Клиническое руководство АКГ: Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и язвы

Мы провели систематические обзоры, посвященные заранее определенным клиническим вопросам, чтобы разработать рекомендации с использованием подхода GRADE в отношении ведения пациентов с открытыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Мы предлагаем проводить оценку риска в отделении неотложной помощи для выявления пациентов с очень низким риском (например, оценка по шкале Глазго-Блэтчфорда=0-1), которые могут быть выписаны с амбулаторным наблюдением. Для пациентов, госпитализированных с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, мы предлагаем переливание эритроцитов при пороговом уровне 7 г/дл. Перед эндоскопией рекомендуется инфузия эритромицина, а эндоскопию рекомендуется провести в течение 24 часов после поступления. Эндоскопическая терапия рекомендуется для язв с активным извержением или сочащимся содержимым и для некровоточащих видимых сосудов. Рекомендуется эндоскопическая терапия с использованием биполярной электрокоагуляции, зонда-нагревателя и инъекции абсолютного этанола, а также с низким или очень низким качеством доказательств - клипсы, аргоноплазменная коагуляция и мягкая монополярная электрокоагуляция; для активно кровоточащих язв предлагается гемостатический порошковый спрей ТС-325, а для рецидивирующих язвенных кровотечений после предыдущего успешного гемостаза - клипсы через прицел. После эндоскопического гемостаза рекомендуется постоянная или периодическая терапия высокими дозами ингибитора протонной помпы в течение 3 дней, а затем пероральный прием ингибитора протонной помпы дважды в день в течение первых 2 недель терапии после эндоскопии. При рецидиве кровотечения рекомендуется повторная эндоскопия, а если эндоскопическая терапия не помогает, предлагается транскатетерная эмболизация.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ сопровождает эту статью на сайте http://links.lww.com/AJG/B962.

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечное кровотечение является наиболее распространенным диагнозом ЖКТ, требующим госпитализации в США, и составляет более полумиллиона госпитализаций в год (1,2). Кровотечение из верхних отделов ЖКТ - это кровотечение из участков пищевода, желудка или ДПК. Почти 80% пациентов, обращающихся в отделения неотложной помощи по поводу УГИБ, поступают в больницу с этим основным диагнозом (2). В данном документе рассматриваются пациенты с проявлениями явной УГИБ, которые включают гематемезис (рвота красной кровью или кофейной гущей), мелену (черный, дегтеобразный стул) или гематохезию (выделение красного или бордового материала на ректум). Мы рассмотрим первоначальное ведение общей популяции пациентов с УГИБ до момента проведения эндоскопического исследования включительно. Мы ограничим наши рекомендации относительно эндоскопической терапии и постэндоскопического ведения пациентами с язвенным кровотечением - наиболее распространенной причиной УГИБ и диагнозом, по которому было проведено большинство контролируемых исследований (РКИ) терапии.

МЕТОДЫ

Члены комиссии при участии Комитета по практическим параметрам Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG) сформулировали клинически значимые вопросы, связанные с лечением острого эпизода УГИБ, и сформулировали каждый вопрос в формате РІСО (популяция, вмешательство, компаратор и результат). Формат РІСО включает популяцию, к которой относится вопрос и руководящее положение (например, пациенты с УГИБ), оцениваемое вмешательство или действие (например, ингибитор протонной помпы [ИПП]), компаратор, с которым сравнивается вмешательство (например, плацебо), и интересующий результат (результаты) (например, дальнейшее кровотечение). Для каждого РІСО был проведен систематический поиск англоязычной литературы в библиографических да- табазах (включая Embase, Ovid MEDLINE и ISI Web of Science) с момента создания базы данных по октябрь 2019 года. Любая цитата, определенная членом комиссии как потенциально релевантная после двойного независимого просмотра заголовков и рефератов, извлекалась в полном виде для рассмотрения комиссией. Искались РКИ и мета-анализы РКИ.

Таблица 1. Список руководящих положений с указанием силы рекомендаций и качества доказательств

Стратификация риска

1. Мы предлагаем, чтобы пациенты, поступающие в отделение неотложной помощи с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВЖК) и относящиеся к категории очень низкого риска, определяемого как оценка риска с 1 % ложноотрицательным показателем для исхода госпитального вмешательства или смерти (например, оценка по шкале Глазго-Блэтчфорда=0-1), выписывались с амбулаторным наблюдением, а не госпитализировались (условная рекомендация, доказательства очень низкого качества).

Переливание красных кровяных телец

2. Мы предлагаем ограничительную политику переливания эритроцитов с порогом переливания при гемоглобине 7 г/дл для пациентов с УГИБ (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

Медикаментозная терапия перед эндоскопией

Прокинетическая терапия эритромицином

3. Мы рекомендуем вводить эритромицин перед эндоскопией у пациентов с УГИБ (условная рекомендация, доказательства очень низкого качества).

Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП)

4. Мы не смогли выработать рекомендации в пользу или против предэндоскопической терапии ИПП для пациентов с УГИБ.

Эндоскопия при УГИБ

имитация эндоскопии

5. Мы рекомендуем, чтобы пациенты, поступившие в ста<mark>цион</mark>ар или находящиеся под наблюдением в больнице по поводу УГИБ, проходили эндоскопию в течение 24 часов после поступления (условная рекомендация, доказательства очень низкого качества).

Необходимость эндос<mark>к</mark>опи<mark>ческой гемос</mark>татическ<mark>ой тер</mark>апии при <mark>язвах</mark> с активным кровотечением или некровоточащими видимыми сосудами

6. Мы рекомендуем эндоскопическую терапию у пациентов с УГИБ, вызванным язвами с активным кровотечением, активным сочащимся кровотечением и некровоточащими видимыми сосудами (сильная рекомендация, доказательства умеренного качества).

Необходимость эндоскопической гемостатической терапии при язвах с прилипшим тромбом

7. Мы не смогли дать рекомендации в пользу или против эндоскопической терапии у пациентов с УГИБ изза язв со слипшимся сгустком, устойчивым к энергичному орошению.

Выбор эндоскопической гемостатической терапии при кровоточащих язвах

- 8. Мы рекомендуем эндоскопическую гемостатическую терапию с использованием биполярной электрокоагуляции, нагревательного зонда или инъекции абсолютного этанола для пациентов с УГИБ, вызванной язвами (сильная рекомендация, доказательства умеренного качества).
- 9. Мы предлагаем эндоскопическую гемостатическую терапию с использованием клипс, аргоноплазменной коагуляции или мягкой монополярной электрокоагуляции для пациентов с УГИБ, вызванной язвами (условная рекомендация, доказательства очень низкого или низкого качества).
- 10. Мы рекомендуем не использовать инъекции эпинефрина отдельно для пациентов с УГИБ из-за язв, а сочетать их с другим гемостатическим методом (сильная рекомендация, доказательства очень низкого или умеренного качества).
- 11. Мы предлагаем эндоскопическую гемостатическую терапию с использованием гемостатического порошкового спрея ТС-325 для пациентов с активно кровоточащими язвами (условная рекомендация, доказательства очень низкого качества).
- 12. В качестве гемостатической терапии для пациентов с рецидивирующим кровотечением из-за язв после предыдущего успешного эндоскопического гемостаза мы предлагаем использовать клипсы, накладываемые через прицел (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

Антисекреторная терапия после эндоскопической гемостатической терапии кровоточащих язв

- 13. Мы рекомендуем высокодозную терапию ИПП, применяемую постоянно или периодически в течение 3 дней после успешной эндоскопической гемостатической терапии кровоточащей язвы (сильная рекомендация, доказательства умеренного и высокого качества).
- 14. Мы рекомендуем пациентам высокого риска с УГИБ вследствие язв, которые получали эндоскопическую гемостатическую терапию с последующей краткосрочной терапией высокими дозами ИПП в стационаре, продолжать принимать ИПП дважды в день до 2 нед после индекса эндоскопии (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

Рецидив язвенного кровотечения после успешной эндоскопической гемостатической терапии

15. Мы рекомендуем пациентам с рецидивом кровотечения после эндоскопической терапии кровоточащей язвы пройти повторную эндоскопию и эндоскопическую терапию, а не хирургическое вмешательство или транскатетерную эмболизацию артерий (условная рекомендация, доказательства низкого качества для сравнения с хирургическим вмешательством, доказательства очень низкого качества для сравнения с транскатетерной эмболизацией артерий).

Неудача эндоскопической гемостатической терапии при кровоточащих язвах

16. Мы рекомендуем пациентам с кровоточащими язвами, у которых эндоскопическая терапия не дала результатов, в следующий раз проводить транскатетерную артериальную эмболизацию (условная рекомендация, доказательства очень низкого качества).

До октября 2019 года или в которых представлены только промежуточные результаты без последующей публикации в полном виде. Также учитывались релевантные исследования, полученные при изучении списков ссылок найденных рукописей или известные авторам. Критическим исходом было дальнейшее кровотечение, которое включает стойкое и рецидивирующее кровотечение. Дальнейшее кровотечение было рекомендовано в качестве первичной конечной точки для РКИ по УГИБ управления Междунар<mark>о</mark>дно<mark>й к</mark>онс<mark>ен</mark>сусной группой, поскольку предотвращение дальнейшего кровотечения является основной клинической целью для пациентов с УГИБ (3). Смертность была определена как важный результат, но не критический для принятия решений, поскольку смерть у пациентов с УГИБ встречается редко (2% в США (2)), а размеры выборки для большинства РКИ не основаны на оценке смертности.

Другие потенциальные исходы (например, продолжительность госпитализации и хирургического вмешательства) были предопределены для некоторых отдельных РІСО. Мета-анализы, проведенные для данного руководства (фиксированный эффект, если I2, 50%; случайные эффекты, если I²> 50%), а также расчеты отношения рисков (ОР) и абсолютной разницы рисков для отдельных исследований были выполнены с помощью программы RevMan версии 5.3 (Кокрановское сотрудничество, Копен- хаген, Дания).

Каждая рекомендация включает оценку силы рекомендации и качества доказательств на основе методологии GRADE (4,5), а также резюме доказательств с указанием основных данных и соображений, лежащих в основе рекомендации. Качество доказательств оценивается по 4

категориям. "Высокое" качество указывает на то, что мы уверены в том, что истинный эффект близок к оценке эффекта. "Умеренное" означает, что мы умеренно уверены в оценке эффекта: Истинный эффект, вероятно, близок к оценке эффекта, но, возможно, существенно отличается. "Низкий" означает, что наша уверенность в оценке эффекта ограничена, и истинный эффект может существенно отличаться. "Очень низкий" означает, что у нас очень мало уверенности в оценке эффекта, и истинный эффект, скорее всего, будет существенно отличаться. Степень доказательности каждого утверждения основана на критическом исходе, дальнейшем кровотечении, если не указано иное. Сила рекомендации отражает уровень уверенности в том, что желательные последствия того или иного действия перевешивают нежелательные последствия, и основывается на качестве доказательств эффективности, безопасности, ценностях и предпочтениях пациентов, доступности и использовании ресурсов. "Сильные" рекомендации начинаются со слов "мы рекомендуем" и даются, когда мы уверены, что желательные эффекты действия явно перевешивают нежелательные эффекты. Настоятельные рекомендации подразумевают, что большинство информированных пациентов выберут рекомендованное лечение, и врачи должны предоставить это вмешательство большинству пациентов. "Условные" рекомендации начинаются со слов "мы предлагаем" и указывают на то, что желательные и нежелательные эффекты действия тесно сбалансированы или существует значительная неуверенность в балансе. В этом случае выбор информированных пациентов будет варьироваться в зависимости от их ценностей и предпочтений, и многие из них не захотят вмешательства; выбор

информированных врачей также может быть различным, и они должны обеспечить учет ценностей и предпочтений своих пациентов при принятии решений о ведении. Каждый РІСО, за которым следует таблица доказательств, обобщающая доказательства и оценку качества доказательств соответствующих исследований по данному РІСО, представлен в Дополнительных материалах (см. Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/ B962).

Список руководящих принципов представлен в таблице 1.

РУКОВОДЯЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Стратификация риска

1. Мы предлагаем, чтобы пациенты, поступающие в отделение неотложной помощи с УГИБ и относящиеся к категории очень низкого риска, определяемого как оценка риска с 1 % ложноотрицательным показателем для исхода госпитального вмешательства или смерти (например, оценка по шкале Глазго-Блэтчфорда=0-1), выписывались с амбулаторным наблюдением, а не госпитализировались (условная рекомендация, доказательства очень низкого качества).

Резюме доказательств. Цель выявления пациентов с очень низким риском заключается в том, чтобы позволить подгруппе пациентов безопасно выписываться из стационара

Таблица 2. Оценка по шкале Глазго-Блэтчфорда			
Факторы риска при	Шкала факторов		
поступлении			
Азот мочевины крови (м	г/дл)		
от 18,2 до ,22,4	2		
от 22,4 до ,28,0	3		
28.0 до ,70.0	4		
>70	6		
Гемоглобин (г/дл)			
12,0 - ,13,0 (мужчины);	1		
10,0 - ,12,0 1			
(женщины)			
от 10,0 до ,12,0	3		
(мужчины)			
менее 10.0	6		
Систолическое артериальное давление (мм рт.			
ст.)			
100-109	1		
90-99	2		
<90	3		
Частота сердечных сокращений (ударов в			
минуту)			
Более 100	1		
Мелена	1		

Синкопе	2
Печеночная	2
недостаточность	
Сердечная	2
недостаточность	

Печеночная недостаточность и сердечная недостаточность не были определены в первоначальном отчете об оценке по шкале Глазго-Блэтчфорда. В одном из последних исследований печеночная недостаточность определялась как известное в анамнезе или клиническое и лабораторное подтверждение хронического или острого заболевания печени, а сердечная недостаточность - как известное в анамнезе или клиническое и эхокардиографическое подтверждение сердечной недостаточности (6).

в отделение неотложной помощи с последующим амбулаторным наблюдением, тем самым снижая затраты, при этом вероятность того, что пациенты подвергнутся риску плохого исхода, который требует или мог быть предотвращен при лечении в стационаре, практически отсутствует. Таким образом, основная польза от этой рекомендации - экономическая, поскольку сокращается количество госпитализаций.

Составные результаты обычно используются в исследованиях по оценке риска (6-10). Мы полагались в основном на составные исходы, определенные в проанализированных нами исследованиях, считая их более предпочтительными, чем отдельные исходы дальнейшего кровотечения или смертности, для выявления пациентов с очень низким риском. Сводный результат в 4 отдельных исследованиях, которые мы оценивали, включал внутрибольничные вмешательства в связи с кровотечением (переливание крови и гемостатическая терапия) и смерть (6-8,10), в то время как систематический обзор других исследований традиционно включал повторное кровотечение, ведущее к реадмиссии, в свой сводный результат (9) (см. дополнительную таблицу 1.2, Supplementary Table 1.2, Supplementary Digital Content, http://links.lww.com/AJG/B962).

Достижение высокой чувствительности, которая сводит к минимуму ложноотрицательные результаты, является ключевым моментом при принятии решений относительно амбулаторного лечения. Ложноотрицательные результаты возникают, когда пациенты, которые потребуют вмешательства или умрут, неправильно классифицируются инструментом оценки риска как

не требующие вмешательства или умирающие. Это может привести к выписке пациента, который потребует вмешательства или умрет. Целью является отсутствие ложноотрицательных результатов (100% чувствительность), но поставщики и пациенты могут определить уровень уверенности, необходимый для того, чтобы чувствовать себя комфортно при выписке из отделения неотложной помощи.

Пациенты с показателем Глазго-Блэтчфорда (GBS, Таблица 2) имеют точечные оценки чувствительности 99%-100% с нижними границами 95% доверительного интервала (ДИ) 98% (7-9), хотя специфичность низкая с точечными оценками от 8% до 22% (см. Дополнительную таблицу 1.2, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962). У пациентов с GBS=0-1 точечная оценка чувствительности составляет 99%, а нижние границы 95% ДИ - 97%-98% (7,8); специфичность выше, точечная оценка колеблется от 27% до 40%. Два крупных многоцентровых исследования показали наличие GBS=0-1 у 19%-24% пациентов с УГИБ (6,7). Недавняя модель машинного обучения от Shung et al. (8) может быть настроена на чувствительность 99% (сопоставимую с GBS=0-1) или 100% (сопоставимую с GBS=0) при специфичности, которая выше, чем у GBS.

На рисунке 1 показан расчет чувствительности и специфичности для гипотетической когорты из 250 пациентов с УГИБ с использованием порога GBS 1 для выявления пациентов с очень низким риском. Чувствительность 99% означает, что на каждые 100 таких пациентов, которые потребуют вмешательства в стационаре или умрут, придется 1 ложноотрицательный случай - т.е. 1 пациент с GBS = 0-1 будет ошибочно отнесен к категории не требующих вмешательства или умирающих. Как уже упоминалось, при высокой чувствительности специфичность низкая. На рисунке 1 показано, что среди 150 пациентов, которые не потребуют вмешательства или умрут, только 50 правильно классифицированы по GBS=0-1 (специфичность 33%, частота ложноположительных результатов 67%). Таким образом, большинство пациентов, которые не потребуют вмешательства или умрут и, вероятно, не выиграют от госпитализации, не относятся к категории очень низкого риска. Улучшение специфичности при сохранении высокой чувствительности является ключевой целью при разработке новых моделей оценки

Группа экспертов рассмотрела вопрос о том, допустима ли чувствительность ниже 100%, и пришла к выводу, что стремление к

чувствительности 99% является разумным, поскольку большая специфичность при несколько меньшей чувствительности позволяет выписать большее число пациентов. Два инструмента стратификации риска, по-видимому, обеспечивают чувствительность 99% (с нижней границей 95% ДИ 97%-98%): GBS=0-1 и модель машинного обучения Shung (см. Дополнительную таблицу 1.2, Дополнительный цифровой контент, http:// links.lww.com/AJG/B962). Группа экспертов упомянула в рекомендации только GBS, поскольку GBS широко изучался в различных условиях, в то время как модель Shung в настоящее время была оценена только в одном случае. Важно отметить, что предложенный порог в 1% ложноотрицательных результатов (чувствительность 99%) для исхода госпитального вмешательства или смерти служит ориентиром для оценки прогностических моделей, разработанных в будущем. Предпочтения пациентов и врачей относительно определенности риска и желания амбулаторного или стационарного лечения должны играть важную роль в принятии решений относительно пороговых значений. Решения должны приниматься индивидуально с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний, надежности, социальной поддержки и доступности медицинской помощи после выписки. Хотя обсервационные исследования показывают, что GBS и модель машинного обучения выявляют пациентов с очень низким риском и высокой чувствительностью, доказательств того, что выписка таких пациентов из отделения неотложной помощи с амбулаторным ведением действительно может быть выполнена с минимальным риском или вообще без риска по сравнению с госпитализацией таких пациентов, недостаточно. Было выявлено только одно исследование, отвечающее критериям данного РІСО: исследование "до-после" (10) (см. дополнительную таблицу 1.1, дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962).

До внедрения правила, согласно которому пациенты с GBS = 0 не госпитализировались, если это не было необходимо по другим причинам, 0 из 105 пациентов с GBS = 0 потребовали госпитального вмешательства (переливание крови, эндоскопическое или хирургическое лечение) или умерли в течение 30 дней. После введения этого правила 0 из 84 пациентов с GBS = 0, которые не были госпитализированы, потребовали вмешательства в стационаре или умерли во время наблюдения (10). Кроме того, в ретроспективной серии случаев было отмечено, что после введения протокола, согласно которому пациенты с острым УГИБ и GBS = 0-1 выписывались из отделения

неотложной помощи с амбулаторным наблюдением при отсутствии других причин для госпитализации, 0 из 103 пациентов с GBS = 0-1, которые были выписаны, потребовали

стационарного вмешательства или умерли в течение 30 дней (11).

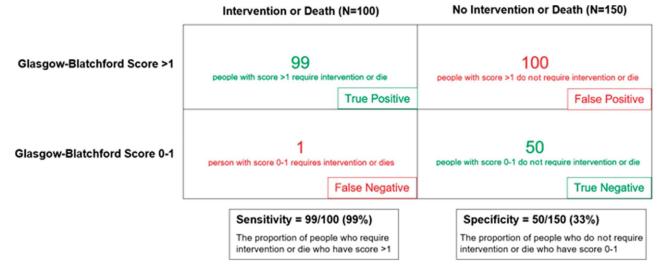


Рисунок 1. Таблица два на два для определения чувствительности и специфичности для гипотетической популяции из 250 пациентов с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта с использованием оценки по шкале Глазго-Блэтчфорда, равной 1. Верхняя строка включает пациентов с оценкой .1, а нижняя - с оценкой 0-1 (определяется как очень низкий риск). В левом столбце показаны 100 пациентов, которым потребуется вмешательство в стационаре или они умрут, при этом чувствительность рассчитывается по формуле истинно положительные результаты делятся на общее число пациентов, которым потребуется вмешательство или которые умрут (99/100=99%). В правом столбце показаны 150 пациентов, которым не потребуется вмешательство в стационаре или они умрут, при этом специфичность рассчитывается по формуле истинно отрицательные результаты делятся на общее число пациентов, не требующих вмешательства или умирающих (50/150=33%).

Выводы. Использование инструмента оценки риска для выявления пациентов с 1% риском переливания крови, гемостатического вмешательства или смерти, которые могут быть выписаны с амбулаторным ведением, должно сократить количество госпитализаций и расходы. Показатель GBS=0-1 должен соответствовать этому требованию и позволяет выписать больше пациентов, чем GBS=0, который был пороговым значением, предложенным в Руководстве АСG 2012 года (1).

Переливание красных кровяных телец

2. Мы предлагаем ограничительную политику переливания эритроцитов (RBC) с порогом переливания при гемоглобине 7 г/дл для пациентов с УГИБ (условная рекомендация, доказательства низкого качества). Скачано с сайта http://journals.lww.com/ajg

Резюме доказательств. Для общей популяции пациентов с анемией, не ограниченной УГИБ, действующие американские рекомендации настоятельно рекомендуют ограничительный

порог переливания РБК в 7 г/дл у госпитализированных гемодинамически стабильных пациентов, включая пациентов в реанимации, и порог в 8 г/дл у пациентов, перенесших ортопедическую или кардиохирургическую операцию, и пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (12). В рекомендациях руководства указано, что пороговое значение 7 г/дл, вероятно, сопоставимо с 8 г/дл, однако данные рандомизированных исследований отсутствуют по всем категориям пациентов; данные были признаны недостаточными для вынесения рекомендации по пациентам с острым коронарным синдромом. Эти рекомендации были основаны на данных систематического обзора, в котором указывалось, что ограничительная трансфузионная политика позволила снизить количество пациентов, получающих переливание RBC, на 43% без доказательств влияния на клинически важные исходы (13). Два РКИ соответствовали нашим критериям для оценки ограничительной и либеральной трансфузионной политики при УГИБ (14,15) (Таблица 3, см. дополнительную таблицу 2.1, Дополнительный цифровой контент, http://

links.lww.com/AJG/B962). Villaneuva et al. (14) провели рандомизированное сравнение пороговых значений 7 г/дл и 9 г/дл у 899 пациентов с 45-дневной смертностью в качестве основного результата. Пациенты с массивным обескровливающим кровотечением и пациенты с симптоматической периферической васкулопатией, инсультом или транзиторной ишемической атакой в течение предыдущих 90 дней были исключены. В рестриктивном варианте трансфузия встречалась реже (49% против 86%, Р, 0.001). В группе с ограничительной терапией была ниже смертность (5% против 9%, Р=0,02; скорректированный коэффициент опасности [HR]=0,55, 95% ДИ 0,33-0,92), меньше дальнейших кровотечений (10% против 16%, Р=0,01; скорректированный HR=0,68, 0,47-0,98), меньше трансфузионных реакций (3% против 9%, Р=0,001) и сердечных осложнений (11% против 16%, Р=0,04) (Таблица 3).

Jairath и др. (15) провели кластерное рандомизированное исследование, в котором участвующие в нем учреждения, а не отдельные пациенты были случайным образом распределены по группам исследования. В трех больницах был установлен порог 8 г/дл, а в трех больницах - порог 10 г/дл, единственным критерием исключения было обескровливающее кровотечение. Набор участников был выше в группе с либеральной политикой, при этом распределение участников на ограничительную и либеральную группы исследования было неравным (43% против 57%); также были отмечены признаки потенциального смещения отбора. Разница в доле получавших переливание крови между ограничительной и либеральной группами была меньше, чем можно было бы ожидать (33% против 46%, Р=0,23), что, вероятно, по крайней мере, частично объясняется меньшей приверженностью политике переливания крови в либеральной группе. Различия между ограничительной и либеральной политикой не были значимыми в отношении 28-дневной смертности (5% против 7%), дальнейшего кровотечения (5% против 9%), трансфузионные реакции (1% против 2%) или тромбоэмболические/ишемические события (4% против 7%) (Таблица 3).

Основываясь на вышеприведенных данных, комиссия предложила ограничительную политику переливания крови. Порог для переливания при гемоглобине 7 г/дл (т.е. переливание назначается при падении гемоглобина ниже 7 г/дл) был выбран потому, что в РКИ, продемонстрировавшем пользу ограничительной трансфузии при УГИБ, использовался порог 7 г/дл (14). Более того, мета-

анализ РКИ у пациентов с любыми показаниями к переливанию крови не выявил существенной разницы в эффекте на смертность при ограничительной и либеральной трансфузии между подгруппой РКИ, использовавших ограничительный порог 8-9 г/дл (OP=1,05, 0,78-1,40) и подгруппой, использовавшей 7 г/дл (OP=0,94, 0,74-1,19) (13).

Учитывая исключение обескровливающих УГИБ из этих РКИ и знание того, что уровень гемоглобина у гипотензивных пациентов будет ниже после реанимации жидкости даже при отсутствии дальнейшего кровотечения, комиссия решила, что переливание гипотензивным пациентам целесообразно проводить до достижения уровня гемоглобина 7 г/дл. Учитывая недостаток данных рандомизированных исследований у пациентов с УГИБ и уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и текущую рекомендацию руководства по использованию 8 г/дл у пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, группа экспертов решила, что этот порог является приемлемым у пациентов с УГИБ и уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эту популяцию необходимо отличать от пациентов с острым коронарным синдромом. Данные по последнему очень ограничены, хотя мета-анализ двух небольших иссле<mark>дован</mark>ий у пациентов с анемией и острым коро<mark>нарны</mark>м синдромом (N=141) или стабильной ишемической болезнью сердца при кате-теризации сердца (N=14) показал возможное предположение <mark>об увеличении смертности при ограничительной</mark> трансфузии с использованием порога 8 г/дл или гематокрита 24% (ОР=3,88, 0,83-18,13) (13,16,17). Таким образом, порог выше 8 г/дл может быть рекомендован для пациентов с УГИБ и острым коронарным синдромом на основании очень ограниченных данных.

Заключение.

Ограничительная политика переливания РБК, при которой пациентам переливают кровь, когда гемоглобин падает ниже 7 г/дл, по-видимому, снижает дальнейшее кровотечение и смертность, и этот вывод остался неизменным по сравнению с рекомендациями АСБ 2012 года (1). Гипотензивным пациентам можно переливать кровь при более высоких уровнях гемоглобина, учитывая уравновешивание, которое происходит при реанимации жидкости, а порог в 8 г/дл является приемлемым для пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Медикаментозная терапия перед эндоскопией

Прокинетическая терапия эритромицином.

3. Мы рекомендуем вводить эритромицин перед эндоскопией у пациентов с УГИБ (условная рекомендация, доказательства очень низкого качества).

Краткое описание доказательств. Смысл использования прокинетического препарата, такого как эритромицин, заключается в том, чтобы продвинуть кровь и сгустки дистальнее верхних отделов ЖКТ и улучшить визуализацию при эндоскопии, тем самым повышая диагностическую результативность. Увеличение диагностической результативности в идеале должно улучшить клинически важные результаты, такие как дальнейшее кровотечение, путем увеличения доли пациентов, которые получают соответствующее лечение (например, эндоскопическую и медикаментозную терапию) на основании результатов эндоскопии. Группа экспертов также предварительно определила другие потенциально значимые преимущества: сокращение числа повторных эндоскопий (если правильный диагноз будет чаще ставиться при индексной эндоскопии) и сокращение времени пребывания в больнице (более частые диагнозы при индексной эндоскопии могут позволить более раннюю выписку пациентов, у которых обнаружены имеют результаты низкого риска, а меньшее количество повторных эндоскопий может уменьшить продолжительность пребывания в больнице, связанную с ожиданием повторных процедур).

Наш поиск выявил систематический обзор, включающий 8 РКИ (18) и 1 дополнительное РКИ, опубликованное после систематического обзора, в которое вошли 29 пациентов, которым назначили эритромицин или промывание желудка (19) (Таблица 4, см. Дополнительную таблицу 3.1, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962). Только 1 из этих 9 РКИ предоставило результаты по нашему критическому исходу - дальнейшему кровотечению (19): 1/14 (7,1%) с эритромицином против 2/15 (13,3%) с промыванием желудка; разница=26%, 228% - 16%. Результаты по смертности были представлены в 3 РКИ, и наш мета-анализ этих исследований показал, что эритромицин против плацебо/без лечения показал ОР=0,81, 0,41-1,60 (20-22). Мета-анализ 8 РКИ зафиксировал снижение потребности в повторной эндоскопии (отношение шансов [OP]=0,51, 0,34-0,77) и дней госпитализации (средняя разница=21,75, 22,43-21,06) (18). Количество единиц перелитой крови было ниже при использовании эритромицина (средняя

разница=21,06, 22,24-0,13 при значительной неоднородности [I2=89%]) (18).

Несмотря на отсутствие доказательств пользы эритромицина в снижении дальнейшего кровотечения и смертности, эритромицин обеспечил значимое снижение числа повторных эндоскопий и продолжительности госпитализации: например, верхняя граница 95% ДИ предполагала снижение госпитализации как минимум на 1 день. Экономическая выгода от сокращения продолжительности процедур и пребывания в больнице, а также предполагаемое желание пациентов избежать дополнительных процедур и больничных дней, относительно низкая стоимость и простота применения привели комиссию к условной рекомендации использовать эритромицин перед эндоскопией. Имеющиеся данные (критерии свертывания в РКИ) не указывали на то, что польза ограничивается определенной подгруппой пациентов с острым УГИБ. Данные по оценке прокинетического препарата метоклопрамида скудны, содержатся только в старых рефератах и не поддерживают его применение (23-25).

Рекомендуется внутривенная инфузия 250 мг, поскольку эта или подобная доза наиболее часто использовалась в РКИ. Инфузия проводилась в течение 5-30 минут (чаще всего 20-30 минут), после чего <mark>через 20-90 минут проводилась эндоскопия</mark> (18,19). Внутривенный эритромицин может удл<mark>инять интервал QT, причем эффект зависит от</mark> скорости инфузии и дозы, и очень редко ассоциируется с желудочковыми тахиаритмиями, такими как torsade de pointes. Однако обзор сообщений о случаях показывает, что это происходит при повторных и/или более высоких дозах (26,27). Тем не менее, некоторые, но не все, исследования исключали пациентов с факторами, потенциально повышающими риск развития torsade de pointes, которые могут включать удлинение QT на базовой электрокардиограмме, заболевания сердца, электролитные нарушения, печеночная дисфункция, одновременная антиаритмическая терапия и препараты, удлиняющие интервал QT и являющиеся субстратами СҮРЗА4 (например, терфенадин и астемизол) (19,20,22,26,28,29).

Заключение. Инфузия 250 мг эритромицина за 20-90 минут до эндоскопии может уменьшить необходимость повторной эндоскопии и продолжительность госпитализации, но не подтверждена документально для улучшения клинических результатов, таких как дальнейшее кровотечение. В Рекомендациях АКГ 2012 года

указано, что такая инфузия "должна быть рассмотрена" (1).

Терапия ИПП.

4. Мы не смогли дать рекомендации в пользу или против предэндоскопической терапии ИПП для пациентов с УГИБ.

Краткое описание доказательств. Систематический обзор выявил 3 плацебо-контролируемых РКИ, оценивающих терапию ИПП перед эндоскопией (30-32) (см. Дополнительную таблицу 4.1, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962). Однако в двух из этих исследований (30,31) все пациенты после эндоскопии оставались в назначенной им группе лечения (плацебо или ИПП). Поскольку стандартная практика требует терапии ИПП у пациентов с язвами, эти 2 исследования не соответствуют текущей клинической практике. Такой дизайн исследования также является методологически проблематичным, поскольку если пациенты в группе плацебо, которым требуется ИПП, остаются на плацебо после эндоскопии, в то время как пациенты в группе ИПП получают ИПП после эндоскопии, возникает предвзятость в пользу группы ИПП. Таким образом, эти два исследования не позволяют оценить

постэндоскопические конечные точки, такие как дальнейшее кровотечение и смертность, что заставило комиссию полагаться исключительно на исследование Лау и др. для оценки этих результатов. Все 3 исследования были использованы для оценки результатов до момента проведения эндоскопии, таких как необходимость эндоскопического лечения.

Лау и др. (32) не нашли доказательств преимущества ИПП (омепразол внутривенно, 80 мг болюсно, затем 8 мг/ч в/в) по сравнению с плацебо в отношении дальнейшего кровотечения (11/314 [3,5%] против 8/317 [2,5%]; разница=1%, от 22 до 4%) или смертности (8/314 [2,5%] против 7/317 [2,2%]; разница=0%, от 22 до 3%) (табл. 5). Аналогично, наш мета-анализ двух других исключенных исследований (30,31) не показал преимущества в отношении дальнейшего кровотечения или смертности, несмотря на предвзятое отношение к терапии ИПП. Наш метаанализ 3 исследований (30-32) выявил меньшее количество эндоскопических гемостатических процедур при индексной эндоскопии при использовании ИПП по сравнению с плацебо (ОР=0,73, 0,57-0,94), что, вероятно, связано с более низкой частотой признаков высокого риска недавнего кровотечения при эндоскопии.

Таблица 3. Исходы ра	ан <mark>домизированны</mark> х ис	следо <mark>ваний</mark> огранич <mark>ит</mark>	<mark>ельн</mark> ой и либеральной	і́ стратегии	
переливания крови					
	Вилланеува и др. (14	Вилланеува и др. (14)		Джайратх и др. (15)	
	Ограничительная стратегия (N=444)	Либеральная стратегия (N=445)	Ограничительная стратегия (N=257)	Либеральная стратегия (N=383)	
Порог гемоглобина (г/дл)	7	9	8	10	
Последующее кровотечение, n (%)	45 (10.1)	71 (16.0)	13 (5.1)	31 (8.1)	
Относительный размер эффекта (95% ДИ)	Скорректированный	HR =0,68 (0,47-0,98)	ГП = 0,62 (0,33-1,17)		
Абсолютный размер эффекта (95% CI)	Разница -6% (-10% - 1%)		Разница -3% (-7% к 19	%)	
Смертность, п (%)	23 (5.2)	41 (9.2)	14 (5.4)	25 (6.5)	
Относительный размер эффекта (95% КИ)	Скорректированный (0,33-0,92)	показатель HR = 0,55	PP= 0,83 (0,44-1,57)		
Абсолютный размер эффекта (95% КИ)	Разница = -4% (-7% к	-1%)	Разница = -1% (5% к 3	3%)	

ДИ - доверительный интервал; HR - коэффициент опасности; RR - коэффициент риска. Кластерное рандомизированное исследование, в котором участвующие сайты, а не отдельные пациенты были случайным образом распределены по группам исследования. Таким образом, ограниченные низкокачественные данные свидетельствуют об отсутствии пользы от предэндоскопической терапии ИПП в отношении дальнейшего кровотечения или смертности, хотя ДИ для этих результатов широкий. В связи с отсутствием доказательств клинической пользы, комиссия не смогла дать рекомендации по предэндоскопической терапии ИПП. Тем не менее, комиссия не рекомендовала отказаться от предэндоскопической терапии ИПП, учитывая неточность доказательств и другие весьма косвенные данные. Данные рандомизированных исследований (см. заявление 13) показывают, что постэндоскопическая терапия высокими дозами ИПП уменьшает дальнейшее кровотечение после эндоскопической терапии у пациентов с язвами с признаками высокого риска (33) и у пациентов с язвами с прилипшими тромбами, не прошедшими эндоскопическую терапию (34,35), что повышает вероятность того, что предэндоскопическая терапия ИПП может принести некоторую пользу меньшинству пациентов с УГИБ. Кроме того, у пациентов, которые не будут проходить эндоскопию и эндоскопическую гемостатическую терапию или у которых она будет отложена, по мнению комиссии, можно проводить предэндоскопическую терапию ИПП, основываясь на очень слабых данных мета-анализа РКИ у пациентов, которые не получали постоянную эндоскопическую гемостатическую терапию, которые показали снижение повторного кровотечения (ОР=0,38, 0,18-0,81), но не смертности, при использовании ИПП по сравнению с плацебо или антагонистом гистамин-2рецепторов (H2RA) (36).

Предэндоскопическая терапия ИПП может незначительно снизить потребность в эндоскопическом лечении. Врачи и пациенты, которые придают большое значение снижению потребности в эндоскопическом лечении, могут выбрать предэндоскопическую терапию ИПП. Экономические соображения также будут отличаться в разных медицинских учреждениях: Дополнительные затраты на терапию ИПП для всех пациентов с УГИБ по сравнению со снижением затрат за счет избежания эндоскопической терапии у небольшого числа пациентов могут повлиять на принятие решения. Экономические анализы были выявлены, но не включены в исследование, поскольку в моделях не использовались данные о первичных клинических результатах, представленные Лау и др. в анализе эффективности.

Заключение. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии пользы от предэндоскопической терапии ИПП для клинических исходов, что не позволяет рекомендовать ее использование. Учитывая скромное сокращение эндоскопической терапии и недоказанную возможность того, что ИПП могут принести пользу избранному меньшинству пациентов и/или тем, у кого эндоскопическая терапия недоступна или отложена, мы не стали рекомендовать ее использование. В других руководствах были представлены весьма разнообразные рекомендации, от рекомендаций за (37) до рекомендаций против (38) предэндоскопической терапии ИПП. В предыдущих руководствах мы указывали, что предэндоскопическая терапия ИПП может быть рассмотрена для снижения потребности в эндоскопической терапии, но не улучшает клинические результаты (1,39). Однако с тех пор сложился консенсус относительно надлежащего способа представления рекомендаций руководства.

Руководства должны содержать рекомендуемые действия (40). Поэтому такие заявления, как "может быть рассмотрено", которые не содержат рекомендаций за или против какого-либо действия, например, назначения терапии ИПП, больше не используются.

Эндоскопия при УГИБ Сроки проведения эндоскопии.

5. Мы рекомендуем, чтобы пациенты, поступившие в больницу или находящиеся под наблюдением в стационаре по поводу УГИБ, проходили эндоскопию в течение 24 часов после поступления (условная рекомендация, доказательства очень низкого качества).

Резюме доказательств. Для оправдания ранней эндоскопии недостаточно постановки более раннего диагноза; необходимы доказательства пользы в клинических, экономических или ориентированных на пациента результатах. Потенциальные преимущества ранней эндоскопии включают в себя более точный прогноз для руководства в управлении (например, время кормления и выписки) и более раннее предоставление эндоскопической или медикаментозной терапии на основе результатов эндоскопии (41). Потенциальный вред может включать смерть или осложнения, если эндоскопия проводится до соответствующей реанимации и лечения активных сопутствующих заболеваний, а

также более низкие результаты при эндоскопии в нерабочее время.

Комиссия рассмотрела исследования в общей популяции пациентов с УГИБ, а также исследования, ограниченные пациентами с клиническими характеристиками, предсказывающими низкий или высокий риск дальнейшего кровотечения и смерти. Это утверждение было ограничено пациентами, которые были госпитализированы или помещены в отделение стационарного наблюдения. Пациенты с очень низким риском, которые были выписаны из отделения неотложной помощи с амбулаторным наблюдением (обсуждалось в Заявлении 1), не рассматривались. Наблюдательные исследования были включены из-за отсутствия РКИ, непосредственно посвященных PICOs. Поскольку, вероятно, существуют фундаментальные различия в важных характеристиках, которые могут влиять на исходы между пациентами, получающими и не получающими раннюю эндоскопию в нерандомизированных исследованиях, мы включали только обсервационные исследования, в которых была предпринята попытка адекватной статистической корректировки при оценке исходов.

Общая популяция с УГИБ. Ни в одном РКИ не оценивалась эндоскопия в течение 24 часов против >24 часов, хотя в одном РКИ сравнивалась эндоскопия, проведенная через <12 часов против >12 часов после поступления у последовательных пациентов с УГИБ (42) (см. Дополнительную таблицу 5.1, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/ B962). Авторы сообщили о результатах только для пациентов с эндоскопически подтвержденным язвенным кровотечением и не обнаружили снижения

(12 = 89%).

дальнейшего кровотечения (6/162 [3,7%] против 8/163 [4,9%]) или смертности.

(1/162 [0,6%] против 1/163 [0,6%]). Данные обсервационных исследований очень низкого качества свидетельствуют о том, что пациенты, госпитализированные с УГИБ и прошедшие эндоскопию в течение 1 дня после поступления, находятся в больнице меньше времени (43-45), чем те, кто этого не сделал. Два из этих обсервационных исследований (43,45) выявили более низкий риск хирургического вмешательства, а еще одно исследование сообщило о снижении смертности при проведении эндоскопии в течение 1 дня после поступления (46). Неясно, действительно ли эндоскопия, о которой сообщалось в исследованиях баз данных, проводилась в течение 1 дня после поступления в течение 24 часов после поступления; в некоторых случаях она могла проводиться на следующий календарный день после 24 часов после поступления (44-46).

Таблица 4. Рандомизированные испытания предэндоскопической инфузии эритромицина против ноэритромицина или плацебо: результаты систематического обзора и мета-анализа					
Результат	Количество исследований (количество испытуемых)	Эритромицин против без эритромицина/плацебо Размер эффекта (95% ДИ)			
Дальнейшее кровотечение					
Смертность	3 исследования (N = 278) (20-22)	RR = 0,81 (0,41-1,60)			
Эндоскопия второго вида	8 исследований (N = 598) (18)	ИЛИ = 0,51 (0,34-0,77)			
Дни пребывания в больнице 5 исследований (N = 375) (18) Средняя разница = 21,75 (22,43 - 21,06)					
Единицы перелитых красных клеток 6 исследований (N = 544) (18) Средняя разница = 21,06 (22,24 - 0,13)					
ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение шансов; ОР - отношение рисков. Гетерогенность					

Клинические особенности низкого риска. Два небольших РКИ у пациентов с клиническими особенностями низкого риска (гемодинамически стабильных, без тяжелых сопутствующих заболеваний) показали, что эндоскопия в течение 2-6 часов после первичного обследования выявляет эндоскопические находки низкого риска (например, язву на чистой основе, некровоточащий разрыв Маллори-Вейсса), которые должны позволить выписку с амбулаторным наблюдением как минимум у 40% пациентов (47,48) (см. дополнительную таблицу 6.1, дополнительный цифровой контент, http://

Снижение объема стационарного лечения было выявлено только в одном из этих исследований (48), поскольку во втором исследовании лечащие врачи не выполнили рекомендации эндоскопистов по амбулаторному лечению у 80% пациентов с низким риском эндоскопических исследований (47). Различий в дальнейшем кровотечении или смертности выявлено не было. Поскольку ни в одном из РКИ не оценивалась эндоскопия в течение 24 часов по сравнению с эндоскопией в течение .24 часов, мы также проанализировали большое когортное исследование 5415 гемодинамически стабильных пациентов без значительных сопутствующих заболеваний (оценка Американского общества анестезиологов 1-2 балла) с эндоскопически документированными кровоточащими язвами (49). Эндоскопия в течение 24 часов после поступления показала тенденцию к снижению внутрибольничной смертности (скорректированный ОР = 0,59, 0,33-1,05), но не 30дневной смертности (скорректированный ОР = 1,02, 0,50-2,09).

Клинические особенности высокого риска. В предыдущих руководствах предлагалось рассмотреть возможность проведения эндоскопии в течение 12 часов у пациентов с высоким риском, таким как гемодинамическая нестабильность (1,37,50) или цирроз (51), хотя подтверждающие доказательства крайне ограничены (см. дополнительную таблицу 7.1, Дополнительный цифровой контент, http:// links.lww.com/AJG/B962). Выявленные релевантные исследования включали 2 обсервационных исследования с использованием статистической корректировки, и результаты были противоречивыми. Общенациональное датское когортное исследование последовательных пациентов с эндоскопически подтвержденным язвенным кровотечением выявило повышенную смертность среди пациентов высокого риска с очень ранней или поздней эндоскопией (49).

Внутрибольничная смертность была ниже при эндоскопии через 6-24 часа после поступления у гемодинамически нестабильных пациентов и через 12-36 часов после поступления у гемодинамически стабильных пациентов со значительными сопутствующими заболеваниями (оценка Американского общества анестезиологов 3-5 баллов) по сравнению с эндоскопией вне этих сроков. Это исследование позволило предположить, что очень ранняя эндоскопия может нанести вред, если до эндоскопии не будет проведена гемодинамическая реанимация и лечение других активных сопутствующих заболеваний. Напротив, в одноцентровом корейском когортном исследовании сообщалось о снижении 28-дневной смертности при проведении эндоскопии в течение 6 часов по сравнению с 6-48 часами после поступления (52).

В большом РКИ, представленном в 2015 году в виде реферата с промежуточными результатами и впоследствии полностью опубликованном в 2020 году, сравнивалась срочная эндоскопия в течение 6 часов после консультации гастроэнтеролога с контрольной группой, которой была назначена эндоскопия через 6-24 часа после консультации, у 516 пациентов с высоким риском на основании прогноза GBS >=12 (53). Ни дальнейшее кровотечение (28/258 [10,9%] против 20/258 [7,8%]; разни<mark>ца = 3</mark>%, от 22% до 8%), ни смертность (23/258 [8,9%] против 17/258 [6,6%]; разница = 2%, от 22% до 7%) не снизились при более раннем <mark>про</mark>ведении эндоскопии (Таблица 6). Аналогичным образом, не было выявлено преимущества в продолжительности госпитализации или потребности в переливании крови, хотя эндоскопическая гемостатическая терапия проводилась на 11,6% чаще в группе срочной эндоскопии. В связи с тем, что от момента поступления до рандомизации прошло не так много времени, в исследовании фактически сравнивались эндоскопии через 10 и 25 часов после поступления, при этом 55% пациентов контрольной группы прошли эндоскопию через 24 часа после поступления. Эти данные позволяют предположить, что интервалы, превышающие 24 часа, могут быть приемлемыми. Из этого исследования были исключены пациенты

из этого исследования были исключены пациенть с гипотензивным шоком, состояние которых не удалось стабилизировать после первоначальной реанимации, т.е. группа, составляющая лишь 5% пациентов высокого риска (53). Основываясь на анекдотическом опыте, группа экспертов считает, что такие пациенты требуют срочного вмешательства с помощью эндоскопии или интервенционной радиологии.

Таблица 5. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование болюса омепразола с последующей непрерывной инфузией перед эндоскопией у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с гематемезисом или меленой (32)

Результат	Омепразол (N = 314)	Плацебо (N = 317)
Часы инфузии перед	14.7 +/- 6.3	15.2 +/- 6.2
эндоскопией, среднее SD		
Дальнейшее кровотечение (30	11 (3,5)	8 (2,5)
дней), n (%)		
Смерть (30 дней), n (%)	8 (2,5)	7 (2,2)
Госпитальные дни, среднее +/- SD	4,5 +/- 5,3	4,9 +/- 5,1
Единицы перелитой крови,	1,54 +/- 2,41	1,88 +/- 3,44
среднее +/- SD		
Эндоскопическая терапия, n (%)	60 (19,1)	90 (28,4)
Р = 0,007 по сравнению с плацебо		

Заключение. Группа экспертов предлагает, чтобы пациенты, госпитализированные или находящиеся под наблюдением в стационаре с явным УГИБ, независимо от того, прогнозируется ли низкий или высокий риск дальнейшего кровотечения и смерти, проходили верхнюю эндоскопию в течение 24 часов после поступления. Это решение было основано на доказательствах потенциальной экономической выгоды (сокращение продолжительности пребывания в стационаре) (43-45,48), а также возможного клинического преимущества в плане смертности и необходимости хирургического вмешательства в обсервационных исследованиях (43,45,46,49). Мы решили использовать время от момента представления, а не от момента госпитализации, учитывая возможные большие различия во времени от представления до госпитализации в разных учреждениях. Хотя в обсервационных исследованиях, подтверждающих порог в 1 день, в качестве отправной точки использовалась госпитализация, а не госпитализация, комиссия была обеспокоена тем, что в учреждениях с длительными задержками между представлением и госпитализацией могут быть неприемлемо длинные периоды до эндоскопии, если использовать время от госпитализации. Учитывая большое обсервационное исследование, в котором говорилось о возможности вреда очень ранней эндоскопии у пациентов с гемодинамической нестабильностью или значительными сопутствующими заболеваниями (49), и большое рандомизированное исследование, показавшее отсутствие пользы от очень ранней эндоскопии у пациентов с высоким риском (53), комиссия согласилась с тем, что реанимация и внимание к другим активным сопутствующим заболеваниям должны проводиться по мере необходимости до эндоскопии, и не включила предложение из Руководства АКГ 2012 года о том, что эндоскопия в

течение 12 часов "может быть рассмотрена" у пациентов с клиническими особенностями высокого риска (1). Группа экспертов отметила, что такая практика, по-видимому, отличается от подходов при геморрагическом шоке вследствие травмы, которые могут включать быструю гемостатическое вмешательство с ограниченным введением кристаллоидов и низким целевым артериальным давлением. Полезны ли такие подходы для подгруппы пациентов с шоком из-за УГИБ, неизвестно. Данные по гемодинамически стабильным пациентам без тяжелых сопутствующих заболеваний (47,48) свид<mark>етельст</mark>вуют в пользу проведения эндоскопии как можно скорее в течение рутинных часов, поскольку это может позволить досрочную выписку значительной части пациентов с низким риском эндоскопических результатов, тем самым сокращая продолжительность госпитализации и расходы. Предлагаемое первоначальное ведение пациента с момента поступления до проведения эндоскопии показано на рисунке 2.

Необходимость проведения эндоскопической гемостатической терапии при язвах с активным кровотечением или некровоточащими видимыми сосудами.

6. Мы рекомендуем эндоскопическую терапию у пациентов с УГИБ из-за язв с активным извержением, активным сочащимся содержимым и некровоточащими видимыми сосудами (сильная рекомендация, доказательства умеренного качества).

Краткое изложение доказательств. В метаанализе 19 РКИ, проведенном в 2009 году, сообщалось о заметном преимуществе эндоскопической терапии по сравнению с отсутствием эндоскопической терапии в отношении исхода дальнейшего

кровотечения у пациентов с активным кровотечением (OP=0,29, 0,20-0,43; число, необходимое для лечения [NNT]=2, 2-2) и некровоточащими видимыми сосудами (OP=0,49, 0,40-0,59; NNT=5, 4-6) (33) (см. Дополнительную таблицу 8.1, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962).

Преимущество в отношении смертности не было документально подтверждено. Последующих соответствующих РКИ выявлено не было.

Таблица 6. Рандомизированное исследование эндоскопии через <6 часов против 6-24 часов после консультации гастроэнтеролога у пациентов с гематемезисом или меленой и оценкой по шкале Глазго-Блэтчфорда >=12 (53)

Результат	Эндоскопия <6 часов (N = 258)	Эндоскопия 6-24 часа (N = 258)	
Часы с момента представления до проведения эндоскопии, среднее +/- SD	9,9 +/- 6,1	24,7 +/- 9,0	
Дальнейшее кровотечение (30 дней), n (%)	28 (10.9)	20 (7.8)	
Смерть (30 дней), n (%)	23 (8,9)	17 (6,6)	
Единицы перелитой крови среднее +/- SD	2,4 +/- 2,3	2,4 +/- 2,1	
Эндоскопическая терапия, n (%)	155(60,1)	125 (48,4)	
Р = 0.01 по сравнению с эндоскопией через 6-24 часа.			

Большинство РКИ и приведенный мета-анализ объединяют извергающееся и сочащееся кровотечение в одну категорию "активное кровотечение". Извергающееся активное кровотечение встречается гораздо реже, чем сочащееся; например, по данным крупного проспективного исследования, из 397 пациентов с активно кровоточащими язвами 68 (17%) имели извергающееся кровотечение (54). Кроме того, дальнейшее кровотечение, по-видимому, чаще встречается у пациентов с извергающимся кровотечением по сравнению с сочащимся активным кровотечением (55,56). Тем не менее, частота дальнейшего кровотечения у пациентов с сочащимся кровотечением, управляемым без эндоскопической терапии, все еще достаточно высока, чтобы поддерживают рекомендацию о проведении эндоскопической терапии. Обобщение 8 проспективных исследований, включавших пациентов с сочащимся кровотечением, которых лечили без эндоскопической терапии, показало, что совокупный показатель дальнейшего

кровотечения составил 39% (диапазон 10%-100%) (1). Следует отметить, что определение сочащегося кровотечения может сильно отличаться у разных эндоскопистов. В некоторых исследованиях для определения активного сочащегося кровотечения требуется непрерывное кровотечение в течение=минут наблюдения (57), что должно уменьшить классификацию незначительных и преходящих кровотечений (например, после травмы прицела) как активного сочащегося.

Заключение. Как указано в рекомендациях АСБ 2012 года (1), эн-доскопическая терапия обеспечивает важную клиническую пользу у пациентов с УГИБ, вызванной язвами с высоким риском активного кровотечения и некровоточащими видимыми сосудами.

Необходимость эндоскопической гемостатической терапии при язвах с прилипшим тромбом.

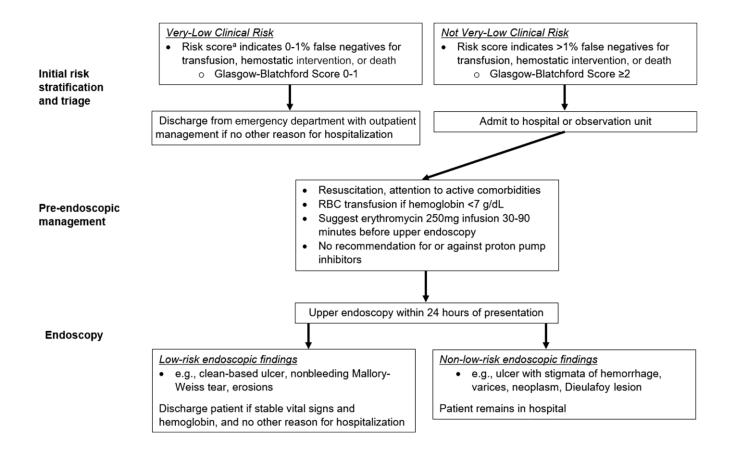


Рисунок 2. Начальное ведение пациентов с открытыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В будущем инструменты оценки риска могут быть использованы, если баллы различают риск трансфузии, гемостатического вмешательства или смерти с чувствительностью 99-100% (0%-1% ложноотрицательных результатов). Эритроциты - красные кровяные тельца.

Резюме доказательств. Самый последний метаанализ РКИ, посвященный этому вопросу, не выявил преимущества эндоскопической терапии по сравнению с отсутствием эндоскопической терапии у пациентов с тромбами в отношении исходов дальнейшего кровотечения (ОР=0,31, 0,06-1,77) или смертности (ОР=0,90, 0,23-3,58) (33), а последующих соответствующих РКИ выявлено не было (см. Дополнительную таблицу 9.1, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962). Тем не менее, в отношении исхода дальнейшего кровотечения наблюдалась неоднородность, что потребовало более тщательной оценки отдельных исследований.

Два небольших американских РКИ (N=56, 32) сообщили о высокой частоте повторных кровотечений в контрольной группе и значительном снижении их при эндоскопической терапии (58,59). Ни в одном из исследований не использовалась энергичная ирригация сгустков (например, орошение с помощью водяного насоса до удаления прилипших сгустков) или постэндоскопическая терапия высокими дозами ИПП, и оба исследования были прекращены досрочно: в них приняли участие 47% и 59% от установленного объема выборки. В отличие от

этого<mark>, в РКИ</mark> из Гонконга, в котором использовалось энергичное орошение и высокодозная болюсная/непрерывная инфузионная терапия ИПП после эндоскопии, сообщалось, что у 0 из 24 пациентов, получавших ИПП без эндоскопической терапии, возникло повторное кровотечение (35). Потенциальная польза только терапии ИПП также подтверждается двойным слепым РКИ омепразола 40 мг дважды в день против плацебо без эндоскопической терапии в обеих группах: Рецидив кровотечения произошел у 0 из 64 пациентов, получавших ИПП, против 13 (21%) из 61, получавших плацебо (34). Группа экспертов не смогла определить исходные характеристики пациентов, которые достоверно позволяли бы выявить подгруппу пациентов, которым эндоскопическая терапия может быть полезна.

Такие вопросы, как опыт и квалификация местных эндоскопистов, индивидуальные особенности пациента, предпочтение эндоскопического вмешательства по сравнению с консервативным лечением и стоимость эндоскопической терапии, могут играть роль в принятии решения поставщиком. Доступность для применения эндоскопической терапии в зависимости от расположения язвы и возможность интервенционной радиологической или

хирургической поддержки при возникновении неконтролируемого кровотечения - другие факторы, которые необходимо учитывать. При проведении эндоскопической терапии тромбов некоторые эндоскописты используют механические манипуляции для удаления или уменьшения тромба (например, холодная гильотина, наконечник гемостатического зонда). Нам не известно ни одного исследования, сравнивающего манипуляцию с отсутствием манипуляции или сравнивающего различные методы манипуляции для обоснования решений о ее использовании.

Заключение. Учитывая небольшой размер отдельных исследований, выраженную противоречивость результатов и невозможность определить причины неоднородности исследований, группа экспертов посчитала, что не может рекомендовать ни за, ни против эндоскопической терапии у пациентов с адгезивными тромбами. По мнению экспертов, на основании имеющихся данных можно считать приемлемым любой из методов лечения. В Руководстве АКГ 2012 года было предложено "рассмотреть возможность проведения эндоскопической терапии" (1), но, как отмечалось выше, такие заявления больше не считаются приемлемыми, поскольку в руководстве должны быть представлены рекомендуемые действия (40).

Выбор эндоскопической гемостатической терапии при кровоточащих язвах.

- 8. Мы рекомендуем эндоскопическую гемостатическую терапию с помощью биполярной электрокоагуляции, зонданагревателя или инъекции абсолютного этанола для пациентов с УГИБ из-за язв (сильная рекомендация, доказательства умеренного качества).
- 9. Мы предлагаем эндоскопическую гемостатическую терапию с использованием клипс, аргоноплазменной коагуляции или мягкой монополярной электрокоагуляции для пациентов с УГИБ вследствие язв (условная рекомендация, доказательства очень низкого или низкого качества).
- 10. Мы рекомендуем не использовать инъекции эпинефрина отдельно для пациентов с УГИБ вследствие язв, а сочетать их с другими методами гемостаза (настоятельная рекомендация, доказательства очень низкого или умеренного качества).
- 11. Мы предлагаем эндоскопическую гемостатическую терапию с использованием гемостатического порошкового спрея TC-325 для

пациентов с активно кровоточащими язвами (условная рекомендация, доказательства очень низкого качества).

12. В качестве гемостатической терапии для пациентов с рецидивирующим кровотечением из язв после предыдущего успешного эндоскопического гемостаза мы предлагаем использовать клипсы через прицел (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

Краткое описание доказательств. Мы оценивали РКИ эндоскопической гемо- статической терапии в сравнении с эндоскопической терапией без нее или с другими формами эндоскопической терапии (см. дополнительную таблицу 10.1, Supplemen- tary Digital Content, http://links.lww.com/AJG/B962). Мы исключили исследования с эндоскопией второго вида, в которых проводилась плановая повторная эндоскопия с повторным эндоскопическим вмешательством (как правило, через 1 день после стандартной эндоскопии), поскольку это влияет на наши заранее определенные результаты (дальнейшее кровотечение и смертность) и не является рекомендуемой или стандартной практикой в США. Кроме того, хотя определенные исходные характеристики были связаны с повышенным риском повторного кровотечения после эндоскопической терапии, мы не проводили форм<mark>ально</mark>й оценки использования других проф<mark>илакти</mark>ческих методов лечения после успешной эндоскопической терапии. Тем не менее, профилактическая транскатетерная артериальная эмболизация (ТАЭ) после эндоскопического лечения, даже у пациентов с высоким риском, не может быть рекомендована на основании результатов РКИ у 241 пациента с язвами с высоким риском дальнейшего кровотечения (60).

Биполярная электрокоагуляция/нагревательный зонд. Мета-анализ 15 РКИ показал, что термоконтактные устройства биполярная электрокоагуляция и зонд-нагреватель снижают дальнейшее кровотечение (ОР=0,44, 0,36-0,54; NNT=4, 3-5) и смертность (OP=0,58, 0,34-0,98; NNT=33, 21-1000) по сравнению с отсутствием эндоскопической терапии (33) (Таблица 7). Вероятно, эти методы схожи по эффективности: Мета-анализ 3 РКИ показал, что ОР дальнейшего кровотечения при использовании нагревательного зонда по сравнению с биполярной электрокоагуляцией составил 1,01 (95% ДИ 0,57-1,80) (33). Предыдущие рекомендации по тепловому контакту устройств включают использование большого 3,2-мм зонда с сильным/максимальным давлением при настройках ;15 Вт с 8-10-секундным применением

для биполярной электрокоагуляции и 30 Дж для зонда-нагревателя (1).

Инъекции склерозанта. Мета-анализ 3 РКИ показал, что введение абсолютного этанола снижает дальнейшее кровотечение (ОР=0,56, 0,38-0,83; NNT=5, 4-13) и смертность (ОР=0,18, 0,05-0,68; NNT=9, 8-24) по сравнению с отсутствием эндоскопической терапии (33) (Таблица 7). Обычно используются аликвоты 0,1-0,2 мл на одну инъекцию, а максимальный объем ограничен 1-2 мл, чтобы минимизировать серьезную травму тканей (61-63). Другой склерозирующий агент, полидоканол, также изучался, обычно в сочетании с эпинефрином. Мета-анализ 6 РКИ, сравнивающих инъекционную терапию эпинефрином плюс полидоканол с отсутствием эндоскопического лечения, выявил тенденцию к уменьшению дальнейшего кровотечения (ОР=0,60, 0,36-1,00 с неоднородностью [12=58%]) и отсутствие значительной разницы в смертности (ОР=0,80, 0,40-1,61) (33) (Таблица 7). Поэтому комиссия рекомендовала введение абсолютного этанола, но не рекомендовала полидоканол. Два эндоскопических метода лечения, по которым были даны настоятельные рекомендации, термоконтактная терапия с биполярной электрокоагуляцией или нагревательным зондом и инъекция абсолютного этанола - сравнивались в=РКИ, и мета-анализ этих исследований выявил тенденцию к уменьшению дальнейшего кровотечения при термоконтактной терапии (ОР=0,69, 0,47-1,01), основанную на низкокачественных доказательствах, и отсутствие значительной разницы в смертности (ОР=1,60, 0,57-4,52) (33) (Таблица 7). Группа экспертов не рекомендовала тепловую контактную терапию вместо введения этанола, учитывая доказательства умеренного качества о преимуществе этанола в отношении дальнейшего кровотечения и смертности по сравнению с отсутствием эндоскопической терапии.

Клипсы. Доказательства в пользу клипс менее надежны, не хватает рандомизированных сравнений с отсутствием эндоскопического лечения. Клипсы сравнивались с монотерапией эпинефрином в 2 РКИ (64,65). Наш мета-анализ этих исследований предоставил низкокачественные доказательства уменьшения дальнейшего кровотечения (ОР=0,20, 0,07-0,56) без преимущества в смертности (ОР=2,11, 0,60-7,44) при использовании клипс (Таблица 7). Клипсы сравнивались с термоконтактной терапией в 4 РКИ, и существенных различий в отношении дальнейшего кровотечения (ОР=1,31, 0,36-4,75) или смертности (ОР=1,16, 0,38-3,52) выявлено не

было (33) (Таблица 7). Таким образом, 2 РКИ по сравнению с нестандартной терапией (монотерапия эпинефрином) предоставляют косвенные низкокачественные доказательства того, что клипсы более эффективны, чем отсутствие лечения в отношении дальнейшего кровотечения. Однако, хотя РКИ, в которых сравнивались клипсы и термоконтактные устройства, не показали существенной разницы, доказательства были очень низкого качества, а ДИ оценок эффекта лечения были широкими и не могли быть приняты для указания на эквивалентность. Поэтому комиссия приняла условную рекомендацию по применению клипс. Предыдущие рекомендации по применению клипс включают установку клипс над местом кровотечения и по обе стороны от места кровотечения в попытке герметизации нижележащей артерии (1).

Аргоноплазменная коагуляция. Данные по аргоноплазменной коагуляции (APC) также менее надежны, чем по биполярной электрокоагуляции, зонду-нагревателю и абсолютному этанолу. В одном РКИ (66) АРС сравнивалась с введением воды, при этом наблюдалось меньшее дальнейшее кровотечение (4/58 [6,9%] против 12/58 [20,7%]; разница = -14%, от -26% до -1%) и сопоставимая смертность (2/58 против 2/58). Было выявлено три РКИ, сравнивающих введение эпинефрина в АРС 6 с другими методами (67-69). Наш мета-анализ этих исследований не выявил существенной разницы в дальнейшем кровотечении (OP = 0,82, 0,21-3,19 с неоднородностью [I2=73%]) или смертности (OP = 0,85, 0,30-2,44) (Таблица 7).

Учитывая косвенные данные очень низкого качества о том, что АРС более эффективна, чем отсутствие лечения, поскольку при ней меньше дальнейших кровотечений, чем при некачественной терапии (введение воды), и дополнительные данные очень низкого качества о том, что АРС не отличается от других методов, комиссия согласилась с условной рекомендацией для АРС. АРС в подтверждающих РКИ проводилась с использованием параметров потока газа 1-2 л/мин и мощности 40-70 Вт для дуоденальных и желудочных язв с расстоянием между зондом и слизистой 2-10 мм (66-69). Рекомендуется частое отсасывание для удаления дыма и уменьшения растяжения.

Мягкая монополярная электрокоагуляция. Систематический обзор 1992 года выявил 3 РКИ, сравнивающих монополярную электрокоагуляцию с отсутствием эндоскопического лечения, результаты которых указывают на снижение дальнейшего кровотечения (70). Однако, как правило, в руководства не включали

монополярную электрокоагуляцию из-за предполагаемого потенциального риска неблагоприятных событий при большем повреждении тканей (1). Совсем недавно для гемостаза при эндоскопической подслизистой диссекции была разработана модификация монополярной электрокоагуляции - режим мягкой коагуляции, который впоследствии был применен для лечения кровоточащих язв. Благодаря использованию непрерывной волны с максимальным напряжением, сниженным до 200 В, обеспечивается коагуляция без карбонизации или разрезания (71) с целью повышения безопасности. Монополярные гемостатические щипцы используются для коагуляции мягких тканей: Закрытый наконечник может быть приложен к месту кровотечения или щипцы могут быть использованы для захвата места кровотечения (71-75). Мягкая монополярная электрокоагуляция в РКИ проводилась с использованием режима мягкой коагуляции при мощности 50-80 Вт с 1-2-секундной аппликацией (72-75).

Поэтому мы рассмотрели мягкую монополярную электрокоагуляцию и выявили 4 РКИ, в которых она сравнивалась с другими методами (клипсы и нагревательный зонд) (72-75). Поскольку в 3 исследованиях использовалась рутинная эндоскопия со вторым осмотром, только в 1 исследовании можно было оценить дальнейшее кровотечение и смертность (75). Это сравнение мягкой коагуляции с клипсами, с первоначальным введением эпинефрина во все активно кровоточащие язвы, показало снижение дальнейшего кровотечения при мягкой коагуляции (3/56 [5,4%] против 19/56 [33,9%], разница = -33%, -54% до -13%). Смертельные случаи в этом исследовании (ноль в обеих группах) и в других 3 РКИ были редкими и одинаковыми в группах лечения. Поскольку на большинство РКИ нельзя

было положиться в отношении результатов дальнейшего кровотечения и смертности, мы также оценили стойкое кровотечение после гемостатической терапии на индексной эндоскопии - результат, на который не влияла повторная эндоскопия. По результатам метаанализа 4 РКИ (ОР = 0,35, 0,12-1,03), стойкое кровотечение было ниже при использовании мягкой коагуляции, хотя гетерогенность присутствовала (12 = 61%), а качество доказательств было очень низким. Среди 237 пациентов, получавших мягкую коагуляцию в 4 РКИ, не было зарегистрировано важных нежелательных явлений, таких как перфорация. Учитывая предыдущие косвенные данные, свидетельствующие об эффективности стандартной монополярной электрокоагуляции, и более поздние ограниченные данные, свидетельствующие о том, что эффективность мягкой монополярной электрокоагуляции может быть как минимум не хуже, чем у других методов гемостаза, комиссия поддержала условную рекомендацию по мягкой монополярной электрокоагуляции.

Инъекция эпинефрина. Монотерапия эпинефрином менее эффективна в отношении дальнейшего кровотечения, чем стандартные методы монотерапии, такие как двухполярная электрокоагуляция и клипсы: OP=2,20, 1,04-4,64 со значи<mark>тельн</mark>ой гетерогенностью (I2=56%) в нашем мета<mark>-анали</mark>зе 4 РКИ (64,65,76,77). Эпинефрин плюс вторая модальность более эффективна, чем <mark>мон</mark>отерапия эпинефрином при дальнейшем кровотечении: ОР = 0,34, 0,23-0,50 в мета-анализе 7 РКИ (33) (Таблица 7). Таким образом, комиссия не рекомендует использовать только эпинефрин. Эпинефрин всегда должен использоваться в сочетании с другим гемостатическим средством. Эпинефрин чаще всего используется в разведении 1:10 000, обычно вводится в 0,5-2,0-мл аликвотах.

инъекционную или клипсовую терапию с отсутствием эндоскопической терапии или другой эндоскопической терапией				
Эндоскопическая	Компараторная	Кол-во	Отношение рисков (9	5% доверительный
терапия	терапия	исследований	интервал)	
			Дальнейшее	Смертность
			кровотечение	
Эндоскопическая тер	Эндоскопическая терапия в сравнении с отсутствием эндоскопической терапии			
Тепловой контакт с	Без	15(33)	0,44 (0,36-0,54)	0.58 (0.34-0.98)
биполярной	эндоскопической			
электрокоагуляцией	терапии			
или				
нагревательным				
зондом				

Таблица 7. Мета-анализ рандомизированных исследований, сравнивающих эндоскопическую термическую,

Впрыск	Без	3(33)	0.56 (0.38-0.83)	0.18 (0.05-0.68)
абсолютного	эндоскопической			
этанола	терапии			
Инъекция	Без	6(33)	0.60 (0.36-1.00)	0.80 (0.40-1.61)
эпинефрина +	эндоскопической			
полидоканола	терапии			
Одна эндоскопическа	я терапия против друг	ой эндоскопической те	рапии	
Тепловой контакт с	Инъекция	5 (33)	0.69 (0.47-1.01)	1.60 (0.57-4.52)
биполярной	абсолютного			
электрокоагуляцией	этанола			
или зондом-				
нагревателем				
Клипсы	Инъекция	2 (64,65)	0.20 (0.07-0.56)	2.11 (0.60-7.44)
	эпинефрина			
Клипсы	Тепловой контакт с	4 (33)	1.31 (0.36-4.75)	1.16 (0.38-3.52)
	биполярной			
	электрокоагуляцией			
	или зондом-			
	нагревателем			
Инъекция	Инъекция	7 (33)	0.34 (0.23-0.50)	0.52 (0.23-1.16)
эпинефрина +	эпинефрина			
вторая модальность				
Аргоноплазменная	Инъекция	3 (67-69)	0.82 (0.21-3.19)	0.85 (0.30-2.33)
коагуляция +/-	эпинефрина +			
эпинефрин	вторая модальность			
Гетерогенность (t2 >50%).				

Введение эпинефрина в сочетании с другими методами. Комиссия также рассмотрела вопрос о том, следует ли всегда использовать такие методы, как термоконтактные устройства или зажимы, в сочетании с введением эпинефрина. Эндоскописты обычно используют эпинефрин у пациентов с активным кровотечением для уменьшения кровотечения и улучшения видимости перед применением другого метода или у пациентов с некровоточащими стигматами высокого риска для предотвращения повторного кровотечения во время применения другого метода. Мета-анализ двух небольших РКИ, сравнивающих эпинефрин перед биполярной электрокоагуляцией и только биполярную электрокоагуляцию, выявил меньшее дальнейшее кровотечение при комбинированной терапии (ОР=0,35, 0,18-0,71) без существенной разницы в смертности (ОР=0,49, 0,09-2,60) (33). Поскольку показатели дальнейшего кровотечения (25%, 34%) были необычно высокими в группах с биполярной монотерапией, а данные умеренного качества свидетельствуют о том, что биполярная электрокоагуляция или монотерапия нагревательным зондом снижают дальнейшее кровотечение и смертность, комиссия не считает, что эти ограниченные данные позволяют утверждать, что применению термоконтактных устройств всегда должно предшествовать введение эпинефрина. Мета-анализ двух небольших РКИ, в которых сравнивались клипсы плюс эпинефрин и только клипсы, не выявил существенной разницы в дальнейшем кровотечении (OP=1,10, 0,42-2,88) или смертности (OP=0,63, 0,10-3,87) (64,78). Однако в обоих исследованиях эпинефрин вводился после установки клипс. Некоторые эндоскописты используют эпинефрин после наложения клипс, а не до, чтобы избежать местного отека при введении большого объема, который может затруднить наложение клипс, или для лечения остаточного кровотечения после наложения клипс.

Гемостатический порошковый спрей ТС-325. Мы провели оценку гемостатического порошкового спрея, ограничив наш поиск продуктами, коммерчески доступными в США на момент разработки данного документа. ТС-325 прилипает только к активно кровоточащим очагам, поэтому его использование при некровоточащих очагах, скорее всего, неэффективно (79). С помощью катетера, кончик которого находится в 1-2 см от места кровотечения, ТС-325 наносится 1-2-секундными всплесками до тех пор, пока место кровотечения не будет закрыто и кровотечение не остановится.

Было выявлено два опубликованных РКИ, но на них не полагались, поскольку оба включали рутинные эндоскопии второго вида (80,81). На момент поиска литературы нам было известно о крупном РКИ, проведенном Лау и др. (82) (clinicaltrials.gov NCT02534571), а результаты полного исследования были опубликованы в 2020 году. В этом не имеющем преимуществ РКИ сравнивали ТС- 325 со стандартной терапией (клипирование или контактная термокау- гуляция 6 предшествующих инъекций эпинефрина) у 224 пациентов с активно кровоточащими неварикозными поражениями, включая 130 с язвами. Первичный результат, дальнейшее кровотечение в 30 дней, произошло у 8/65 (12,3%) при использовании ТС-325 и 10/65 (15,4%) при стандартной терапии у пациентов с язвами: разница = 23%, 215% - 9%.

В последних руководствах предлагается использовать TC-325 в качестве временной меры, за которой должно последовать использование второго окончательного гемостатического метода (50,83). Это основано на том, что порошок TC-325 отслаивается от слизистой и выводится из ЖКТ в течение 24 часов после применения (50,79,83), а дальнейшее кровотечение часто встречается в обсервационных исследованиях TC-325: например, 31% (95% ДИ 26%-37%) в мета-анализе 18 обсервационных исследований и 2 РКИ (84). В отличие от этого, результаты Лау и др. свидетельствуют о том, что TC-325 может быть эффективен в качестве единственного препарата.

Учитывая схожие показатели дальнейшего кровотечения при использовании ТС-325 по сравнению со стандартной терапией и 95% ДИ, свидетельствующие не более чем о 9% увеличении частоты дальнейшего кровотечения при использовании ТС-325, комиссия вынесла условную рекомендацию по применению гемостатического порошкового спрея ТС-325 при активно кровоточащих язвах. Комиссия считает, что необходимы дальнейшие исследования для подтверждения того, что ТС-325 можно использовать в качестве монотерапии, особенно у пациентов с активным кровотечением, которое составляло лишь небольшую часть пациентов в исследовании Лау и др. Учитывая, что ТС-325 не превосходил другие стандартные эндоскопические гемостатические методы лечения, стоимость становится основным фактором при принятии решения о применении ТС-325. Группа экспертов предположила, что в таких странах, как США, где стоимость препарата чрезвычайно высока (прейскурантная цена в США - 2500 долларов в ноябре 2020 года), ТС-325 не должен быть

первоначальным методом лечения, если другие методы терапии могут быть легко применимы. Такие факторы, как расположение и размер язвы, опыт эндоскописта и доступность методов лечения, влияют на выбор первоначального метода. Экономический анализ показал, что стандартная эндоскопическая терапия с последующим применением ТС-325 в случае неудачи стандартной терапии является доминирующей стратегией (более эффективной и менее дорогостоящей) по сравнению со стандартной терапией, только ТС-325 или ТС-325 с последующим применением стандартной терапии в случае неудачи ТС-325 (85). Однако стоимость ТС-325, использованного в модели, была намного ниже текущих цен в США, а использованные показатели повторного кровотечения были намного выше, чем у Lau et al., что ставит под сомнение применимость результатов в настоящее время. Изменения в стоимости ТС-325 могут повлиять на решения относительно его использования в качестве начальной терапии, и будущие экономические анализы могут помочь в определении пороговых значений стоимости для принятия таких решений.

Клипсы под прицелом. Наложение надмозговых клипс выполняется аналогично эндоскопическому <mark>лиги</mark>рованию: На дистальный кончик эндоскопа надевается колпачок с одной клипсой, крово<mark>точащ</mark>ий очаг приближается к лицу, колпачок наде<mark>вается</mark> на очаг, обхватывая его, очаг всасывается в колпачок, и клипса отпускается. У пациентов с рецидивирующим кровотечением после предыдущего успешного эндоскопического гемостаза, РКИ показало, что клипсы через прицел превосходят стандартную терапию в отношении дальнейшего кровотечения (5/33 [15,2%] против 19/33 [57,6%], разница =-42%, -63% до - 22%) без существенной разницы в смертности (86). В 94% контрольной группы использовались стандартные клипсы, что потенциально ограничивает обобщающую способность данного исследования в отношении сравнения клипс, накладываемых через скобу, с другими формами гемостатической терапии.

На момент поиска литературы нам было известно о проведении РКИ по использованию клипс для начального лечения УГИБ (clinicaltrials.gov NCT03216395), результаты которого были опубликованы в 2020 году. В этом исследовании сравнивались эпинефрин плюс клипсы над скопом с эпинефрином плюс биполярная электрокоагуляция или клипсы у пациентов с тяжелой УГИБ из-за поражений Дьелафоя (N = 5) или язв (N = 48) с активным кровотечением, видимыми сосудами, тромбами или

допплеропозитивными плоскими пятнами (87). Дальнейшее кровотечение при язвах произошло у 1/23 (4%) против 7/25 (28%) (разница 5--24%, -43% до -4%), смертей не было. Это РКИ повышает возможность применения клипс через прицел в качестве начального лечения. Однако ограничения исследования, приведшие к очень низкому качеству доказательств, не позволили нам изменить нашу рекомендацию в отношении клипс, накладываемых через край (см. Дополнительную таблицу 10.1, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962).

Выводы. Доказательства клинической пользы эндоскопической терапии наиболее убедительны для термоконтактных устройств (биполярная электрокоагуляция и зонд-нагреватель) и введения абсолютного этанола. Данные низкого и очень низкого качества также свидетельствуют о пользе клипс, АРС и мягкой монополярной электрокоагуляции. Монотерапия эпинефрином менее эффективна, чем другие стандартные методы монотерапии, а также менее эффективна, чем эпинефрин плюс второй метод. Гемостатический порошковый спрей ТС-325 кажется эффективным при активно кровоточащих язвах, хотя в настоящее время его стоимость высока и может ограничить его использование в качестве начальной эндоскопической терапии по этому показанию в США. Клипсы, накладываемые через прицел, представляются полезными для пациентов с рецидивирующим язвенным кровотечением после предыдущего успешного эндоскопического гемостаза. По сравнению с рекомендациями ACG 2012 года (1), нынешние рекомендации расширены и включают в себя АРС, мягкую монополярную электрокоагуляцию, гемостатический порошковый спрей ТС-325 и клипсы для чрезкожного гемостаза.

Антисекреторная терапия после эндоскопической гемостатической терапии кровоточащих язв

13. Мы рекомендуем высокодозную терапию ИПП, применяемую постоянно или периодически в течение 3 дней после успешной эндоскопической гемостатической терапии кровоточащей язвы (сильная рекомендация, доказательства умеренного и высокого качества).

Краткое описание доказательств. Гипотеза, ведущая к использованию высокодозной терапии ИПП у пациентов с кровоточащими язвами, основанная на данных in vitro, заключается в том, что снижение внутрижелудочной кислоты

способствует формированию и стабильности сгустка (88-90). Должен ли целевой внутрижелудочный рН быть около 7 (88,89), или достаточно ингибирования пепсининдуцированного лизиса сгустка при рН=4-5 (89,90), неизвестно.

Мы выявили 7 РКИ с 8 рандомизированными сравнениями терапии высокими дозами ИПП (определенными как 80 мг в день в течение не менее 3 дней) по сравнению с плацебо (6 РКИ) (54,91-95) или отсутствием лечения (2 сравнения в 1 РКИ) (96) после успешной эндоскопической гемостатической терапии (см. Дополнительную таблицу 11.1, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962). Четыре сравнения включали непрерывную внутривенную терапию ИПП с болюсом 80 мг и последующей инфузией 8 мг/ч в течение 72 часов (54,91,95,96) и 4 сравнения включали прерывистую терапию ИПП: 40 мг дважды в день перорально (92,94), 20 мг каждые 6 часов перорально (93) и болюс 80 мг с последующим приемом 40 мг каждые 12 часов внутривенно (96). Семь сравнений были из Азии и одно из Ирана (93). Эти высококачественные данные показали, что терапия ИПП значительно снижает дальнейшее кровотечение (ОР = 0,43, 0,33-0,56), смертность (OP = 0,41, 0,22-0,79) и хирургическое вмешательство (OP = 0,42,0,25-0,71) по сравнению с плацебо/отсутствием лечения. Анал<mark>из под</mark>групп не выявил доказательств разницы в эфф<mark>екте л</mark>ечения между непрерывной и прерывистой терапией ИПП (тесты на разницу в $\frac{\text{под}}{\text{группах P}} > = 0,90$). Анализ чувствительности, ограниченный 4 исследованиями, в которых монотерапия эпинефрином не использовалась в качестве доскопической гемостатической терапии (91,92,94,95), также выявил преимущества в отношении дальнейшего кровотечения: RR = 0,35, 0,22-0,55.

Мы выявили 9 РКИ, в которых сравнивалась высокодозная терапия ИПП с терапией H2RA после успешной эндоскопической гемостатической терапии (см. Дополнительную таблицу 11.2, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962). В четырех РКИ использовался внутривенный болюс 80 мг ИПП с последующей инфузией 8 мг/ч (97-100), в одном внутривенный болюс 40 мг ИПП с последующей инфузией 6,7 мг/ч (101), а в четырех - прерывистая внутривенная терапия ИПП (40 мг каждые 6 ч (102) или 12 ч (103); болюс 80 мг с последующими 40 мг каждые 8 ч (104) или дважды в день (105)). Шесть РКИ включали американские (98) или европейские сайты (99,100,102-104). Эти данные умеренного качества показали снижение дальнейшего кровотечения при использовании ИПП по

сравнению с терапией H2RA (OP=0,56, 0,41-0,77), но ни смертность, ни хирургическое вмешательство не были значительно ниже при использовании ИПП. Опять же, не было отмечено доказательств различий в эффекте лечения между непрерывной и прерывистой терапией ИПП (различия по подгруппам Р >=0,90).

Мы выявили 12 РКИ, в которых сравнивали болюсный прием 80 мг с последующей непрерывной инфузией 8 мг/ч в течение 3 дней с менее интенсивным режимом приема ИПП после успешного эндоскопического гемостаза (96,106-116) (см. Дополнительную таблицу 11.3, Дополнительный цифровой контент, http:// links.lww.com/AJG/B962). Сравнивались 40 мг в сутки в 4 РКИ (106,108,109,112), 40 мг дважды в день в 3 РКИ (113-115), 80 мг дважды в день в 1 РКИ (107), 80 мг болюсно и 40-80 мг каждые 6-12 часов в 3 РКИ (96,110,111) и 40 мг болюсно с последующей инфузией 4 мг в час в 1 РКИ (116). Мета-аналитическая оценка дальнейшего кровотечения при непрерывной болюсной инфузии по сравнению с менее интенсивными схемами (ОР = 1,12, 0,86-1,47; разница рисков = 1%, от 22% до 4%) свидетельствовала скорее о большем, чем о меньшем дальнейшем кровотечении при непрерывной болюсной инфузии ИПП, хотя нижние границы 95% ДИ соответствовали снижению относительного риска на 14% или снижению абсолютного риска на 2% при непрерывной болюсной инфузии. Анализ подгрупп не выявил существенных различий, связанных с дозой, частотой или способом применения ИПП.

Комиссия дала настоятельную рекомендацию по применению высокодозной терапии ИПП непрерывно или периодически в течение 3 дней после успешного эндоскопического гемостатического лечения, основываясь на высококачественных данных, подтверждающих значительное относительное снижение риска дальнейшего кровотечения и смертности по сравнению с плацебо/отсутствием лечения, и данных умеренного качества, подтверждающих положительное влияние на дальнейшее кровотечение по сравнению с H2RA. Величина пользы в этих РКИ была практически одинаковой при использовании высокодозного болюса с последующей непрерывной инфузией ИПП (80 мг болюса, 8 мг/ч в сутки) и интермиттирующего ИПП со средней общей суточной дозой 80-160 мг (в некоторых случаях с начальным болюсом 80 мг). Затем группа экспертов рассмотрела вопрос о дозировке и способе применения высокодозных ИПП. Высококачественные данные поддерживают

болюс 80 мг с последующей инфузией 8 мг/ч у пациентов, получающих высокодозную непрерывную внутривенную схему приема ИПП. В отличие от этого, имеющиеся данные не позволяют с уверенностью говорить об оптимальной дозировке прерывистой терапии высокими дозами ИПП. На основании данных РКИ предлагается интермиттирующая доза 40 мг 2-4 раза в день, вводимая перорально или внутривенно, причем более высокие общие дозы потенциально желательны в западных популяциях, поскольку, по сообщениям, ИПП обладают меньшим фармакодинамическим и клиническим эффектом в западных популяциях, чем в азиатских (117). Первоначальный пероральный или внутривенный болюсный прием 80 мг может быть целесообразным для потенциального достижения большего эффекта на внутрижелудочный рН в первый день лечения (118). Прерывистые дозы можно вводить перорально, при условии, что пациент бодрствует, не испытывает тошноты, рвоты или дисфагии. Пероральный прием, повидимому, вызывает фармакодинамический эффект, аналогичный эффекту эквивалентных доз внутривенных ИПП, хотя начальный подъем в внутрижелудочного рН при пероральном приеме ИПП может отставать на 15-60 минут от такового <mark>при внутривенном приеме ИПП (111,119,120)</mark>. На выбор непрерывной ин-фузионной терапии по сравн<mark>ению</mark> с интермиттирующей терапией ИПП могу<mark>т влият</mark>ь такие факторы, как простота применения и стоимость.

Заключение. Высокодозная терапия ИПП, определяемая как 80 мг в день в течение 3 дней, проводимая непрерывно или прерывисто после эндоскопической гемостатической терапии, снижает дальнейшее кровотечение и смертность. Непрерывная терапия должна включать болюс 80 мг с последующим переходом на 8 мг/ч. В отличие от этого, оптимальная дозировка при прерывистой пероральной или внутривенной терапии не определена, хотя мы предлагаем 80 мг болюса с последующим приемом 40 мг 2-4 раза в день. Данная рекомендация расширяет рекомендации Руководства АКГ 2012 года (1), не ограничиваясь непрерывной инфузией ИПП, и включает интермиттирующую пероральную или внутривенную терапию высокими дозами ИПП. Предлагаемая эндоскопическая и медикаментозная терапия, основанная на эндоскопических особенностях язв, показана на рисунке 3.

14. Мы рекомендуем пациентам высокого риска с УГИБ вследствие язв, которые получали эндоскопическую гемостатическую терапию с последующей краткосрочной терапией высокими дозами ИПП в стационаре, продолжать принимать ИПП дважды в день до 2 недель после индекса эндоскопии (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

Резюме доказательств. Далее группа экспертов рассмотрела дозировку ИПП для пациентов высокого риска, которые получили рекомендованную эндоскопическую гемостатическую терапию с последующим краткосрочным приемом высоких доз ИПП. Было выявлено одно РКИ, в которое были включены пациенты, поступившие с оценкой по шкале Роколла 6 долларов, прошедшие успешную эндоскопическую гемостатическую терапию язвы с активным кровотечением, некровоточащим видимым сосудом или слипшимся тромбом и получавшие в течение 3 дней болюс с последующей непрерывной инфузией ИПП (121) (см. дополнительную таблицу 12.1, Дополнительный цифровой контент, http://links. lww.com/AJG/B962). Пациенты были рандомизированы на прием 40 мг перорального эзомепразола дважды в день против одного раза в день в течение 11 дней, а затем все пациенты получали еще 2 недели эзомепразол 40 мг один

раз в день. Последующие кровотечения были ниже как через 14 дней, так и в первичном анализе через 28 дней (10/93 [10,8%] против 27/94 [28,7%]; разница = -18%, -29% до -7%). По мнению экспертов, пероральный прием ИПП два раза в день в течение 2 недель является безопасным, хорошо переносимым, легкодоступным и относительно недорогим. Эти факторы в сочетании с низкокачественными доказательствами эффективности в снижении дальнейшего кровотечения привели группу к условной рекомендации принимать ИПП дважды в день до 2 недель после индексной эндоскопии в этой группе населения. Через 2 недели схема, использованная в единственном соответствующем РКИ (121), переводила пациентов на 2-недельный курс однократного приема ИПП. Имеющиеся данные не позволяют нам определить, обеспечит ли более длительный курс двухразового приема ИПП или общая терапия ИПП дополнительный эффект в этой популяции.

Заключение. Двухразовая терапия ИПП в течение 4-14 дней после индексной эндоскопии уменьшает дальнейшее кровотечение по сравнению с одноразовой терапией ИПП у пациентов высокого риска, которые получили эндоскопическую терапию после 3 дней терапии высокими дозами ИПП. Это новая рекомендация, основанная на данных, которые стали доступны после публикации Руководства АКГ 2012 года.

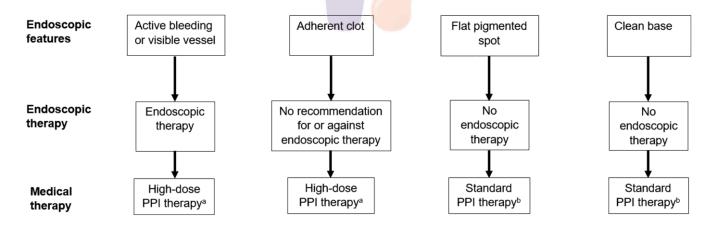


Рисунок 3. Эндоскопическая и медикаментозная терапия при язвенном кровотечении в зависимости от эндоскопических особенностей язвы. аПри непрерывном режиме рекомендуется болюсная доза 80 мг с последующей инфузией 8 мг/мин в течение 3 дней. Для прерывистых режимов рекомендуется доза 40 мг 2-4 раза в день в течение 3 дней, если возможно, перорально, при этом первоначальный болюс 80 мг может быть целесообразным. Стандартная терапия ИПП (например, пероральный прием ИПП один раз в день) была рекомендована предыдущими руководствами (1,37), но в настоящем документе не оценивается. ИПП - ингибитор протонной помпы.

Рецидив язвенного кровотечения после успешной эндоскопической гемостатической терапии

15. Мы рекомендуем пациентам с рецидивом кровотечения после эндоскопической терапии кровоточащей язвы пройти повторную эндоскопию и эндоскопическую терапию, а не хирургическое вмешательство или транскатетерную эмболизацию артерий (условная рекомендация, доказательства низкого качества для сравнения с хирургическим вмешательством, доказательства очень низкого качества для сравнения с транскатетерной эмболизацией артерий).

Резюме доказательств. В одном РКИ оценивалась повторная эндоскопия в сравнении со срочной операцией у пациентов с повторным кровотечением после эндоскопической терапии (122) (табл. 8; см. дополнительную таблицу 13.1, Supple- mentary Digital Content, http://links.lww.com/AJG/B962). Лау и др. обнаружили более частые повторные кровотечения при эндоскопии по сравнению с операцией (11/48 [22,9%] против 3/44 [6,8%]; разница = 16%, 2%-30%), но без существенной разницы в смертности (5/48 [10,4%] против 8/44 [18,2%]; разница = 28%, 223%-7%). Хирургическое вмешательство впоследствии потребовалось в 13/48 (27,1%) случаях, когда назначалась эндоскопия, в то время как повторная операция потребовалась в 4/44 (9,1%) случаях, когда назначалась хирургия (разница = 18%, 3%-33%). Осложнения при эндоскопии встречались реже (7/48 [14,6%] против 16/44 [36,4%]; разница = -22%, -39% до -4%) и возникли после спасительной операции у всех, кроме 1 пациента в группе эндоскопии. Продолжительность пребывания в стационаре была одинаковой в двух группах.

Учитывая, что повторное применение эндоскопической терапии было успешным в предотвращении дальнейшего кровотечения примерно у трех четвертей пациентов с рецидивом язвенного кровотечения после эндоскопической терапии и было связано с гораздо меньшим количеством осложнений, чем хирургическое лечение, комиссия предложила повторную эндоскопию, а не хирургическое лечение в этой популяции. Ни одно РКИ не сравнивает повторную эн- доскопию с интервенционной радиологией и ТАЭ. Однако, учитывая относительно высокий процент успеха повторной эндоскопической терапии при рецидиве кровотечения после первоначальной эндоскопической терапии, о котором сообщали Лау и др. (122) и РКИ с

клипсами, упомянутыми выше (86), а также безопасность, простоту и доступность эндоскопии, комиссия предложила повторную эндоскопию, а не ТАЭ у этих пациентов, хотя доказательства были признаны очень низкого качества.

При проведении повторной эндоскопической терапии следует соблюдать осторожность. У двух из 48 пациентов, получавших повторную терапию с использованием нагревательного зонда в РКИ (122), развилась перфорация, а мета-анализ неблагоприятных событий в РКИ эндоскопической терапии показал, что примерно половина перфораций, зарегистрированных при использовании нагревательного зонда, произошла у пациентов, получавших 2 последовательные процедуры (33). Несмотря на неконтролируемость и очень низкое качество доказательств, эти сообщения повышают вероятность того, что термоконтактные методы лечения, такие как нагревательный зонд, при проведении нескольких эндоскопий во время одной и той же госпитализации, могут иметь повышенный риск перфорации. Таким образом, если при первой эндоскопии использовался тепловой контакт, можно рассмотреть альтернативные формы гемостатической терапии. Кроме того, отдельных <mark>паци</mark>ентов можно рассматривать для лечения с помощью ТАЭ или хирургического вмешательства вмест<mark>о повт</mark>орной эндоскопии на основании клин<mark>ически</mark>х или эндоскопических особенностей. Например, в рандомизированном исследовании <mark>Лау</mark> и др. (122) неудача повторной эндоскопической гемостатической терапии была связана с гипотонией на момент повторного кровотечения и размером язвы более 2 см.

Заключение. У пациентов с рецидивирующим кровотечением после эндоскопической терапии кровоточащей язвы повторная эндоскопия и эндоскопическая терапия успешно предотвращают дальнейшее кровотечение примерно у трех четвертей пациентов, с меньшим количеством осложнений, чем при хирургическом лечении. Эта рекомендация осталась неизменной по сравнению с рекомендациями АСG 2012 года (1).

Неудача эндоскопической гемостатической терапии при кровоточащих язвах

Краткое изложение доказательств. Неудача эндоскопической терапии может иметь различные определения; например, постоянное кровотечение после первоначальной или последующей эндоскопической терапии и рецидивирующее кровотечение после повторной эндоскопической терапии. Систематический обзор и мета-анализ 13

обсервационных исследований при неварикозном УГИБ (все с высоким риском необъективности) (123) и последующее популяционное когортное исследование всех пациентов с язвенным кровотечением, не прошедших эндоскопическую терапию в Стокгольме с 2000 по 2014 год (124), соответствовали критериям оценки ТПЭ в сравнении с хирургическим вмешательством (см. Дополнительную таблицу 14.1, Дополнительный цифровой контент, http://links.lww.com/AJG/B962). Результаты мета-анализа и дополнительного когортного исследования были схожими без разницы в смертности, зафиксированной при ТАЭ по сравнению с хирургическим вмешательством: мета-анализ OR = 0,77, 0,50-1,18 (123); скорректированная 30-дневная смертность HR = 0,70, 0,37-1,35 (124). Дальнейшее кровотечение чаще встречалось при ТПЭ по сравнению с операцией (ОР = 2,44, 1,77-3,36 в мета-анализе; скорректированный ОР = 2,48, 1,33-4,62 в когортном исследовании), в то время как основные осложнения встречались реже при ТПЭ (ОР = 0,45, 0,30-0,67 в мета-анализе; в когортном исследовании: 9/109 [8,3%] против 66/ 205 [32,2%], разница=224%, 232%-216%). В когортном исследовании продолжительность пребывания в больнице при ТПЭ была короче: медиана 8 против 16 дней; скорректированный коэффициент ускорения = 0,59,0,45-0,77.

Хотя операция, вероятно, была более эффективной в плане снижения дальнейшего кровотечения, тот факт, что ТАЭ ассоциировалась с заметно меньшим количеством осложнений и не была связана с

повышенной смертностью, позволил комиссии предположить, что ТАЭ является разумным первоначальным выбором в лечении пациентов с кровоточащими язвами, которые не смогли пройти эндоскопическую терапию. Тем не менее, выбор между ТПЭ и хирургическим вмешательством может варьироваться в зависимости от таких факторов, как сопутствующие заболевания пациента и текущий медицинский статус, а также местный опыт и доступность процедур (например, опыт местных интервенционных радиологов в ТПЭ при УГИБ и опыт местных хирургов в хирургии язвы). Кроме того, пациенты и врачи могут поразному оценивать конкурирующие преимущества дальнейшего кровотечения по сравнению с осложнениями и продолжительностью госпитализации, причем те, кто наиболее обеспокоен дальнейшим кровотечением, выбирают операцию, а те, кто наиболее заинтересован в предотвращении осложнений и длительной госпитализации, выбирают ТЭП.

Заключение. У пациентов, не прошедших эндоскопическую терапию, ТПЭ демонстрирует заметное снижение осложнений и продолжительности пребывания в стационаре без разницы в смертности по сравнению с хирургическим вмешательством, но имеет более высокий уровень дальнейшего кровотечения. Новые данные привели к изменению рекомендаций АСG 2012 года, в которых говорилось, что обычно используется либо операция, либо ТАЭ (1).

Таблица 8. Рандомизированное исследование эндоскопического повторного вмешательства в сравнении с хирургическим вмешательством у пациентов с рецидивом кровотечения после успешной эндоскопической терапии (122)

Результат	Эндоскопия (N = 48)	Хирургия (N = 44)	Абсолютная разница (95% доверительный интервал)
Дальнейшее кровотечение, n (%)	11 (22.9)	3 (6.8)	16% (от 2% до 30%)
Смерть, п (%)	5 (10.4)	8 (18.2)	-8% (-22% к 7%)
Операция по поводу повторного кровотечения или осложнения после первоначально назначенного лечения, п (%)	13 (27.1)	4 (9.1)	18% (от 3% до 33%)
Осложнения, n (%)	7 (14.6)	16 (36.4)	-22% (-39% до -4%)
Госпитальные дни, медиана (диапазон)	10 (2-111)	11 (4-42)	Не сообщается

Осложнения включали дыхательную недостаточность, инфаркт миокарда, сердечную аритмию, инсульт, пневмонию, дегисценцию раны или инфекцию, острую почечную недостаточность, абдоминальный сепсис, повторное кровотечение и напряженный пневмоторакс. Все осложнения, кроме одного в группе эндоскопии, возникли после спасительной операции.

БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Большая часть доказательств, подтверждающих эти руководящие положения, имеет низкое или очень низкое качество, что предполагает наличие многих возможностей для дальнейших исследований с целью улучшения ведения пациентов с УГИБ. Темы для изучения в будущем могут включать следующее. (і) Совершенствование инструментов оценки риска и внедрение их в электронные медицинские карты для своевременной поддержки принятия решений. Дальнейшие исследования должны быть направлены на повышение специфичности при выявлении пациентов с очень низким риском, улучшение эффективности при выявлении пациентов с высоким риском (например, тех, кто может потребовать переливания крови, гемостатического вмешательства или интенсивной терапии), и документальное подтверждение того, что внедрение этих методов может улучшить результаты. (іі) Совершенствование начального, доэндоскопического ведения. Остается неопределенность в отношении начальной реанимации: Должна ли цель заключаться в нормальном уровне артериального давления или более ограниченное введение жидкости и более низкие показатели артериального давления уместны, по крайней мере, у подгруппы пациентов с более тяжелым кровотечением? Аналогичным образом, существуют ли критерии (например, гемодинамический статус и реакция на первоначальную реанимацию), которые определяют подгруппу пациентов, которым полезно проводить эндоскопию как можно раньше? Хотя предэндоскопические ИПП широко используются с заметной вариабельностью в рекомендациях руководства, исследование, должным образом разработанное для выявления любого потенциального небольшого клинического преимущества, не показанного ранее, будет большим и сложным. (iii) Усовершенствования в гемостатической терапии. Области для исследования включают определение того, требуют ли язвы, обработанные гемостатическим порошковым спреем, эндоскопического лечения вторым методом - по крайней мере, в отдельных случаях (например, при извержении), лучшее определение ситуаций для использования различных методов (например, клипсы, накладываемые через прицел), надлежащая оценка новых гемостатических вмешательств, роль допплеровского зонда в руководстве

эндоскопической терапией и разработка экономических моделей для выбора терапии среди нескольких эффективных методов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данное руководство было подготовлено в сотрудничестве с Комитетом по практическим параметрам Американского колледжа гастроэнтерологии. Комитет выражает особую благодарность Нилу Сенгупте, доктору медицины, FACG, который выполнял функции наблюдателя за выполнением данного руководства.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Поручитель статьи: Лорен Лейн, доктор медицинских наук.

Конкретный вклад автора: Л.Л.: концепция и дизайн исследования; обзор литературы; извлечение данных; анализ и интерпретация данных; первоначальная редакция рукописи. A.N.B. и J.R.S.: концепция и дизайн исследования; обзор литературы; извлечение данных; интерпретация данных; критический пересмотр рукописи. М.М.: обзор литературы; извлечение данн<mark>ых; ана</mark>лиз и интерпретация данных; крит<mark>ическа</mark>я правка рукописи. Г.И.Л.: концепция и дизайн исследования; обзор литературы; <mark>извл</mark>ечение данных; анализ и интерпретация данных; критический пересмотр рукописи. Все авторы одобрили представленный окончательный вариант. Финансовая поддержка: Американский колледж гастроэнтерологии (поддержка поиска литературы).

Потенциальные конкурирующие интересы: Л.Л.: консультант, Phathom Pharmaceuticals. А.Н.Б.: консультант/член наблюдательного совета, Olympus; консультант/лектор, Cook. J.R.S., М.М. и G.I.L.: не сообщают.

ССЫЛКИ

- 1. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. Am J Gastroenterol 2012;107:345–60.
- 2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. Gastroenterology 2019;156:254–72.e11.
- 3. Laine L, Spiegel B, Rostom A, et al. Methodology for randomized trials of patients

- with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Recommendations from an international consensus conference. Am J Gastroenterol 2010;105:540–50.
- 4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924–6.
- Schu nemann H, Broz ek J, Guyatt G, et al. Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations Using the GRADE Approach. 2013. (https://gdt.gradepro.org/app/handbook/ handbook.html#h.9rdbelsnu4iy).
- 6. 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: 115–21.e2.
- Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: International multicentre prospective study. BMJ 2017;356:i6432.
- Shung DL, Au B, Taylor RA, et al. Validation of a machine learning model that outperforms clinical risk scoring systems for upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 2020;158:160–7.
- Ramaekers R, Mukarram M, Smith CA, et al.
 The predictive value of preendoscopic risk scores to predict adverse outcomes in emergency department patients with upper gastrointestinal bleeding: A systematic review. Acad Emerg Med 2016;23:1218–27.
- 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;373:42–7.
- 11. Banister T, Spiking J, Ayaru L. Discharge of patients with an acute upper gastrointestinal bleed from the emergency department using an extended Glasgow-Blatchford Score. BMJ Open Gastroenterol 2018;5: e000225.
- 12. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. JAMA 2016;316:2025–35.
- 13. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2016;10:CD002042.

- 14. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2013;368:11–21.
- 15. Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): A pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. Lancet 2015; 386:137–44.
- 16. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. Am Heart J 2013;165:964–71 e1.
- 17. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). Am J Cardiol 2011;108:1108–11.
- 18. Rahman R, Nguyen DL, Sohail U, et al. Preendoscopic erythromycin administration in upper gastrointestinal bleeding: An updated meta- analysis and systematic review. Ann Gastroenterol 2016;29:312–7.
- Na HK, Jung HY, Seo DW, et al. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A pilot randomized controlled trial. Korean J Intern Med 2017;32:1002–9.
- 20. Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastrointest Endosc 2011;73:245–50.
- 21. Javad Ehsani Ardakani M, Zare E, Basiri M, et al. Erythromycin decreases the time and improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2013;6: 195–201.
- 22. Pateron 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;57:582–9.
- 23. Barkun AN, Bardou M, Martel M, et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: A meta-analysis. Gastrointest Endosc 2010;72:1138–45.
- 24. Barkun AN, Bardou M, Martel M, et al. Response. Gastrointest Endosc 2011;74:234-5.
- 25. Daram SR, Garretson R. Erythromycin is preferable to metoclopramide as a prokinetic in acute upper GI bleeding. Gastrointest Endosc 2011;74: 234.
- 26. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, et al. Erythromycin, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: Case reports, major risk

- factors and illness severity. Ther Adv Infect Dis 2014;2:47–59.
- 27. Tschida SJ, Guay DR, Straka RJ, et al. QTc-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: A prospective evaluation and review of the literature. Pharmacotherapy 1996;16:663–74.
- Package Insert, Erythromycin Lactobionate: 11/05/2019. Drugs@FDA. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/ 050609s041lbl.pdf). Accessed September 26, 2020.
- 29. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: A randomized, controlled, double-blind trial. Am J Gastroenterol 2006;101:1211–5.
- Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJ, et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: Randomised double blind controlled trial. BMJ 1992;304:143–7.
- 31. Hawkey GM, Cole AT, McIntyre AS, et al. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: Value of endoscopic findings as surrogate end points. Gut 2001;49:372–9.
- 32. Lau JY, Leung WK, Wu JC, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2007;356:1631–40.
- 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.
- 34. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1997;336:1054–8.
- 35. Sung JJ, Chan FK, Lau JY, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: A randomized comparison. Ann Intern Med 2003;139:237–43.
- 36. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2007;82:286–96.
- 37. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2015;47:a1–46.
- 38. National Institute for Health and Care Excellence. Acute Upper Gastrointestinal

- Bleeding in Over 16s: Management. CG141. 2012.
- 39. 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;152:101–13.
- 40. Institute of Medicine (IOM). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.
- 41. Laine L. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. N Engl J Med 2016;375:1198.
- 42. 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;22:267–71.
- 43. Cooper GS, Chak A, Connors AF Jr, et al. The effectiveness of early endoscopy for upper gastrointestinal hemorrhage: A community-based analysis. Med Care 1998;36:462–74.
- 44. Cooper GS, Chak A, Way LE, et al. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: Associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. Gastrointest Endosc 1999;49: 145–52.
- 45. Cooper GS, Kou TD, Wong RC. Use and impact of early endoscopy in elderly patients with peptic ulcer hemorrhage: A population-based analysis. Gastrointest Endosc 2009;70:229–35.
- 46. 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;36:30–6.
- 47. 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.
- 48. 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: 755–61.
- 49. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, et al. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: A nationwide cohort study. Gastrointest Endosc 2017;85:936–44 e3.
- 50. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: An update 2018. Gut 2018;67:1757–68.
- 51. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American

- Association for the study of liver diseases. Hepatology 2017;65:310–35.
- 52. Cho SH, Lee YS, Kim YJ, et al. Outcomes and role of urgent endoscopy in high-risk patients with acute nonvariceal gastrointestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:370–7.
- 53. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2020;382:1299–308.
- 54. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: A randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:455–64.
- 55. Chang-Chien CS, Wu CS, Chen PC, et al. Different implications of stigmata of recent hemorrhage in gastric and duodenal ulcers. Dig Dis Sci 1988;33:400–4.
- 56. Chung SC, Leung JW, Steele RJ, et al. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: A randomised trial. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:1631–3.
- 57. Laine L. Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract hemorrhage. A prospective controlled trial. N Engl J Med 1987;316:1613–7.
- 58. 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.
- 59. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. Gastroenterology 2002;123:407–13.
- 60. Lau JYW, Pittayanon R, Wong KT, et al. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: A randomised controlled trial. Gut 2019;68:796–803.
- 61. Koyama T, Fujimoto K, Iwakiri R, et al.
 Prevention of recurrent bleeding from gastric ulcer with a nonbleeding visible vessel by endoscopic injection of absolute ethanol: A prospective, controlled trial. Gastrointest Endosc 1995;42:128–31.
- 62. Laine L. Multipolar electrocoagulation versus injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective, randomized trial. Gastroenterology 1990;99:1303–6.
- 63. Rutgeerts P, Gevers AM, Hiele M, et al. Endoscopic injection therapy to prevent rebleeding from peptic ulcers with a protruding vessel: A controlled comparative trial. Gut 1993;34:348–50.

- 64. Chung IK, Ham JS, Kim HS, et al. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. Gastrointest Endosc 1999;49:13–8.
- 65. Ljubicic N, Budimir I, Biscanin A, et al. Endoclips vs large or small- volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. World J Gastroenterol 2012;18:2219–24.
- 66. Wang HM, Tsai WL, Yu HC, et al. Improvement of short-term outcomes for high-risk bleeding peptic ulcers with addition of argon plasma coagulation following endoscopic injection therapy: A randomized controlled trial. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1343.
- 67. Karaman A, Baskol M, Gursoy S, et al. Epinephrine plus argon plasma or heater probe coagulation in ulcer bleeding. World J Gastroenterol 2011; 17:4109–12.
- 68. Skok P, Krizman I, Skok M. Argon plasma coagulation versus injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage—A prospective, controlled study. Hepatogastroenterology 2004;51:165–70.
- 69. Taghavi SA, Soleimani SM, Hosseini-Asl SM, et al. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: A prospective, randomized trial. Can J Gastroenterol 2009;23:699–704.
- Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, et al.
 Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A metaanalysis. Gastroenterology 1992;102:139–48.
- 71. Fujishiro M, Abe N, Endo M, et al.
 Retrospective multicenter study concerning
 electrocautery forceps with soft coagulation
 for nonmalignant gastroduodenal ulcer
 bleeding in Japan. Dig Endosc 2010; 22(Suppl
 1):S15–8.
- 72. 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;45:501–5.
- 73. Kim JW, Jang JY, Lee CK, et al. Comparison of hemostatic forceps with soft coagulation versus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer—A randomized trial. Endoscopy 2015;47:680–7.
- 74. Nunoue T, Takenaka R, Hori K, et al. A randomized trial of monopolar soft-mode coagulation versus heater probe

- thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. J Clin Gastroenterol 2015;49:472–6.
- 75. Toka B, Eminler AT, Karacaer C, et al.
 Comparison of monopolar hemostatic forceps
 with soft coagulation versus hemoclip for
 peptic ulcer bleeding: A randomized trial (with
 video). Gastrointest Endosc 2019;89:792–802.
- 76. Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, et al. Comparison of adrenaline injection and bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding. Gut 1999;44:715–9.
- 77. Song SY, Chung JB, Moon YM, et al.
 Comparison of the hemostatic effect of
 endoscopic injection with fibrin glue and
 hypertonic saline- epinephrine for peptic ulcer
 bleeding: A prospective randomized trial.
 Endoscopy 1997;29:827–33.
- 78. Grgov S, Radovanovic-Dinic B, Tasic T. Could application of epinephrine improve hemostatic efficacy of hemoclips for bleeding peptic ulcers? A prospective randomized study. Vojnosanit Pregl 2013; 79. Chen YI, Barkun AN. Hemostatic powders in gastrointestinal bleeding:
- 79. A systematic review. Gastrointest Endosc Clin N Am 2015;25:535–52. 80. Baracat FI, de Moura DTH, Brunaldi VO, et al. Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal
- 80. upper gastrointestinal bleeding. Surg Endosc 2020;34:317–24.
 81. Kwek BEA, Ang TL, Ong PLJ, et al. TC-325 versus the conventional
- 81. combined technique for endoscopic treatment of peptic ulcers with high-risk bleeding stigmata: A randomized pilot study. J Dig Dis 2017; 18:323–9.
- 82. Lau Y, Pittayanon R, Kwek A, et al. A noninferiority randomized controlled trial to compare hemostatic powder TC325 and standard therapy in bleeding from nonvariceal upper gastrointestinal causes. Gastrointest Endosc 2020;9:AB14.
- 83. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the international consensus group. Ann Intern Med 2019;171:805–22.
- 84. Aziz M, Weissman S, Mehta TI, et al. Efficacy of Hemospray in non- variceal upper gastrointestinal bleeding: A systematic review with meta- analysis. Ann Gastroenterol 2020;33:145–54.
- 85. Barkun AN, Adam V, Lu Y, et al. Using Hemospray improves the cost- effectiveness ratio in the management of upper

- gastrointestinal nonvariceal bleeding. J Clin Gastroenterol 2018;52:36–44.
- 86. Schmidt A, Golder S, Goetz M, et al. Over-thescope clips are more effective than standard endoscopic therapy for patients with recurrent bleeding of peptic ulcers. Gastroenterology 2018;155:674–86 e6.
- 87. Jensen DM, Tog K, Ka G, et al. Randomized controlled trial of over-the- scope clip as initial treatment of severe non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020. [Epub ahead of print August 20, 2020.] doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.037.
- 88. Chaimoff C, Creter D, Djaldetti M. The effect of pH on platelet and coagulation factor activities. Am J Surg 1978;136:257–9.
- 89. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, et al. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. Gastroenterology 1978;74:38–43.
- 90. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, et al. Clot lysis by gastric juice: An in vitro study. Gut 1989;30:1704–7.
- 91. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med 2000;343:310–6.
- 92. Javid G, Masoodi I, Zargar SA, et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. Am J Med 2001;111:280–4.
- 93. Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, et al. Effect of oral omeprazole in reducing rebleeding in bleeding peptic ulcers: A prospective, double-blind, randomized, clinical trial. Aliment Pharmacol Ther 2003;17: 211–6.
- 94. Wei KL, Tung SY, Sheen CH, et al. Effect of oral esomeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:43–6.
- 95. Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al.
 Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to
 endoscopic treatment in patients with peptic
 ulcer bleeding: Prospective randomized
 controlled trial. J Gastroenterol Hepatol 2006;
 21:716–21.
- 96. Hung WK, Li VK, Chung CK, et al. Randomized trial comparing pantoprazole infusion, bolus and no treatment on gastric pH and recurrent bleeding in peptic ulcers. ANZ J Surg 2007;77:677–81.
- 97. Bai Y, Chen DF, Wang RQ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer

- rebleeding: A randomized trial in Chinese patients. Adv Ther 2015;32:1160–76.
- 98. Jensen DM, Pace SC, Soffer E, et al. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: A U.S. multicenter randomized, double-blind study. Am J Gastroenterol 2006;101:1991–9.
- 99. Kellici I, Kraja B, Mone I, et al. Role of intravenous omeprazole on non-variceal upper gastrointestinal bleeding after endoscopic treatment: A comparative study. Medicinski Arhiv 2010;64:324–7.
- 100. van Rensburg C, Barkun AN, Racz I, et al. Clinical trial: Intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: A multicentre, multinational, randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:497–507.
- 101. Lin HJ, Lo WC, Lee FY, et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. Arch Intern Med 1998;158:54–8
- 102. Gashi Z, Joksimovic N, Dragusha G, et al. The efficacy of PPI after endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer and role of Helicobacter pylori.

 Medicinski Arhiv 2012;66:236–9.
- 103. Demetrashvili ZM, Lashkhi IM, Ekaladze EN, et al. Comparison of intravenous pantoprazole with intravenous ranitidine in peptic ulcer bleeding. Georgian Med News 2013:7–11.
- 104. VillanuevaC,BalanzoJ,TorrasX,etal.Ome prazole versus ranitidineas adjunct therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers: A prospective and randomized study. Endoscopy 1995;27:308–12.
- 105. SheuBS,ChiCH,HuangCC,etal.Impactofi ntravenousomeprazoleon Helicobacter pylori eradication by triple therapy in patients with peptic ulcer bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:137–43.
- 106. AndriulliA, LoperfidoS, FocaretaR, etal. H igh-versuslow-doseproton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: A multicentre, randomized study. Am J Gastroenterol 2008;103:3011–8.
- 107. Bajaj JS, Dua KS, Hanson K, et al. Prospective, randomized trial comparing effect of oral versus intravenous pantoprazole on rebleeding after nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A pilot study. Dig Dis Sci 2007;52:2190–4.

- 108. Chan WH, Khin LW, Chung YF, et al.
 Randomized controlled trial of standard versus high-dose intravenous omeprazole after endoscopic therapy in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. Br J Surg 2011;98:640–4.
- 109. ChenCC,LeeJY,FangYJ,etal.Randomised clinicaltrial:High-dosevs. standard-dose proton pump inhibitors for the prevention of recurrent haemorrhage after combined endoscopic haemostasis of bleeding peptic ulcers. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:894–903.
- 110. Hsu YC, Perng CL, Yang TH, et al. A randomized controlled trial comparing two different dosages of infusional pantoprazole in peptic ulcer bleeding. Br J Clin Pharmacol 2010;69:245–51.
- 111. JavidG,ZargarSA,Riyaz-U-Saif,etal.Comparisonofp.o.ori.v.proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer.
 - J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1236-43.
- 112. Kim HK, Kim JS, Kim TH, et al. Effect of high-dose oral rabeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. Gastroenterol Res Pract 2012;2012:317125.
- of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. Am J Gastroenterol 2014;109:1005-10.
- 114. Yamada S, Wongwanakul P.
 Randomized controlled trial of high dose bolus versus continuous intravenous infusion pantoprazole as an adjunct therapy to therapeutic endoscopy in massive bleeding peptic ulcer. J Med Assoc Thai 2012;95:349-57.
- 115. Yuksel I, Ataseven H, Koklu S, et al. Intermittent versus continuous pantoprazole infusion in peptic ulcer bleeding: A prospective randomized study. Digestion 2008;78:39-43.
- 116. Masjedizadeh AR, Hajiani E, Alavinejad P, et al. High dose versus low dose intravenous pantoprazole in bleeding peptic ulcer: A randomized clinical trial. Middle East J Dig Dis 2014;6:137-43.
- 117. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: Enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia--A post hoc analysis from the Cochrane Collaboration. Aliment Pharmacol. Ther 2005;21:1055-61.

- 118. Andersen J, Strom M, Naesdal J, et al. Intravenous omeprazole: Effect of a loading dose on 24-h intragastric pH. Aliment Pharmacol Ther 1990;4: 65-72.
- 119. Freston JW, Pilmer BL, Chiu YL, et al. Evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous lansoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:1111-22.
- 120. Laine L, Shah A, Bemanian S. Intragastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers.

 Gastroenterology 2008;134:1836-41.
- 121. Cheng HC, Wu CT, Chang WL, et al. Double oral esomeprazole after a 3-day intravenous esomeprazole infusion reduces recurrent peptic ulcer bleeding in high-risk patients: A randomised controlled study. Gut 2014; 63:1864-72.
- 122. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. N Engl J Med 1999;340:751-6.
- 123. Tarasconi A, Baiocchi GL, Pattonieri V, et al. Transcatheter arterial embolization

- versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. World J Emerg Surg 2019; 14:3.
- 124. Sverden E, Mattsson F, Lindstrom D, et al. Transcatheter arterial embolization compared with surgery for uncontrolled peptic ulcer bleeding: A population-based cohort study. Ann Surg 2019;269:301-9.



Источник: ACG_Clinical_Guideline__Upper_Gastrointestinal_and.14
Перевод и адаптация: <u>Лелюк Анна</u>, Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, Санкт-Петербург.