ефективним, як і кліпування¹⁴³. Друге – це спостережне проспективне когортне дослідження 50 пацієнтів, у яких застосування біполярних гемостатичних щипців було більш ефективним, ніж ендоскопічне кліпування для досягнення первинного гемостазу (100% проти 78,2%) та запобігання рецидиву кровотеч (3,7% проти 22,2%)¹⁴⁴. На відміну від термічної терапії та

склерозуючих засобів, механічна терапія із використанням кліпс має теоретичну перевагу, викликаючи лише обмежене пошкодження тканин, і, отже, може бути кращим у пацієнтів, які використовують антитромботичною терапією, і у тих пацієнтів, яким проводять повторний ендоскопічний гемостаз при рецидиві. Міждисциплінарна експертна група розробила набір індикаторів якості на основі доказів для неварикозних ШКК⁷⁸. Серед них було відмічено, що пацієнтам з виразковою кровотечею із стигматами високого ступеня ризику та підвищеним показником МНВ (> 1,5 – 2,0) слід проводити ендоскопічний гемостаз за допомогою ендоскопічного кліпування або комбінації ін'єкцій адреналіну та кліпування. Мета-аналізи показали, що комбінація ендоскопічної гемостатичної терапії (введення розчину адреналіну в комбінації із іншим методом гемостазу, включаючи ін'єкційний, термічний чи кліпування) перевершує ін'єкційну терапію окремо, але не кліпування або контактну термічну терапію^{126, 139}. Можливо, існують практичні причини для попереднього введення розчину адреналіну пред проведенням інших методів лікування при ендоскопічних стигматах високого ризику. Ін'єкція адреналіну може сповільнити або припинити кровотечу, що дозволяє поліпшити візуалізацію для застосування подальшої терапії. Побічні ефекти, пов'язані з комбінованим ендоскопічним гемостазом, є низькими і включають посилення кровотечі (1,7%) та перфорацію (0,6%)¹³⁹. Недавні міжнародні рекомендації щодо консенсусу підтверджують комбіновану терапію (розчином адреналіну в комбінації з контактною термічною терапією, кліпуванням або ін'єкцією склерозантів (наприклад, абсолютного етанолу) як відповідного лікування у пацієнтів із виразковою кровотечею із ендоскопічними стигматами високого ризику^{98, 99, 145}.

Нові методи ендоскопічного гемостазу (місцеві гемостатичні спреї та кліпси, що насаджуються на ендоскоп) використовуються як можлива альтернативна терапія для досягнення первинного гемостазу, коли кровотеча є рефрактерною або не піддається стандартній методиці ендоскопічного гемостазу^{136, 146}. Крім того, в рамках декількох невеликих ретроспективних досліджень було повідомлено, що застосування кліпс, що насаджуються на ендоскоп (OVESCO) може виконувати роль рятувального гемостазу для ряду серйозних неварикозних ШКК при невдалому застосуванні інших методів ендоскопічного лікування^{133, 134, 147}. Інертний нанопорошок (Hemospray), який викликає негайний гемостаз при розпилюванні на активну кровотечу^{136, 148}, в останні роки використовувався в якості основного методу гемостазу або як терапія другої лінії. Кілька проспективних неконтрольованих досліджень, великий Європейський реєстр^{149 – 154} та систематичний огляд обмежених даних, свідчать про те, що Hemospray є безпечним та ефективним, і може найкращим чином застосовуватись у випадках високого ризику як тимчасова міра або міст до проведення іншого методу ендоскопічного гемостазу¹³⁶. Також з'являються інші місцеві агенти, такі як гемостатична система полісахаридів з крохмалем (EndoClot) та Ankaferd¹³⁶. Проте РКД, які безпосередньо порівнюють місцеві агенти із традиційними методами гемостазу, повинні краще визначити їх оптимальну роль та безпеку при ендоскопічному веденні неварикозних ШКК.

26. Для пацієнтів з кислотозалежними неварикозними ШКК, не пов'язаними з пептичною виразкою (ерозивний езофагіт, гастрит, дуоденіт) ESGE рекомендує лікування високими дозами ІПП. Ендоскопічний гемостаз, зазвичай, непотрібний, і такі пацієнти можуть бути швидко виписані (сильна рекомендація, низька якість доказів).

27. ESGE рекомендує виконувати ендоскопічний гемостаз у пацієнтів з дефектом Меллорі-Вейсса, що активно кровоточить. На сьогодні існують недостатні докази, щоб рекомендувати якийсь специфічний метод ендоскопічного гемостазу. Пацієнтам з дефектом Меллорі-Вейсса, що не кровоточить, можуть призначатись тільки високі дози ІПП (сильна рекомендація, помірні докази).

28. *ESGE* рекомендує виконувати ендоскопічний гемостаз у пацієнтів з ураженнями Дьєлафуа за допомогою теплового, механічного (“гемокліп” чи лігування кільцями), чи комбінованого методів (ін’єкція розчину епінефрину у поєднанні з контактною термічною або механічною терапією) (сильна рекомендація, помірна якість доказів). У випадку безуспішності ендоскопічного гемостазу, або коли гемостаз технічно неможливий, має бути розглянута черезкатетерна ангіографічна емболізація або хірургічне втручання (сильна рекомендація, низька якість доказів).

29. Пацієнтам зі ШКК з ангіоектазії *ESGE* рекомендує виконувати ендоскопічний гемостаз. Хоча, на сьогодні існують недостатні докази, щодо рекомендації якогось специфічного методу ендоскопічного гемостазу (сильна рекомендація, низька якість доказів).

30. У пацієнтів зі ШКК з неоплазії *ESGE* рекомендує виконувати ендоскопічний гемостаз з метою запобігання ургентному хірургічному втручання і зменшенню потреб у переливанні крові. Хоча, на сьогодні жоден спосіб ендоскопічного лікування не може забезпечити довготривалого ефекту (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Ерозивний езофагіт, гастрит і дуоденіт є найпоширенішими причинами неварикозних ШКК та мають доброякісний перебіг і хороший прогноз^{2, 64, 155 – 158}. Мета-аналізи показують, що терапія пригнічення кислотопродукції є ефективною, при ПП-терапії високими дозами є значно ефективнішою, ніж антагоністами H₂-рецепторів, і не спостерігається різниці в ефективності між ПП^{159, 160}. Ендоскопічний гемостаз, як правило, не потрібний у цій популяції пацієнтів, і обрані пацієнти є кандидатами на ранню виписку із стаціонару.

Незважаючи на те, що спонтанні зупинки кровотечі є частими, спостережні дослідження довели, що гостра ШКК пов’язана з синдромом Меллорі-Вейсса, має летальність, подібну до виразкової кровотечі^{161, 162}. Фактори ризику для несприятливих результатів включають старший вік, наявність супутніх захворювань та активна кровотеча під час ендоскопії. Вищесказане вказує на необхідність ранньої ендоскопії, для стратифікації ризику та виконання ендоскопічного гемостазу, якщо виявляється активна кровотеча^{162 – 166}. Незважаючи на припущення, що механічні методи (кліпування та лігування) є більш ефективними, ніж ін’єкції адреналіну, підтвердження цього не було знайдено у всіх дослідженнях^{164, 167, 168}. Механічний гемостаз, як видається, є безпечним, однак даних недостатньо для чіткої рекомендації превосходства його над іншими методами гемостазу^{164, 167, 169, 170}.

Проксимальний відділ шлунка та дванадцятипалої кишки є найбільш частими локалізаціями для уражень Дьєлафуа¹⁷¹. Ендоскопічний гемостаз є обґрунтованим, якщо це технічно можна виконати. Спостережні дослідження повідомляють про перевагу комбінованих, термічних та механічних методів над ін’єкційною монотерапією, для досягнення первинного гемостазу, запобігання повторних кровотеч та зменшенню потреби реанімації, проте без підтвердженого зменшення летальності^{172 – 180}. Всі методи ендоскопічного гемостазу (наприклад, лігування, кліпування, контактна тепла коагуляція та аргоноплазмова коагуляція) виглядають безпечними та мають подібні результати^{171 – 180}. Селективна транскатетерна ангіографічна емболізація (ТАЕ) описується як ефективна терапія при невдачому ендоскопічному гемостазі або у пацієнтів, які є поганими кандидатами для хірургічного лікування^{181, 182}. Якщо і ендоскопічна і ангіографічна терапія зазнають невдачі, слід розглядати хірургічне втручання.

Дослідження ендоскопічної терапії при ангіоектазіях верхнього відділу шлунково-кишкового тракту є спостережливими і включають лише обмежену кількість досліджуваних. Як повідомлялося, в двох останніх мета-аналізах ендоскопічна терапія (наприклад, аргоноплазмова коагуляція, тепловий зонд, біполярна коагуляція, монополярна коагуляція, лігування, YAG лазер), як повідомляється є ефективною та безпечною, проте рівень

рецидивів є значним^{183, 184}. З огляду на низьку якість доказів та дефіцит порівняльних даних, в даний час рекомендація щодо конкретного методу ендоскопічного гемостазу не існує.

Існують обмежені опубліковані дані про роль ендоскопічного гемостазу при кровотечах із неоплазій верхніх відділів травного тракту, і докази для підтримки конкретного методу є обмеженими^{185 – 188}. Повідомлялося про численні способи ендоскопічного гемостазу (наприклад, ін'єкційна терапія, термічний, механічний, місцевий спрей / порошок), як правило, з обмеженим впливом на первинний гемостаз, запобігання рецидиву кровотечі або летальності. Однак, ендоскопічне лікування може запобігти невідкладній операції, зменшити необхідність в інфузійній терапії та може бути тимчасовим мостом до онкологічної терапії та / або селективної емболізації¹⁸⁵⁻¹⁸⁸.

Ведення пацієнтів після ендоскопії/ендоскопічного гемостазу

31. ESGE рекомендує лікування ППІ пацієнтів, яким проведено ендоскопічний гемостаз, а також пацієнтам з фіксованим згортком крові, яким ендоскопічний гемостаз не виконувався. Призначаються високі дози ППІ, що вводяться внутрішньовенно болюсно з подальшою безперервною інфузією (80 мг, далі 8 мг/год) протягом 72 годин після ендоскопії (сильна рекомендація, висока якість доказів).

32. ESGE рекомендує розглядати лікування ППІ способом переривчастого внутрішньовенного болюсного введення (щонайменше двічі на день) протягом 72 годин після ендоскопії у пацієнтів, яким виконують ендоскопічний гемостаз, а також у пацієнтів з фіксованим згортком крові, що не отримують ендоскопічний гемостаз. Якщо стан пацієнта дозволяє, можливий також оральний спосіб прийому високіх доз ППІ як альтернативний спосіб, за умов доброго сприйняття пероральних препаратів (слабка рекомендація, помірна якість доказів).

На підставі раніше оприлюднених мета-аналізів, рекомендації щодо неварикозних ШКК, рекомендовано застосовувати терапію ППІ внутрішньовенно болюсно 80 мг, а потім 8 мг / год безперервної інфузії з метою зменшення повторних кровотеч, необхідність в хірургічному втручанні, летальності у пацієнтів з виразками високого ризику, які успішно пройшли ендоскопічний гемостаз^{98, 99, 189, 190}. Однак останній мета-аналіз РКД порівнював виразки кровотечі високого ризику, які були проліковані за допомогою ендоскопічного гемостазу, та переривчастим режимом прийому ППІ (пероральним або внутрішньовенним) із рекомендованим режимом прийому ППІ після гемостазу 80 мг внутрішньовенно болюсно, а потім 8 мг / год безперервної інфузії¹⁹¹. У цьому мета-аналізі Sachar та співавтори повідомили, що співвідношення ризику рецидиву кровотечі протягом 7 днів при переривчастій інфузії ППІ проти болюсної та наступної безперервної інфузії ППІ становить 0.72 (upper boundary of one-sided 95% ДІ 0,97), із абсолютною різницею у ризиках – 2.64%. Відношення ризиків для інших результатів, включаючи рентгенологічне / хірургічне втручання та летальність, не виявили різниці між режимами інфузії. Ці дані вказують на те, що переривчаста терапія ППІ є порівняною з рекомендованою в даний час схемою внутрішньовенного введення ППІ болюсно ілюс неперервна інфузія після ендоскопічного гемостазу. Слід зазначити, проте, що переривчасте болюсне введення ППІ пов'язане із дещо вищим ризиком рецидиву, що загалом може бути проліковано ендоскопічно. З огляду на фармакодинамічний профіль ППІ, слід враховувати застосування інфузій високих доз ППІ, що приймається щонайменше двічі на день, та застосування високих доз пероральних ППІ у пацієнтів, здатних переносити пероральні ліки¹⁹¹. Концепція високих доз ППІ варіює в різних дослідженнях, використовуваних у метааналізу, проведеного Sachar та співавтори. Проте з'ясовується, що 80 мг внутрішньої дози ППІ, потім 40 – 80 мг перорально кожні 12 годин протягом 72 годин, дає внутрішньошлунковий рН, аналогічний тому, що спостерігається при безперервній внутрішньовенній інфузії ППІ після успішного ендоскопічного гемостазу при виразці

високого ризику¹⁹². Це лише одне дослідження, і тому нам потрібні додаткові дані, щоб підтвердити ці висновки, перш ніж скласти тверді практичні висновки для ведення пацієнтів із неварикозними ШКК після ендоскопічного гемостазу. Ці дані узгоджуються з РКД, які рандомізували пацієнтів до високих доз неперервної інфузії езомепразолу проти 40 мг перорального езомепразолу двічі на день протягом 72 годин (118 проти 126 пацієнтів відповідно)¹⁹³. Повторні кровотечі через 30 днів були зареєстровані у 7,7% та 6,4% пацієнтів відповідно (різниця – 1,3 процентів пунктів, 95% ДІ – 7,7 до 5,1 процентів пунктів). Проте це дослідження проводилося в Азіатському населенні, і його результати не можуть бути загальними для Західної популяції при неварикозних ШКК. Крім того, це дослідження було зупинено передчасно, оскільки воно не було розроблено як дослідження еквівалентності, і на підставі попередніх даних тисячі пацієнтів були б потрібні для завершення дослідження. (См. додаток e8, онлайн).

33. У пацієнтів з клінічними ознаками рецидиву кровотечі після успішного первинного ендоскопічного гемостазу ESGE рекомендує повторну ЕГДС з гемостазом при необхідності. У випадку невдачі цієї повторної спроби гемостазу повинні бути розглянуті черезкатетерна ангіографічна емболізація (ЧАЕ) або хірургічне втручання (сильна рекомендація, висока якість доказів).

РКД, що порівнювало ендоскопічну терапію із оперативним лікуванням при рецидиві виразкової кровотечі після успішного початкового ендоскопічного гемостазу, показало, що у 35/48 (73%) пацієнтів, рандомізованих для повторного ендоскопічного гемостазу, тривалий контроль над їх кровотечею, уникнення хірургічного втручання та мали більш низький рівень несприятливих явищ у порівнянні з пацієнтами, які лікувалися операцією. Іншим 13 пацієнтам було проведено оперативне лікування внаслідок невдачі після повторного ендоскопічного гемостазу (n=11) чи перфорації після контактного термічного методу (n=2).

Якщо після повторного ендоскопічного гемостазу відбувається подальша кровотеча, слід розглядати хірургічне втручання для пацієнтів із низьким рівнем ризику чи інтервенційну радіологію для пацієнтів з високим ризиком [195]. В останніх систематичних оглядах та мета-аналізі порівнюють ЧАЕ з операцією при кровотечі з пептичною виразкою після невдалого ендоскопічного гемостазу спостерігалося вищу швидкість рефлексії після ЧАЕ, або інтервенційну радіологію для пацієнтів із високим ризиком¹⁹⁵. В останніх систематичних оглядах та мета-аналізах порівнюють транскатетерну ангіографічну емболізацію (ТАЕ) з оперативним лікуванням при виразкових кровотечах після невдалого ендоскопічного гемостазу, вищий рівень рецидивів кровотеч спостерігався після ТАЕ. Не виявлено значних відмінностей в летальності чи в додаткових втручаннях між видами лікування^{196, 197}. Геостатичний порошок та кліпси «over-the-score» можуть також розглядатися в якості рятувальної терапії. Незважаючи на обмеженість, дані, що з'являються, дозволяють припустити, що гемостатичний порошок може бути успішно застосований як гемостаз спасіння^{154, 198}. Кліпси «over-the-score» також зарекомендували себе як безпечні та ефективні для гемостазу при тяжких гострих шлунково-кишкових кровотечах, коли звичайне ендоскопічне гемостаз зазнає невдачі^{134, 147}. (См. додаток e9, онлайн).

34. ESGE не рекомендує рутинну повторну ендоскопію, як складову ведення пацієнтів із ШКК. Хоча, повторна ендоскопія може бути розглянута в окремих пацієнтів з високим ризиком рецидиву кровотечі (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Рутинна повторна ендоскопія визначається як запланована повторна ендоскопічна оцінка попередньо діагностованої кровотечі, яка зазвичай проведена протягом 24 годин після первинної ендоскопії⁹⁸. Ця стратегія використовує повторну ендоскопію незалежно від типу

кровоточивого ураження, ризику рецидиву кровотечі або клінічних ознак рецидиву кровотечі. Мета-аналіз, який оцінював ефективність звичайної повторної ендоскопії при неварикозних ШКК, свідчить про значне зниження рівня рецидиву кровотеч (ВШ 0,55, 95% ДІ 0,37 – 0,81) та необхідність в екстремному оперативному лікуванні (ВШ 0,43, 95% ДІ 0,19 – 0,96), але не летальності (ВШ 0,65, 95% ДІ 0,26 – 1,62)¹⁹⁹. Проте лише в одному дослідженні, включеному в цей метааналіз, використовувались високі дози внутрішньовенних ППП, і в цьому дослідженні не було виявлено ніякої користі повторної ендоскопії, тоді як будь-який захисний ефект був обмежений лише пацієнтам з високим ризиком (наприклад, з активною кровотечею при первинній ендоскопії). Аналогічно, запланована повторна ендоскопія не є економічно вигідною поза підгрупи пацієнтів, які мають високий ризик повторних виразкових кровотеч²⁰⁰. Таким чином, клінічна користь та економічність ефективності рутинної повторної ендоскопії повинна бути доведена у всіх пацієнтів.

35. У пацієнтів зі ШКК внаслідок ускладнення пептичної виразки, ESGE рекомендує дослідження на *Helicobacter pylori* в гострій фазі з початком відповідної антибактеріальної терапії при виявленні *H. pylori*. У пацієнтів з негативним результатом тесту в гострій фазі повинне бути проведене повторне дослідження на *H. pylori*. Рекомендована документація успішної ерадикації *H. pylori* (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Пептичні виразки залишаються самою частою причиною гострих неварикозних ШКК, головною причиною виникнення яких є *H. pylori*^{201, 202}. Дійсно, коли проводиться ерадикація *H. pylori*, ризик виникнення рецидиву кровотечі, як повідомляється, є надзвичайно низьким^{203, 204}. Проте, помилково-негативний діагностичного тесту *H. pylori* є вищим, якщо тест проводиться під час гострої кровотечі, порівняно з пізніми спостереженнями²⁰⁵. Аналіз, що включав 8496 пацієнтів із виразковою кровотечею, виявив, що поширеність *H. pylori* становить 72%, причому рівень інфікування значно вищий, коли діагностичне тестування було проведено принаймні через 4 тижні після кровотечі (ВШ 2,08, 95% ДІ 1,10 – 3,93; P = 0,024)²⁰⁶. Тому, доцільно повторно протестувати пацієнтів, які мали негативний тест на *H. pylori* у гострому стані.

Коли виявлена інфекція *H. pylori*, ерадикаційна терапія повинна бути розпочата та керуватися станом пацієнта та локальними факторами^{98, 99}. Документування успішної ерадикації *H. pylori* настійно рекомендується з огляду на високий ризик повторної кровотечі при наявності персистуючої інфекції *H. pylori*^{98, 99}. (См. додаток e10, онлайн).

36. ESGE рекомендує відновити прийом антикоагулянтів пацієнтам після неварикозної ШКК, яким показано довготривале лікування. Час відновлення прийому антикоагулянтів повинен бути оцінений у кожного пацієнта індивідуально. Відновлення прийому варфарину з 7 до 15 дня після епізоду кровотечі виявився безпечним і ефективним у профілактиці тромбоемболічних ускладнень для більшості пацієнтів. Більш раннє повернення до прийому протягом перших 7 днів може бути показано у пацієнтів з високим ризиком тромбозу (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

Ретроспективні спостережні дані показали, що відновлення антикоагулянтної терапії у пацієнтів з шлунково-кишковою кровотечею пов'язане з меншим ризиком тромбозу та смерті^{207 – 209}. Відновлення прийому варфарину протягом 7 днів після кровотечі було пов'язано з приблизно двократним збільшенням ризику рецидиву кровотеч^{207, 209}. І навпаки, у порівнянні із відновленням прийому варфарину через 30 днів, відновлення прийому варфарину від 7 до 30 днів не збільшує ризик рецидиву кровотечі, але суттєво знижує ризик

розвитку тромбоемболії та поліпшення виживання²⁰⁹. Ці дані, як видається, підтверджують, що відновлення антикоагулянтів через 7 днів є безпечним та ефективним у запобіганні тромбоемболічних ускладнень для більшості пацієнтів. Проте у пацієнтів з високим ризиком тромботичних захворювань (наприклад, при хронічній фібриляції передсердь з попередньою емболічною подією, шкалою CHADS ≥ 3 , штучним серцевим клапаном, нещодавнім (протягом останніх 3 місяців) тромбозом глибоких вен або емболією легеневої артерії та пацієнти з відомим важким гіперкоагуляційним станом), для яких раннє відновлення антикоагуляційної терапії протягом першого тижня після гострої кровотечі може бути доцільним, може розглядатися сполучна терапія з використанням низькомолекулярного гепарину²¹⁰. Наразі немає даних для керівництва пацієнтів, що приймають DOACs із неварикозними ШКК. Проте обережність при ранньому відновленні прийому DOACs необхідна через їх швидку дію та відсутність антидотів. (См. додаток 11, онлайн)

37. Пацієнтам, які отримують низьку дозу аспірину для первинної профілактики серцево-судинних захворювань і у яких виникає кровотеча з пептичної виразки, ESGE рекомендує утриматись від застосування аспірину, переглянути ризики/переваги курсу прийому аспірину після консультації кардіолога, і повернутися до прийому низьких доз аспірину після загоєння виразки чи раніше за клінічними показами (сильна рекомендація, низька якість доказів).

38. У пацієнтів, що отримують низьку дозу аспірину для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань і у яких виникає кровотеча з пептичної виразки, ESGE рекомендує, щоб прийом аспірину був відновлений негайно після первинної ендоскопії, якщо ризик рецидиву кровотечі є низьким (FIIc, FIII). У пацієнтів з пептичною виразкою з високим ризиком кровотечі (FIa, FIb, FIIa, FIIb) рекомендоване раннє повернення до прийому аспірину на 3 добу після первинної ендоскопії при умові, що був досягнутий адекватний гемостаз (сильна рекомендація, помірної якості доказів).

39. У пацієнтів, що отримують подвійну антитромбоцитарну терапію (DAPT) і у яких виникає кровотеча з пептичної виразки, ESGE рекомендує, щоб прийом низьких доз аспірину був продовжений. Повинна бути отримана рання консультація кардіолога щодо терміну відновлення прийому другого антитромбоцитарного препарату (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Припинення терапії аспірином низької дози для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань значно підвищує ризик розвитку несприятливої серцево-судинної події, яка зазвичай спостерігається протягом першого тижня після припинення лікування^{211–214}. У ретроспективному когортному дослідженні пацієнти з серцево-судинними захворюваннями, які припинили прийом низькодозованого аспірину після виразкової кровотечі, майже вдвічі збільшили ризик смерті чи гострого серцево-судинного нападу в перші 6 місяців після виписки з лікарні, порівняно з пацієнтами, які продовжували терапію аспірином⁵⁴. У РКД, що оцінювало безперервне лікування аспірином або перерив його прийому у пацієнтів з виразками високого ризику та при високому серцево-судинному ризику, ті, хто отримував аспірин безперервно, мали подвійний ризик ранньої, нефатальної, рецидивної кровотечі (10,3% проти 5,4% через 4 тижні; різниця 4,9 %, 95% ДІ – 3,6 до 13,4 %; HR 1,9, 95% ДІ 0,6 – 6,0), однак у 10 разів зменшувався ризик летальності від усіх причин через 8 тижнів (1,3% проти 12,9%; різниця – 11,6 %; 95% ДІ 3,7 – 19,5 %; HR 0,2 95% ДІ 0,06 – 0,60) та була нижча летальність, пов'язана з серцево-судинними, цереброваскулярними або шлунково-кишковими подіями (1,3% проти 10,3%; різниця 9%, 95% ДІ 1,7 – 16,3%, HR 0,2, 95% ДІ 0,05 – 0,70) у порівнянні з тими пацієнтами, у яких аспірин був відмінений⁵³.

Пацієнти, які потребують DAPT, були виключені з цього дослідження. Антитромбоцитарний ефект аспірину триває приблизно 5 днів (хоча кількість нових активних тромбоцитів кожного дня збільшуються), і ризик ранніх повторних кровотеч є високим протягом перших 3 днів⁵³. Таким чином, відновлення прийому аспірину на 3-й день у пацієнтів із ендоскопічними стигматами високого ризику є розумним компромісом між ризиком рецидиву кровотечі та тромбозу. У пацієнтів із виразковою кровотечею без ендоскопічних стигмат високого ризику, прийом аспірину може бути відновлений негайно, оскільки РКД показали, що ні аспірин, ні клопідогрель не заважають загоєнню виразки при прийомі ІПП^{53, 55, 56}. Немає підтверджень високого рівня, які допомагають визначити терміни відновлення інгібіторів рецепторів тромбоцитів P2Y₁₂ (наприклад, клопідогрелью) після неварикозних ШКК. Проте, зважаючи на аналогічну антиагрегантну активність, доцільно застосувати аналогічну стратегію. Більше того, у літературі відсутні докази того, що допоможе вести пацієнтів, які отримують DAPT при неварикозних ШКК. Головним принципом збалансування між ризиком рецидиву кровотечі та ризику тромботичних випадків є тісна співпраця між гастроентерологами та кардіологами.

40. У пацієнтів, що отримують подвійну антитромбоцитарну терапію (DAPT), та які перенесли неварикозну ШКК, ESGE рекомендує застосування ІПП у складі комбінованої терапії (сильна рекомендація, помірня якість доказів).

Подвійна антитромбоцитарна терапія, що поєднує в собі низькодозований аспірин та інгібітором рецепторів тромбоцитів P2Y₁₂ (наприклад, клопідогрель), є наріжним каменем лікування пацієнтів з гострими коронарними синдромами та наступним розміщенням коронарного стента, але пов'язаний з підвищеним ризиком шлунково-кишкової кровотечі^{215 - 217}. Інгібітори протонної помпи суттєво знижують цей ризик, і їх застосування рекомендується у пацієнтів із ШКК в анамнезі^{218 - 220}. Фармакодинамічні дослідження показали, що спільне введення ІПП з клопідогрелем зменшує інгібіцію тромбоцитів, але клінічне значення цієї взаємодії широко обговорюється^{221 - 225}. Попередні мета-аналізи свідчать про те, що одночасне застосування клопідогрелью та ІПП може бути пов'язане з посиленням несприятливих серцево-судинних подій та інфаркту міокарда, але не впливає на летальність^{226, 227}. Проте наявність значної неоднорідності в дослідженнях вказує на те, що ці докази в кращому випадку є непослідовними, а в гіршому – потенційно упередженими або конфліктними. Нещодавній мета-аналіз, що включав субаналіз, обмежений РКД, що оцінювали взаємодію ІПП та клопідогрелью; субаналіз не показав суттєвих відмінностей між пацієнтами, які користувалися лише клопідогрелем, і пацієнтам, які отримували комбінацію клопідогрелью та ІПП (n = 11 770) для загальної летальності (ВШ 0,91, 95% ДІ 0,58 – 1,40, P = 0,66), гострого коронарного синдрому (ВШ 0,96, 95% ДІ 0,88 – 1,05; P = 0,35), інфаркту міокарда (ВШ 1,05, 95% ДІ 0,86 – 1,28; P = 0,65) та цереброваскулярної події (ВШ 1,47; 95% ДІ 0,660 – 3,25; P = 0,34)²²⁸. Частота виникнення ШКК була суттєво зменшена у групі пацієнтів, які отримували ІПП (ВШ 0,24, 95% ДІ 0,09 – 0,62; P = 0,003). Сучасні докази не підтверджують клінічно значиму взаємодію ІПП та клопідогрелью. (См. приложения e12 и e13)

Вставка 1.

Методи ендоскопічного гемостазу

Ін'єкційна терапія

Основним механізмом дії ін'єкційної терапії є локальна тампонада, що виникає внаслідок об'ємного ефекту. Розведений адреналін (1:10000 або 1:20000 на фізіологічному розчині, який вводять в об'ємі 0,5 – 2 мл у дно виразки та навколо неї) також може мати

вторинний ефект, який спричиняє місцеву вазоконстрикцію¹²⁶. Склерозуючі агенти, такі як абсолютний етанол, етаноламін та полідоканол, створюють гемостаз, викликаючи пряму травму тканин і тромбоз. Слід зазначити, що при застосуванні склерозуючого агента при неварикозних ШКК об'єм, що вводиться, повинен бути обмежений через ризик некрозу тканин, перфорації або панкреатиту. Іншим класом ін'єкційних агентів є тканинні клеї, включаючи тромбін, фібрин та ціаноакрилатні клеї, які використовуються для створення первинної пломби в ділянці кровотечі.

Ендоскопічна ін'єкція виконується за допомогою голки, що складається з зовнішньої оболонки та внутрішньої голкою (калібр 19 – 25). Ендоскопіст або асистент можуть приборати голку в оболонку для безпечного проходження через робочий канал ендоскопа. Коли катетер виходить з робочого каналу і розміщується біля місця кровотечі, голка виводиться з оболонки, і розчин вводять у підслизову оболонку, використовуючи шприц, приєднаний до ручки катетера¹²⁶.

Теплова терапія

Теплові прилади, що використовуються для лікування ШКК, розділяються на контактні та безконтактні способи. Контактні термічні пристрої включають в себе тепловий зонди, які генерують тепло безпосередньо і біполярні зонди, які генерують тепло опосередковано шляхом проходження електричного струму через тканину. Безконтактні теплові пристрої включають аргоноплазмову коагуляцію (АПК). Тепло, вироблене з цих приладів, призводить до набряку, коагуляції тканинних білків, скорочення судин та непрямої активації коагуляційного каскаду, що приводить до зупинки кровотечі^{126, 127}. Контактні теплові зонди використовують місцеву тампонаду (механічний тиск наконечника зонду безпосередньо на ділянку кровотечі) у поєднанні з теплом або електричним струмом для коагуляції кровоносних судин, процес, відомий як "коагуляція". Теплові зонди (доступні в розмірах 7 Fr і 10 Fr) складаються з порожнистого алюмінієвого циліндра з тефлоновим покриттям із внутрішньою нагрівальною котушкою, що поєднується з термопарою на кінці зонда, для підтримання постійного виходу енергії (вимірюється в джоулах, зазвичай 15 – 30 Джоулів теплової енергії). Ендоскопіст активізує педалью тепловий зонд і забезпечує водну ірригацію. Мультиполярні / біполярні контактні зонди (розміри 7 Fr і 10 Fr) забезпечують теплову енергію шляхом замикання електричного локального контуру (без необхідності заземлення) між двома електродами на кінчику зонда, оскільки струм протікає через невисушену тканину. Оскільки тканини висушиваються, відбувається зменшення електропровідності, обмеження максимальної температури, глибини і площі травми тканин. Управляючи ногою педаль, ендоскопіст контролює доставку енергії¹²⁷. Стандартні налаштування при використанні для досягнення гемостазу при кровотечі з пептичної виразки становлять 15 – 20 Вт, застосовується протягом 8 – 10 секунд⁹⁶.

АПК є безконтактним тепловим методом, що використовує височастотний монополярний змінний струм, який проводиться до тканини-мішені через потік іонізованого газу без механічного контакту, що приводить до коагуляції поверхневої тканини¹²⁸. Оскільки поверхня тканини втрачає свою електропровідність, потік плазми аргону зміщується в сусідню незмінену (провідну) тканину, що знову обмежує глибину пошкодження тканин¹²⁶. Якщо катетер АПК не знаходиться біля тканини-мішені, то запалення газу не відбувається, а відбувається лише надходження інертного аргону (швидкість потоку 0,5 – 0,7 л / хв). Глибина коагуляції залежить від установки потужності генератора, тривалості застосування та відстані від кінчика зонда до тканини (оптимальна відстань 2 – 8 мм)^{129,130}.

Механічна терапія

Ендоскопічна механічна терапія включає в себе кліпси (ті, що проводяться через ендоскоп, або одягаються поверх нього) та пристрої для лігування. Ендоскопічні кліпси встановлюються безпосередньо на ділянку кровотечі і, як правило, зникають протягом від декількох днів до тижнів після розміщення¹³¹. Гемостаз досягається шляхом механічного стиснення місця кровотечі.

Кліпси доступні в різній довжині та ширині відкриття. Катетер доставки складається з металевого кабелю в оболонці, що входить в катетер з тefлону. Після введення катетера через робочий канал ендоскопа, кліпса виводиться з оболонки, розташовується над цільовою зоною і відкриваються. Механізм повороту на ручці доступний на деяких комерційно доступних кліпсах, дозволяє ендоскопісту змінювати орієнтацію кліпси над місцем кровотечі. Щелепи кліпси притискають до тканини і закривають за допомогою ручки пристрою. Деякі кліпси можуть бути відкриті, закриті та переміщені, тоді як іншими не можна маніпулювати після кліпування. Деякі кліпси забезпечуються багаторазовим встановленням, значно зменшуючи витрати. Подібним чином, деякі кліпси автоматично освободжаються при встановленні, тоді як інші вимагають переміщення ручки, щоб вивести розгорнуту кліпсу із катетера¹³¹.

Пристрій для кліпування поверх ендоскопа, включає ковпачок для аплікації, нітінолову кліпсу та ручне колесо^{132,133}. Ковпачок для аплікації із закріпленою нітіноловою кліпсою кріпиться до наконечника ендоскопа таким самим способом, як пристрій лігування варикозних вен. Ковпачки доступні в трьох розмірах для розміщення на ендоскопи різних діаметрів: 11мм, 12мм і 14мм. Ковпачки також доступні у двох довжинах (3 мм та 6 мм), для варіабельності в кількості захоплених тканин. Кліпси складаються з трьох різних форм зубів: округлі, загострені та довгі. Кліпси із закругленими зубами використовуються там, де мета – стиснення тканини для досягнення гемостазу. Ковпачок для аплікації має різьбу, що з'єднується із кріпленням, яке витягується ретроградно через робочий канал ендоскопа та фіксується на ручному колесі, встановленому на порту робочого каналу ендоскопа. Кліпса випускається шляхом повороту ручного колеса, подібно до пристрої для лігування варикозних судин¹³⁴.

Пристрої для ендоскопічного лігування, часто використовуються при варикозних кровотечах із вен стравоходу, також повідомляється про лікування неварикозних ШКК (наприклад, при ураженні Дьєслафуа) та заключається в накладенні еластичного кільця на тканини для отримання механічного стиснення та тампонади.

Аплікаційна терапія

Місцеві гемостатичні спреї були використані при гострих неварикозних ШКК із перспективними результатами, але поки що у обмеженої кількості пацієнтів і без будь-яких порівняльних даних із стандартною ендоскопічною гемостатичною терапією^{135,136}. Переваги безконтактної ендоскопічної терапії включають в себе легкість використання, відсутність необхідності точного націлювання на ураження, доступ до уражень у складних місцях та можливість обробки великої площі поверхні.

Місцеві гемостатичні спреї включають TC-325 (Nemospray, Cook Medical Inc, Уінстон-Салем, штат Північна Кароліна, США), який є запатентованим, неорганічним, поглинаючим порошком, який швидко концентрує фактори згортання на ділянці кровотечі, утворюючи згортку. Nemospray поставляється в ручному пристрої, що складається із каністри з високим тиском CO₂, катетером для доставки та резервуаром для порошкового картриджа. Порошок доставляється при натисканні кнопки на 1 – 2 секунди, доки не досягнеться гемостаз. Максимальна кількість TC-325, яку можна безпечно вводити під час одного сеансу лікування, ще не встановлена^{135, 136}. Порошок, як правило, природно усувається 3 дні.

У деяких країнах Nemospray отримав регуляторний дозвіл. Додаткові місцеві гемостатичні спреї включають EndoClot та Ankaferd Blood Stopper^{135,136}. EndoClot (EndoClot

Plus Inc, Санта-Клара, Каліфорнія, США) – це сполука, одержана з крохмалю, яка швидко поглинає воду з сироватки та концентрує тромбоцити, еритроцити та коагуляційні білки в місці кровотечі для прискорення згортаючого каскаду. Гемостатичні спреї, отримані з рослинних продуктів / екстрактів, також були оцінені. Клінічний досвід застосування цих агентів для ендоскопічного гемостазу в даний час обмежений використанням Ankaferd Blood Stopper (Ankaferd Health Products Ltd, Стамбул, Туреччина). Цей топічний агент сприяє формуванню білкової сітки, яка діє як якор для агрегації еритроцитів без істотної зміни факторів згортання крові або тромбоцитів, і доставляється на місце кровотечі через ендоскопічний катетер. Частинки згодом очищаються із місця кровотечі протягом від декількох годин до днів. Загальна ефективність цих топічних агентів невідома при струменевій артеріальній кровотечі, і може бути обмежена через швидкий ефект “змивання” гемостатичного агента потоком крові.

Література

- 1 van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 209–224
- 2 Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60: 1327–1335
- 3 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926
- 4 Dumonceau JM, Hassan C, Riphaus A et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline development policy. *Endoscopy* 2012; 44: 626–629
- 5 Baradari R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 619–622
- 6 Kwan I, Bunn F, Chimock P et al. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD002245
- 7 Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013; 17: R76
- 8 Roberts I, Alderson P, Bunn F et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000567
- 9 Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901 – 1911
- 10 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: 2667–2674
- 11 Restellini S, Kherad O, Jairath V et al. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 316–322
- 12 Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21
- 13 Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ et al. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United Kingdom. *Transfusion* 2013; 53: 1069–1076
- 14 Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A et al. Systematic review: the presenting international normalized ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 33: 1010–1018
- 15 Karam O, Tucci M, Combescure C et al. Plasma transfusion strategies for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD010654
- 16 Razzaghi A, Barkun AN. Platelet transfusion threshold in patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 482–486
- 17 Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316–321

- 18 Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318–1321
- 19 de Groot NL, Bosman JH, Siersema PD et al. Prediction scores in gastrointestinal bleeding: a systematic review and quantitative appraisal. *Endoscopy* 2012; 44: 731–739
- 20 Lee JG, Turnipseed S, Romano PS et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 755–761
- 21 Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G et al. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 1–5
- 22 Brullet E, Campo R, Calvet X et al. 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
- 23 Longstreth GF, Feitelberg SP. Outpatient care of selected patients with acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1995; 345: 108–111
- 24 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: 219–222
- 25 Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. national audit of acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1996; 347: 1138–1140
- 26 Lai KC, Hui WM, Wong BC et al. 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
- 27 Cebollero-Santamaria F, Smith J, Gao S et al. Selective outpatient management of upper gastrointestinal bleeding in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1242–1247
- 28 Gralnek IM, Dulai GS. Incremental value of upper endoscopy for triage of patients with acute non-variceal upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 9–14
- 29 Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A et al. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 419–423
- 30 Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e152S–184S DOI 10.1378/chest.11–2295
- 31 Irwin ST, Ferguson R, Weilert F et al. Supratherapeutic anticoagulation at presentation is associated with reduced mortality in nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Endosc Int Open* 2014; 2: E148 – E152 DOI 10.1055/s-0034–1377287 [Epub 2014 Jul 10]
- 32 Tran HA, Chunilal SD, Harper PL et al. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust* 2013; 198: 198–199
- 33 Choudhri CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal hemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994; 35: 464–466
- 34 Radaelli F, Paggi S, Terruzzi V et al. Management of warfarin-associated coagulopathy in patients with acute gastrointestinal bleeding: a cross-sectional physician survey of current practice. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 444–447
- 35 Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 657–665
- 36 Baron TH, Kamath PS, McBane RD. New anticoagulant and antiplatelet agents: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 187–195
- 37 Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008; 83: 137–143

- 38 Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs. fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 660–664
- 39 Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 429–438
- 40 Hickey M, Gatién M, Taljaard M et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation* 2013; 128: 360–364
- 41 Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124: 2450–2458
- 42 Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145: 105–112
- 43 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962
- 44 Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446–451
- 45 Ansell JE, Bakhu SH, Lauicht BE et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141–2142
- 46 Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520
- 47 Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 676–683
- 48 Desai J, Kolb JM, Weitz JJ et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110: 205–212
- 49 Makris M, Van Veen JJ, Tait CR et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013; 160: 35–46
- 50 Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35: 391–398
- 51 Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Clev Clin J Med* 2013; 80: 449–451
- 52 Boustiere C, Veitch A, Vanbiervliet G et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 445–461
- 53 Sung JY, Lau JYW, Ching JYL et al. Continuation of low dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1–9
- 54 Derogar M, Sandblom G, Lundell L et al. Discontinuation of low dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 38–42
- 55 Liu C-P, Chen W-C, Lai K-H et al. Esomeprazole alone compared with esomeprazole plus aspirin for the treatment of aspirin-related peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1022–1029
- 56 Ng FH, Wong BCY, Wong SY et al. 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: 359–365
- 57 Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD005415

- 58 Sabah ALS, Barkun AN, Herba K et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 418–425
- 59 Tsoi KKF, Lau JYW, Sung JYJ. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1056–1063
- 60 Shakur H, Roberts I. CRASH-2 trial collaborators. et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23–32
- 61 Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD006640
- 62 Raptis S, Dollinger HC, von Berger L et al. Effects of somatostatin on gastric secretion and gastrin release in man. *Digestion* 1975; 13: 15–26
- 63 Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D et al. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut* 2010; 59: 1022–1029
- 64 Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N et al. An evaluation of endoscopic indications and findings related to non-variceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 422–429
- 65 Barkun AN, Bardou M, Martel M et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1138–1145
- 66 Szary NM, Gupta R, Choudhary A et al. Erythromycin prior to endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 920–924
- 67 Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 166–171
- 68 Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 205–210
- 69 Winstead NS, Wilcox CM. Erythromycin prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1371–1377
- 70 Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T et al. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? *JAMA* 2012; 307: 1072–1079
- 71 Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 172–178
- 72 Paterson D, Vicaut E, Debuc E et al. Erythromycin infusion or gastric lavage for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011; 57: 582–589
- 73 Huang ES, Karsan S, Kanwal F et al. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 971–980
- 74 Singer AJ, Richman PB, Kowalska A et al. Comparison of patient and practitioner assessments of pain from commonly performed emergency department procedures. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 652–658
- 75 Koch DG, Arguedas MR, Fallon MB. Risk of aspiration pneumonia in suspected variceal hemorrhage: the value of prophylactic endotracheal intubation prior to endoscopy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2225–2228
- 76 Rehman A, Iscimen R, Yilmaz M et al. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients undergoing endoscopy for upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 55–59
- 77 Rudolph SJ, Landsverk BK, Freeman ML. Endotracheal intubation for airway protection during endoscopy for severe upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 58–61
- 78 Kanwal F, Barkun A, Gralnek IM et al. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1710–1718
- 79 Lanis A, Aabakken L, Fonseca J et al. Variability in the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe: an observational study. *Adv Ther* 2012; 29: 1026–1036

- 80 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: 1393–1404
- 81 Tsoi KKF, Ma TKW, Sung JY. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 463–469
- 82 Wysocki JD, Srivastav S, Winstead NS. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 30–36
- 83 Lin HJ, Wang K, Perng CL et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 267–271
- 84 Lim L, Ho K, Chan Y et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 300–306
- 85 Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB et al. Urgent vs. elective endoscopy for acute, non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 1–8
- 86 Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009; 373: 42–47
- 87 McLaughlin C, Vine L, Chapman L et al. The management of low-risk primary upper gastrointestinal haemorrhage in the community. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 288–293
- 88 Girardin M, Bertolini D, Ditisheim S et al. Use of Glasgow-Blatchford bleeding score reduces hospital stay duration and costs for patients with low-risk upper GI bleeding. *Endosc Int Open* 2014; 2: E74–E79 DOI 10.1055/s-0034-1365542 Epub 2014 May 7
- 89 Laursen SB, Dalton HR, Murray IA et al. Performance of new thresholds of the Glasgow Blatchford score in managing patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 115–121
- 90 Rubin M, Hussain SA, Shalomov A et al. Live view video capsule endoscopy enables risk stratification of patients with acute upper GI bleeding in the emergency room: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 786–791
- 91 Chandran S, Testro A, Urquhart P et al. Risk stratification of upper GI bleeding with an esophageal capsule. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 891–898
- 92 Gralnek IM, Ching JYL, Maza I et al. Capsule endoscopy in acute upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2013; 45: 12–19
- 93 Meltzer AC, Ali MA, Kresiberg RB et al. Video capsule endoscopy in the emergency department: a prospective study of acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Ann Emerg Med* 2013; 61: 438–443
- 94 Meltzer AC, Pinchbeck C, Burnett S et al. Emergency physicians accurately interpret video capsule endoscopy findings in suspected upper gastrointestinal hemorrhage: a video survey. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 711–715
- 95 Meltzer AC, Ward MJ, Gralnek IM et al. The cost-effectiveness analysis of video capsule endoscopy compared to other strategies to manage acute upper gastrointestinal hemorrhage in the ED. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 823–832
- 96 Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DD. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394–397
- 97 Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 359: 928–937
- 98 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101–113
- 99 Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 345–360
- 100 Chung IK, Kim EJ, Lee MS et al. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001; 33: 969–975
- 101 Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M et al. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy* 2002; 34: 778–786

- 102 Zaragoza AM, Tenías JM, Llorente MJ et al. Prognostic factors in gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer: construction of a predictive model. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 786–790
- 103 Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM et al. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2625–2632
- 104 Marmo R, Del Piano M, Rofondano G et al. Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 263–272
- 105 Bratic A, Puljiz Z, Ljubicic N et al. Predictive factors of rebleeding and mortality following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 112–117
- 106 Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 50: 455–464
- 107 de Groot NL, van Oijen MG, Kessels OK et al. Reassessment of the predictive value of the Forrest classification for peptic ulcer rebleeding and mortality: can classification be simplified? *Endoscopy* 2014; 46: 46–52
- 108 Lau JY, Sung JJ, Chan AC et al. Stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: an interobserver agreement study among international experts. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 33–36
- 109 Mondardini A, Barletti C, Rocca G et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding and Forrest's classification: diagnostic agreement between endoscopists from the same area. *Endoscopy* 1998; 30: 508–512
- 110 Lin HJ, Perng CL, Lee FY et al. Clinical courses and predictors for rebleeding in patients with peptic ulcers and non-bleeding visible vessels: a prospective study. *Gut* 1994; 35: 1389–1393
- 111 Cheng CL, Lin CH, Kuo CJ et al. Predictors of rebleeding and mortality in patients with high-risk bleeding peptic ulcers. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2577–2583
- 112 Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 33–47
- 113 Sung J, Chan F, Lau J 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: 237–243
- 114 Andriulli A, Annese V, Caruso N et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 207–219
- 115 Lin JH, Wang K, Perng CL et al. Natural history of bleeding peptic ulcers with a tightly adherent blood clot: a prospective observation. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 470–473
- 116 Jensen DM, Koyas TO, Jutabha R et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002; 123: 407–413
- 117 Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE 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
- 118 Kahi CJ, Jensen DM, Sung JY et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 855–862
- 119 Wong RC, Chak A, Kobayashi K et al. Role of Doppler US in acute peptic ulcer hemorrhage: can it predict failure of endoscopic therapy? *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 315–321
- 120 Kohler B, Maier M, Benz C et al. Acute ulcer bleeding. A prospective randomized trial to compare Doppler and Forrest classifications in endoscopic diagnosis and therapy. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1370–1374
- 121 Fullarton GM, Murray WR. Prediction of rebleeding in peptic ulcers by visual stigmata and endoscopic Doppler ultrasound criteria. *Endoscopy* 1990; 22: 68–71
- 122 Kohler B, Riemann JF. Endoscopic injection therapy of Forrest II and III gastroduodenal ulcers guided by endoscopic Doppler ultrasound. *Endoscopy* 1993; 25: 219–223

- 123 van Leerdam ME, Rauws EA, Geraedts AA et al. The role of endoscopic Doppler US in patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 677–684
- 124 Chen VK, Wong RC. Endoscopic doppler ultrasound versus endoscopic stigmata-directed management of acute peptic ulcer hemorrhage: a multimodel cost analysis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 149–160
- 125 Cipolletta L, Bianco MA, Salerno R et al. Improved characterization of visible vessels in bleeding ulcers by using magnification endoscopy: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 413–418
- 126 Barkun AN, Martel M, Toubouti Y et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of metaanalyses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 786–799
- 127 ASGE Technology Committee. Conway JD, Adler DG et al. Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 987–996
- 128 Laine L. Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. Bipolar/multipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S38–S41
- 129 Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ et al. The argon plasma coagulator. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 807–810
- 130 Watson JP, Bennett MK, Griffin SM et al. The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosa. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 342–345
- 131 Raju GS, Gajula L. Endoclips for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 267–279
- 132 Chuttani R, Barkun A, Carpenter S et al. Endoscopic clip application devices. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 746–750
- 133 Kirschniak A, Kratt T, Stüker D et al. A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 162–167
- 134 Kirschniak A, Subotova N, Zieker D et al. The over-the-scope clip (OTSC) for the treatment of gastrointestinal bleeding, perforations, and fistulas. *Surg Endosc* 2011; 25: 2901–2905
- 135 Gottlieb KT, Banerjee S, Barth BA. ASGE Technology Committee. et al. Endoscopic closure devices. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 244–251
- 136 Barkun AN, Moosavi S, Martel M. Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 692–700
- 137 Sung JJ, Tsai KK, Lai LH et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007; 56: 1364–1373
- 138 Calvet X, Vergara M, Brullet E et al. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004; 126: 441–450
- 139 Marmo R, Rotondano G, Piscopo R et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 279–289
- 140 Vergara M, Bennett C, Calvet X et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD005584
- 141 Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T et al. Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1132–1138
- 142 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: 339–351
- 143 Arima S, Sakata Y, Ogata S et al. Evaluation of hemostasis with soft coagulation using endoscopic hemostatic forceps in comparison with

metallic hemoclips for bleeding gastric ulcers: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 2010; 45: 501–505

144 Kataoka M, Kawai T, Hayama Y et al. Comparison of hemostasis using bipolar hemostatic forceps with hemostasis by endoscopic hemoclippping for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a prospective non-randomized trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 3035–3038

145 Sung JJ, Chan FK, Chen M et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011; 60: 1170–1177

146 Wong Kee Song LM, Banerjee S, Barth BA et al. Emerging technologies for endoscopic hemostasis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 933–937

147 Manta R, Galloro G, Mangiavillano B et al. Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. *Surg Endosc* 2013; 27: 3162–3164

148 Giday SA, Kim Y, Krishnamurty DM et al. Long-term randomized controlled trial of a novel nanopowder hemostatic agent (TC-325) for control of severe arterial upper gastrointestinal bleeding in a porcine model. *Endoscopy* 2011; 43: 296–299

149 Chen YL, Barkun AN, Soulellis C et al. Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1278–1281

150 Leblanc S, Vienne A, Dhooge M et al. Early experience with a novel hemostatic powder used to treat upper GI bleeding related to malignancies or after therapeutic interventions. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 1690–1695

151 Holster IL, Kuipers EJ, Tjwa ET. Hemospray in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage in patients on antithrombotic therapy. *Endoscopy* 2013; 45: 63–66

152 Yau AH, Ou G, Galorport C et al. Safety and efficacy of Hemospray in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 72–76

153 Sung JJ, Luo D, Wu JC et al. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 291–295

154 Smith LA, Stanley AJ, Bergman JJ et al. Hemospray application in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: results of the survey to evaluate the application of hemospray in the luminal tract. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 89–92

155 Barkun A, Sabbah S, Enns R et al. 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: 1238–1246

156 Nahon S, Nouel O, Hagege H et al. Favorable prognosis of upper gastrointestinal bleeding in 1041 older patients: results of a prospective multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 886–892

157 Loperfido S, Baldo V, Piovesana E et al. Changing trends in acute upper- GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 212–224

158 Guntipalli P, Chason R, Elliott A et al. Upper gastrointestinal bleeding caused by severe esophagitis: a unique clinical syndrome. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2997–3003

159 Wang WH, Huang JQ, Zheng GF et al. Head-to-head comparison of H₂- receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4067 – 4077

160 Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1452 – 1458

161 Ljubičić N, Budimir I, Pavić T et al. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory–Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 458–464

- 162 Bharucha AE, Gostout CJ, Balm RK. Clinical and endoscopic risk factors in the Mallory-Weiss syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 805 – 808
- 163 Kortas DY, Haas LS, Simpson WG et al. Mallory-Weiss tear: predisposing factors and predictors of a complicated course. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2863 – 2865
- 164 Chung IK, Kim EJ, Hwang KY et al. Evaluation of endoscopic hemostasis in upper gastrointestinal bleeding related to Mallory-Weiss syndrome. *Endoscopy* 2002; 34: 474–479
- 165 Kim JW, Kim HS, Byun JW et al. Predictive factors of recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 447 – 454
- 166 Fujisawa N, Inamori M, Sekino Y et al. Risk factors for mortality in patients with Mallory-Weiss syndrome. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 417 – 420
- 167 Huang SP, Wang HP, Lee YC et al. Endoscopic hemoclip placement and epinephrine injection for Mallory-Weiss syndrome with active bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 842–846
- 168 Park CH, Min SW, Sohn YH et al. A prospective, randomized trial of endoscopic band ligation vs. epinephrine injection for actively bleeding Mallory-Weiss syndrome. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 22–27
- 169 Cho YS, Chae HS, Kim HK et al. Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory-Weiss syndrome and active bleeding. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2080– 2084
- 170 Leclaire S, Antonietti M, Iwanicki-Caron I et al. Endoscopic band ligation could decrease recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome as compared to haemostasis by hemoclips plus epinephrine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 399–405
- 171 Lara LF, Sreenarasimhaiah J, Tang SJ et al. Dieulafoy lesions of the GI tract: localization and therapeutic outcomes. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3436–3441
- 172 Chung IK, Kim EJ, Lee MS et al. Bleeding Dieulafoy's lesions and the choice of endoscopic method: comparing the hemostatic efficacy of mechanical and injection methods. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 721–724
- 173 Kasapidis P, Georgopoulos P, Delis V et al. Endoscopic management and long-term follow-up of Dieulafoy's lesions in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 527–531
- 174 Cheng CL, Liu NJ, Lee CS et al. Endoscopic management of Dieulafoy lesions in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1139–1144
- 175 Park CH, Sohn YH, Lee WS et al. The usefulness of endoscopic hemoclipping for bleeding Dieulafoy lesions. *Endoscopy* 2003; 35: 388– 392
- 176 Katsinelos P, Paroutoglou G, Mimidis K et al. Endoscopic treatment and follow-up of gastrointestinal Dieulafoy's lesions. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6022–6026
- 177 Iacopini F, Petruzzello L, Marchese M et al. Hemostasis of Dieulafoy's lesions by argon plasma coagulation (with video). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 20–26
- 178 Alis H, Oner OZ, Kalayci MU et al. Is endoscopic band ligation superior to injection therapy for Dieulafoy lesion? *Surg Endosc* 2009; 23: 1465–1469
- 179 Sone Y, Kumada T, Toyoda H et al. Endoscopic management and follow up of Dieulafoy's lesion in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2005; 37: 449–453
- 180 Lim W, Kim TO, Park SB et al. Endoscopic treatment of Dieulafoy lesions and risk factors for rebleeding. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 318–322
- 181 Durham JD, Kumpe DA, Rothbarth LJ et al. Dieulafoy disease: arteriographic findings and treatment. *Radiology* 1990; 174: 937–941
- 182 Alshumrani G, Almuaikeel M. Angiographic findings and endovascular embolization in Dieulafoy disease: a case report and literature review. *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 151–154
- 183 Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 474–483
- 184 Swanson E, Mahgoub A, MacDonald R et al. Medical and endoscopic therapies for angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 571–582

- 185 Heller SJ, Tokar JL, Nguyen MT et al. Management of bleeding GI tumors. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 817–824
- 186 Sheibani S, Kim JJ, Chen B et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 144–150
- 187 Kim YI, Choi J, Cho SJ et al. Outcome of endoscopic therapy for cancer bleeding in patients with unresectable gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1489–1495
- 188 Koh KH, Kim K, Kwon DH et al. The successful endoscopic hemostasis factors in bleeding from advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2013; 16: 397–403
- 189 Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002094
- 190 Leontiadis G, Martin J, Sharma V et al. P1942 Proton pump inhibitor (PPI) treatment for peptic ulcer (PU) bleeding: an updated Cochrane meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) [abstract]. *Gastroenterology* 2009; DOI [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(09\)62789-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(09)62789-X)
- 191 Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1755–1762
- 192 Javid G, Zargar SA, U-Saif R et al. Comparison of p. o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1236–1243
- 193 Sung JJ, Suen BY, Wu JC et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1005–1010
- 194 Lau JYW, Sung JJY, Lam YH et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcer. *N Engl J Med* 1999; 340: 751–756
- 195 Wong TCF, Wong TT, Chiu PWY et al. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 900–908
- 196 Kyaw M, Tse Y, Ang D et al. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endos Int Open* 2014; 2: E6–E14
- 197 Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL et al. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 93–104
- 198 Sulz M, Frei R, Meyenberger C et al. Routine use of Hemospray for gastrointestinal bleeding: prospective two-center experience in Switzerland. *Endoscopy* 2014; 46: 619–624
- 199 El Ouali S, Barkun AN, Wyse J et al. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 283–292
- 200 Imperiale TF, Kong N. Second look endoscopy for bleeding peptic ulcer disease: a decision and cost-effectiveness analysis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: e71–e75
- 201 Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1202–1207
- 202 Sbrozzi-Vanni A, Zullo A, Di Giulio E et al. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: an Italian endoscopic survey. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 773–776
- 203 Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F et al. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. anti-secretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 617–629
- 204 Gisbert JP, Calvet X, Cosme A et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of Helicobacter pylori infection following an episode of peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1197–1204

- 205 Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 848–863
- 206 Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D et al. Has H. pylori prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 398–405
- 207 Witt DM, Delate T, Garcia DA et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1484–1491
- 208 Lee JK, Kang HW, Kim SG et al. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 64–68
- 209 Qureshi W, Mittal C, Patsias I et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 662–668
- 210 Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative management of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: Suppl e326S–e350S
- 211 Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004; 62: 1187–1189
- 212 Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P 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: 2667–2674
- 213 Garcia-Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Martin-Merino E et al. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case– control study in UK primary care. *BMJ* 2011; 343: d4094 DOI:10.1136/bmj.d4094
- 214 Cea Soriano L, Bueno H, Lanás A et al. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low dose acetylsalicylic acid discontinuation. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1298–1304
- 215 King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172–209
- 216 Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 179–347
- 217 Garcia-Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011; 123: 1108–1115
- 218 Lanás A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Effect of anti-secretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 507–515
- 219 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. 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: 1894–1909
- 220 Kwok CS, Nijar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2011; 34: 47–57
- 221 Gilard M, Arnaud B, Cornily JC 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: 256–260

- 222 Cuisset T, Frere C, Quilici J et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose: the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1149–1153
- 223 Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148–145
- 224 O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM 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: 989–997
- 225 Chen J, Chen SY, Lian JJ et al. Pharmacodynamic impacts of proton pump inhibitors on the efficacy of clopidogrel in vivo – a systematic review. *Clin Cardiol* 2013; 36: 184–189
- 226 Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 810–823
- 227 Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624–2641
- 228 Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated metaanalysis. *Open Heart* 2015; 2: e000248 DOI 10.1136/openhrt-2015 – 000248

