

Krzysztof Kurek, Andrzej Dąbrowski

Received: 12.03.2013

Accepted: 28.03.2013

Published: 30.04.2013

## Farmakoterapia krwawienia pochodzenia nieżylakowego z górnego odcinka przewodu pokarmowego

### Pharmacological therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych UMB. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski  
Adres do korespondencji: Dr n. med. Krzysztof Kurek, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych UMB,  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel.: 85 746 82 34, faks: 85 746 85 06, e-mail: krzysztof.kurek@umb.edu.pl  
*Praca finansowana ze środków własnych*

#### Streszczenie

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest powszechnym stanem nagłym w gastroenterologii, wymagającym szybkiego wdrożenia właściwego postępowania. Do najczęstszych przyczyn omawianej grupy krwawień zalicza się chorobę wrzodową, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka i przełyku oraz żylaki żołądka i przełyku. U wszystkich chorych z objawami krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego zalecane jest wykonanie diagnostycznej i/lub terapeutycznej gastroskopii w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Początkowe leczenie farmakologiczne obejmuje resuscytację płynową, stabilizację hemodynamiczną chorego oraz podanie inhibitora pompy protonowej (*proton pump inhibitors*, PPI) (80 mg w bolusie) przed wykonaniem gastroskopii, co zmniejsza aktywność znamion krwawienia. Chorzy przyjmujący doustne antykoagulanty przed wykonaniem endoskopii wymagają ponadto wyrównania parametrów krzepnięcia. Stosowanie dużych dawek PPI (8 mg/godz. przez co najmniej 72 godziny) po uzyskaniu endoskopowej hemostazy warunkuje utrzymanie pH w żołądku powyżej 6, co umożliwia stabilizację skrzepu. *H. pylori* jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju wrzodów trawiennych, dlatego zaleca się przeprowadzenie terapii eradykacyjnej już w momencie wznowienia żywienia doustnego. Powyższe postępowanie obniża częstość nawrotu krwawienia nieżylakowego z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Pomimo tego krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego ciągle obciążone jest znacznym ryzykiem powikłań i zgonu chorego. Celem niniejszej pracy był przegląd obecnie dostępnych zaleceń i wytycznych postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżylakowego.

**Słowa kluczowe:** krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, inhibitory pompy protonowej, *Helicobacter pylori*, wrzód trawienny, leki prokinetyczne

#### Summary

Upper gastrointestinal bleeding is a common gastroenterological emergency requiring proper management and urgent treatment. The vast majority of these haemorrhages are due to peptic ulcers, erosive gastritis and esophagitis as well as oesophageal and gastric varices. Diagnostic and/or therapeutic endoscopy is recommended within 24 h of presentation in all patients with symptoms of upper gastrointestinal bleeding. Initial pharmacological treatment includes volume resuscitation, hemodynamic stabilization and proton pump inhibitor (PPI) (bolus 80 mg) administration prior to endoscopy to downstage the bleeding lesion. In patients on anticoagulants correction of coagulopathy is recommended prior to endoscopy. High-doses of PPI (8 mg/h for at least 3 days) administration after endoscopic haemostasis promote clot stability by sustaining intragastric pH above 6. *H. pylori* is the key factor in peptic ulcer development and eradication is recommended immediately after feeding is restarted. Presented management reduces rebleeding rate. Despite this upper gastrointestinal bleeding still carries considerable rates of complications and mortality. To aim of this work was to review the currently available guidelines and recommendations in pharmacological managing in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

**Key words:** upper gastrointestinal bleeding, proton pump inhibitors, *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, prokinetic agents

## WPROWADZENIE

**K**rwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP) jest częstym stanem nagłym w gastroenterologii, związanym z dużą śmiertelnością pacjentów (6–14%) oraz wysokimi kosztami opieki medycznej. Roczna zapadalność wynosi 50–170 (średnio 102) na 100 000, jest wyższa w populacjach o niższym statusie ekonomicznym, prawie dwukrotnie częściej dotyczy mężczyzn oraz zwiększa się z wiekiem<sup>(1,2)</sup>. Szacuje się ponadto, że nawrót krwawienia występuje u około 30% chorych w ciągu pierwszych dwóch lat oraz u około 40–50% w ciągu 10 lat po przebytym krwawieniu z GOPP<sup>(3,4)</sup>.

Pod pojęciem krwawienia z GOPP rozumie się krwawienie, którego źródło znajduje się powyżej więzadła Treitza (w przełyku, żołądka lub dwunastnicy). Uwzględniając podział przewodu pokarmowego na odcinek górny, środkowy i dolny, krwawienie z GOPP ma źródło powyżej brodawki Vatera. Objawia się ono najczęściej, w zależności od intensywności krwawienia, krwistymi lub fusowatymi wymiotami, obecnością treści krwistej lub fusowatej w sondzie nosowo-żołądkowej oraz smolistymi lub krwistymi stolcami<sup>(5)</sup>. Do przyczyn krwawienia z GOPP (tabela 1) zalicza się: chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka i przełyku, rozdarcie Mallory'ego-Weissa, malformacje naczyniowe oraz nowotwory GOPP<sup>(6,7)</sup>. Etiologia krwawień z GOPP pozostaje niewyjaśniona w około 9%, przy czym obserwuje się narastanie odsetka krwawień spowodowanych przedawkowaniem doustnych antykoagulantów – acenokumarolu i warfaryny. Około 10% krwawień z GOPP stanowią krwawienia z żyłaków przełyku i żołądka, których omówienie wykracza poza ramy niniejszego opracowania.

Chorzy z krwawieniem z GOPP powinni być leczeni w regionalnych ośrodkach leczenia krwawień. W Polsce najczęściej rolę tę odgrywają oddziały chirurgiczne lub oddziały internistyczne, wyposażone w pracownię endoskopową<sup>(8)</sup>. Właściwe postępowanie obejmuje kolejno stabilizację hemodynamiczną chorego, przetoczenie krwi i preparatów krwiopochodnych, leczenie

farmakologiczne przed wykonaniem endoskopii, wykonanie terapeutycznej endoskopii GOPP, leczenie farmakologiczne po wykonaniu endoskopii GOPP oraz farmakoterapię po zakończeniu ostrego okresu choroby. W przypadkach, gdy leczenie farmakologiczne i endoskopowe okazuje się nieskuteczne, wskazane jest postępowanie chirurgiczne lub leczenie technikami radiologii zabiegowej<sup>(9)</sup>.

W niniejszej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa oraz przedstawiono aktualne zalecenia, dotyczące leczenia farmakologicznego krwawień z GOPP pochodzenia nieżylakowego.

## WCZESNE POSTĘPOWANIE FARMAKOLOGICZNE

**RESUSCYTACJA PŁYNOWA, TRANSFUZJA PREPARATÓW KRWIOZASTĘPCZYCH I KRWI**

Przed wykonaniem endoskopii chory musi być stabilny hemodynamicznie. W celu wypełnienia łożyska naczyniowego i utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi tętnicznej należy przetoczyć 1000–2000 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej lub płynu wieloelektrolitowego. W przypadku braku stabilizacji hemodynamicznej po przetoczeniu 2000 ml krystaloidów zaleca się przetoczenie preparatów krwiozastępczych (hydroksyetylenoskrobia, HES; dekstrany) lub krwi. Transfuzję koncentratu krwinek czerwonych zaleca się ponadto w przypadkach wszystkich chorych, u których stężenie hemoglobiny jest niższe niż 7 g/dl oraz u osób starszych, z chorobą niedokrwinną serca oraz niewydolnością serca, u których stężenie hemoglobiny zawiera się w przedziale 7–10 g/dl. W przypadku chorych, u których krwawienie spowodowane było przedawkowaniem doustnych antykoagulantów, należy dążyć do wyrównania parametrów krzepnięcia krwi<sup>(2)</sup>.

**INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ**

Opinie dotyczące zasadności stosowania parenteralnego PPI u chorych z krwawieniem z GOPP przed

Przyczyna	Średnia (%)	Zakres (%)
Wrzód dwunastnicy	25	12–53
Nadżerkowe zapalenie żołądka i przełyku	23	4–41
Wrzód żołądka	17	9–26
Żyłaki przełyku i żołądka	10	1–23
Rozdarcie Mallory'ego-Weissa	7	1–12
Malformacja naczyniowa	6	1–15
Nowotwory GOPP	3	1–5
Niewyjaśniona	9	3–22
<b>GOPP</b> – górny odcinek przewodu pokarmowego.		

Tabela 1. Przyczyny krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (wg<sup>(7,8)</sup> w modyfikacji)

wykonaniem endoskopii nie są zgodne. Brak jest jednoznacznych dowodów z randomizowanych badań klinicznych, w których zastosowano dożylnie podanie PPI przed wykonaniem endoskopii GOPP. Niemniej jednak takie postępowanie jest akceptowane i rekomendowane w krajowych oraz międzynarodowych wytycznych, m.in. przez Grupę Roboczą Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group oraz Asia-Pacific Working Group<sup>(8,10,11)</sup>. Dożylnie podanie PPI przed wykonaniem endoskopii prowadzi do szybkiego podwyższenia pH w żołądku, co zapewnia optymalne warunki do gojenia się zmian będących źródłem krwawienia, a także zmniejsza ryzyko nawrotu krwawienia ze zmiany<sup>(12)</sup>. Sugeruje się, że zastosowanie PPI w bolusie 80 mg przed gastroscopią obniża odsetek chorych aktywnie krwawiących podczas badania oraz powoduje, że obserwowane podczas endoskopii znamiona aktywności krwawienia są mniejsze niż u pacjentów, którzy nie otrzymali PPI<sup>(13)</sup>. Ponadto Keyvani i wsp.<sup>(14)</sup> wykazali, że chorzy otrzymujący PPI przed wykonaniem endoskopii cechowali się prawie dwukrotnie niższym odsetkiem nawrotu krwawienia oraz trzykrotnie niższym odsetkiem śmiertelności i konieczności wdrożenia postępowania chirurgicznego w porównaniu z grupą kontrolną, otrzymującą placebo<sup>(14)</sup>. Wczesne podanie parenteralne PPI obniża też koszty leczenia, gdyż prowadzi do skrócenia czasu hospitalizacji i redukcji liczby przetoczonych jednostek krwi<sup>(15,16)</sup>.

Istnieją jednak dane literaturowe sprzeczne z powyższymi. W metaanalizie opublikowanej przez Dorward i wsp.<sup>(17)</sup> nie udowodniono, aby stosowanie PPI przed wykonaniem endoskopii zmniejszało częstość leczenia chirurgicznego czy obniżało śmiertelność u chorych z krwawieniem z GOPP<sup>(17)</sup>. Według cytowanych autorów leczenie chirurgiczne konieczne było w 9,9% chorych, u których stosowano IPP, w porównaniu z 10,2% chorych z grupy kontrolnej. Śmiertelność wśród chorych otrzymujących parenteralnie PPI wynosiła 6,1% w porównaniu z 5,5% w kontrolnej grupie chorych<sup>(17)</sup>. Podobnie w metaanalizie autorstwa Sreedharan i wsp.<sup>(18)</sup> nie stwierdzono, aby parenteralne stosowanie PPI przed wykonaniem gastroscopii wpływało na częstość nawrotów krwawienia, konieczność interwencji chirurgicznej czy też na śmiertelność u pacjentów z krwawieniem z wrzodów trawiennych<sup>(18)</sup>.

Podsumowując doniesienia literaturowe, należy uznać, iż u chorych z krwawieniem z GOPP o przypuszczalnej etiologii nieżyłakowej, oczekujących na badanie endoskopowe, zaleca się parenteralne podanie PPI w dawce 80 mg w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym. Postępowanie to, mimo iż nie jest do końca potwierdzone wynikami badań klinicznych, jest zalecane w wytycznych krajowych i międzynarodowych<sup>(8,10)</sup>. W żadnym jednak wypadku zastosowanie wyłącznie PPI nie

może stanowić alternatywnego postępowania wobec gastroscopii, która musi być wykonana w ciągu 24 godzin od przyjęcia chorego z krwawieniem z GOPP do szpitala.

### LEKI PROKINETYCZNE

Obecność krwi, skrzepów oraz resztek pokarmowych w świetle GOPP znacznie ogranicza widoczność podczas badania endoskopowego, utrudnia identyfikację źródła krwawienia, a także uniemożliwia skuteczną hemostazę endoskopową. Dlatego też pacjentom, u których konieczne jest wykonanie gastroscopii w trybie pilnym, a także u chorych z masywnym krwawieniem z GOPP (ze spadkiem stężenia hemoglobiny >2 g/dl, z hipotonią oraz z obecnością świeżej krwi w stolcu) i u chorych po niedawno spożytym posiłku zaleca się przed badaniem dożylnie podanie leków o silnych właściwościach gastrokinetycznych. Najczęściej stosowanymi prokinetykami w przypadkach krwawień z GOPP są erytromycyna i metoklopramid (w dawce 10 mg *i.v.*)<sup>(19)</sup>. Erytromycynę stosuje się dożylnie w dawce 3 mg/kg mc. (w praktyce 250 mg) w jednorazowym wstrzyknięciu lub w trwającym około 30 minut wlewie kroplowym. Lek ten pobudza motorykę żołądka dzięki agonistycznemu działaniu wobec receptorów motylinowych. W przeprowadzonych dotychczas czterech randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że dożylnie podanie erytromycyny w czasie od 20 do 120 min przed wykonaniem pilnej gastroscopii znacząco poprawiało widoczność podczas badania, skracało czas procedury oraz zmniejszało częstość wykonania ponownej endoskopii z powodu niewystarczającej wizualizacji zmian w obrębie GOPP<sup>(20-23)</sup>. Ponadto omawiany preparat obniża śmiertelność u chorych z krwawieniem z GOPP, co przedstawiono w metaanalizie obejmującej dużą grupę 335 pacjentów<sup>(24)</sup>.

Istotny wydaje się ponadto aspekt ekonomiczny stosowania prokinetyków. Bai i wsp.<sup>(24)</sup> wykazali, że stosowanie erytromycyny u pacjentów z krwawieniem z GOPP znacząco redukowało konieczność wykonania kontrolnej gastroscopii, skracało czas badania, istotnie statystycznie zmniejszało liczbę przetoczonych jednostek krwi oraz skracało czas hospitalizacji w porównaniu z grupą kontrolną<sup>(24)</sup>. Opublikowano też doniesienia sprzeczne z powyższymi. W obejmującej 316 pacjentów metaanalizie, autorstwa Barkuna i wsp.<sup>(25)</sup>, oceniono skuteczność erytromycyny i metoklopramidu w porównaniu z placebo u chorych z krwawieniem z GOPP pochodzenia nieżyłakowego<sup>(25)</sup>. Cytowani autorzy wykazali, że stosowanie leków gastrokinetycznych znacząco zmniejszało konieczność wykonywania gastroscopii kontrolnej, ale nie wpływało na czas hospitalizacji chorych ani na liczbę przetoczonych jednostek krwi<sup>(25)</sup>. Ponadto Pateron i wsp.<sup>(26)</sup> w swoich badaniach wykazali, że objętość przetoczonej krwi, częstość nawrotów

krwawienia, konieczność wykonania kontrolnej endoskopii oraz śmiertelność u chorych otrzymujących erytromycynę przed wykonaniem gastroskopii była taka sama jak w przypadku pacjentów, u których w celu oczyszczenia GOPP wykonano wyłącznie płukanie żołądka przy użyciu sondy nosowo-żołądkowej<sup>(26)</sup>.

Reasumując, należy uznać, że dostępne wyniki badań sugerują, iż zastosowanie leków o silnych właściwościach gastrokinetycznych przed wykonaniem gastroskopii przyspiesza opróżnianie żołądka z krwi, skrzepów oraz zalegających resztek pokarmowych. Poprawia to jakość badania, skraca czas jego wykonania oraz zwiększa odsetek skutecznej hemostazy endoskopowej, przez co redukuje konieczność powtórzenia procedury.

## FARMAKOTERAPIA PO WYKONANIU ENDOSKOPII GOPP

### INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ

Podstawą leczenia farmakologicznego w krwawieniu z GOPP jest leczenie antysekrecyjne. Głównymi lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku, stosowanymi w farmakoterapii krwawienia z GOPP, są obecnie inhibitory pompy protonowej. PPI poprzez kowalencyjne wiązanie się z cysteiną w pozycji 813 i 892 (w przypadku pantoprazolu ponadto w pozycji 822) łańcucha  $\alpha$  obecnej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka „pompy protonowej” (ATP-azy zależnej od  $H^+/K^+$ ) hamują transport jonów protonowych do światła żołądka. Skutkiem tego jest długotrwałe zahamowanie wydzielania kwasu solnego i podwyższenie pH w żołądku<sup>(27,28)</sup>. Niskie pH w żołądku hamuje bowiem agregację płytek oraz, poprzez aktywację pepsyny, ułatwia lizę skrzepu<sup>(29,30)</sup>. Kwas solny nasila ponadto martwicę i uszkodzenie tkanek w brzegach i dnie owrzodzenia. Badania *in vitro* wykazały, że hemostaza nie jest możliwa przy wartościach pH poniżej 5,4<sup>(31)</sup>. Z dostępnych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku PPI jako jedyne są w stanie zapewnić utrzymanie pH w żołądku powyżej 6 przez okres dłuższy niż 24 godziny. Tylko przy takich wartościach pH możliwe są stabilizacja skrzepu i prawidłowe gojenie się krwawiącej zmiany<sup>(32,33)</sup>. PPI podawane drogą dożylną, w przeciwieństwie do innych leków antysekrecyjnych, zapewniają trwałe hamowanie wydzielania kwasu, gdyż nie rozwija się wobec nich tolerancja farmakologiczna (tachyfilaksja)<sup>(34)</sup>.

Kwestią dyskutowaną w piśmiennictwie pozostaje droga podania (*i.v. versus p.o.*) oraz optymalna dawka leku. W badaniach klinicznych najczęściej stosowanym dożylnie PPI jest omeprazol. Komercyjnie dostępne są dożylnie preparaty omeprazolu (nieдоступny w USA), pantoprazolu oraz esomeprazolu. Dożylnie preparaty lanzoprazolu są obecnie wycofane z rynku.

Mimo iż nie przeprowadzono analiz porównawczych poszczególnych leków, wydaje się, że wszystkie preparaty z grupy PPI są równie skuteczne w terapii chorych z krwawieniem z GOPP o etiologii nieżylakowej.

Mimo że zasadność podawania PPI przed wykonaniem endoskopii ciągle pozostaje kwestią dyskusyjną, stosowanie PPI u chorych z krwawieniem nieżylakowym z GOPP po wykonaniu gastroskopii jest szeroko akceptowane. Trzeba jednak podkreślić, że duża część danych literaturowych dotyczących stosowania PPI pochodzi z badań przeprowadzonych na populacji azjatyckiej. Osoby rasy kaukaskiej cechują się odmienną farmakokinetyką PPI, liczbą komórek okładzinowych oraz częstością infekcji *H. pylori*<sup>(35)</sup>.

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz<sup>(36–38)</sup> można wnioskować, że stosowane w dużych dawkach dożylnie preparaty PPI są skuteczniejsze niż *placebo* i antagoniści receptorów histaminowych H<sub>2</sub> (blokery H<sub>2</sub>) w zapobieganiu nawrotom nieżylakowego krwawienia z GOPP. Odsetek nawrotów krwawienia u chorych otrzymujących PPI wyniósł 10,6% w porównaniu z 17,3% w grupie kontrolnej, w której stosowano antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub>. Zastosowanie PPI okazało się skuteczne nawet u chorych, u których nie zastosowano terapii endoskopowej<sup>(38)</sup>. W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą Lau i wsp.<sup>(39)</sup> ocenili nawrót krwawienia w przeciągu 30 dni u chorych, u których przeprowadzono zabiegi endoskopowe, dające skuteczną hemostazę. Po leczeniu endoskopowym pacjenci byli losowo przydzielani do grup otrzymujących omeprazol we wlewie ciągłym 8 mg/godz. lub *placebo*. Nawrót krwawienia, stanowiący pierwotny punkt końcowy omawianego badania, nastąpił u 6,7% pacjentów z grupy leczonej omeprazolem i u 22,5% chorych przyjmujących *placebo*. Trzeba też podkreślić, że większość przypadków ponownego krwawienia w grupie otrzymującej *placebo* miała miejsce w ciągu pierwszych 72 godzin od terapii endoskopowej. W innych badaniach udowodniono również, że stosowane parenteralnie PPI zmniejszają konieczność postępowania operacyjnego, a nawet śmiertelność u chorych z nieżylakowym krwawieniem z GOPP<sup>(36,37)</sup>. Zastosowanie PPI obniża ponadto koszty leczenia: redukuje liczbę przetoczonych jednostek krwi oraz skracza czas hospitalizacji chorych<sup>(40,41)</sup>.

Na podstawie oceny pH-metrycznej wykazano, że podanie omeprazolu w bolusie, w dawce 80 mg, a następnie ciągły wlew dożylny tego leku w dawce 8 mg/godz. zapewnia utrzymanie wartości pH w żołądku powyżej 6<sup>(34,42)</sup>. Trzeba podkreślić, że chorzy, którzy otrzymali bolus 80 mg PPI przed wykonaniem endoskopii, nie wymagają ponownego podania PPI w postaci jednorazowej iniekcji i powinni mieć kontynuowane dożylnie podawanie PPI we wlewie ciągłym<sup>(35)</sup>. Dożylny wlew PPI w takiej dawce nie powinien trwać krócej niż 72 godziny, gdyż w tym okresie najczęściej następuje nawrót

krwawienia<sup>(43)</sup>. Dlatego też w aktualnych wytycznych zaleca się podawanie ciągłego dożylnego wlewu dużych dawek PPI przez przynajmniej 3 dni po uzyskaniu skutecznej hemostazy endoskopowej<sup>(10)</sup>. Po trzech dniach można zastąpić wlew ciągły dożylnymi iniekcjami wysokich dawek PPI – 2×40 mg, które powinny trwać przynajmniej do 5. doby od wystąpienia krwawienia. Po 5 dniach od wystąpienia krwawienia leczenie może być kontynuowane drogą doustną – dwa razy dziennie dawka standardowa.

Opublikowano również wyniki badań porównujących skuteczność stosowania bardzo dużych i mniejszych dawek PPI u chorych z nieżyłakowym krwawieniem z GOPP, u których przeprowadzono skuteczną hemostazę endoskopową. Andriulli i wsp.<sup>(44)</sup> w grupie 238 pacjentów wykazali, że dożylnie stosowanie mniejszych dawek PPI (bolus 40 mg omeprazolu lub pantoprazolu dwa razy na dobę) jest również skuteczne w zapobieganiu nawrotom krwawienia oraz konieczności interwencji chirurgicznej jak wlew ciągły PPI w dawce 8 mg/godz. Różne dawki stosowanych parenteralnie PPI miały też podobny wpływ na śmiertelność w obu grupach chorych. Cytowani autorzy nie stwierdzili ponadto różnicy w liczbie przetoczonych jednostek krwi i w czasie trwania hospitalizacji pomiędzy grupami chorych otrzymujących dożylnie bardzo duże lub mniejsze dawki PPI<sup>(44)</sup>.

Doustne preparaty PPI są tańsze niż ich odpowiedniki przeznaczone do stosowania dożylnego, dlatego też o ich wyborze często decydują względy ekonomiczne<sup>(45)</sup>. W przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu u chorego z nieżyłakowym krwawieniem z GOPP doustnych preparatów PPI należy podawać duże dawki leków (np. 40 mg omeprazolu lub 80 mg pantoprazolu stosowane dwa razy na dobę). Duże dawki PPI *p.o.* prowadzą do znacznie szybszego podwyższenia pH w żołądku do wartości >6 w porównaniu z dawkami standardowymi (20 mg omeprazolu lub 40 mg pantoprazolu dziennie). Mimo to czas potrzebny do uzyskania pH w żołądku na poziomie warunkującym prawidłowe gojenie się krwawiących zmian przy podaniu dużej dawki PPI *p.o.* jest dłuższy niż w przypadku tego samego leku podanego *i.v.* o około 1 godzinę<sup>(46)</sup>. W celu przyspieszenia podwyższenia się pH w przypadku terapii doustnej podejmowane są również próby łączenia preparatów PPI *p.o.* z alkaliarnymi, np. z *natrium bicarbonicum*. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań udowodniono ponadto, że duże dawki PPI *p.o.* są skuteczniejsze w zapobieganiu nawrotom krwawienia i konieczności interwencji chirurgicznej niż H2-blokery<sup>(40)</sup> lub placebo<sup>(47)</sup>, a także zmniejszają ryzyko ponownego krwawienia u chorych, u których nie przeprowadzono terapii endoskopowej<sup>(48)</sup>.

Reasumując powyższe dane i zalecenia, można wnioskować, że PPI w dożylnym bolusie 80 mg, a następnie

we wlewie ciągłym 8 mg/godz. przez 72 godziny powinny być zastosowane po wykonaniu badania endoskopowego w przypadkach krwawienia z GOPP u chorych, u których nie udało się zidentyfikować źródła krwawienia. Leczenie należy kontynuować do momentu wyjaśnienia przyczyny krwawienia w kontrolnej endoskopii lub do czasu podjęcia decyzji o zastosowaniu leczenia chirurgicznego.

Analogiczne postępowanie należy przyjąć u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu krwawienia (u chorych z aktywnym krwawieniem – Forrest Ia i Ib lub u chorych z widocznym niekrwawiącym naczyniem w dniu owróżnienia – Forrest IIa), u których wstępnie uzyskano hemostazę metodą endoskopową. Leczenie dużymi dawkami PPI (40 mg co 12 godzin *i.v.* lub *p.o.*) powinno być kontynuowane przynajmniej do 5. doby po krwawieniu.

U chorych z pośrednim ryzykiem nawrotu krwawienia (u chorych z widocznym skrzepem krwi niedającym się spłukać – Forrest IIb) zaleca się stosowanie dużych dawek PPI (80 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych) dożylnie, natomiast chorzy z grupy niskiego ryzyka nawrotu krwawienia (chorzy z czerwoną płaską plamą na dnie wrzodu bez widocznego naczynia – Forrest IIc, chorzy bez widocznych znamion krwawienia – Forrest III) mogą mieć podawane duże dawki PPI drogą doustną (40 mg co 12 godzin) przynajmniej do 5. doby po krwawieniu.

Korzystny efekt PPI *i.v.* widoczny jest przede wszystkim w przypadkach krwawienia z wrzodów żołądka i dwunastnicy oraz nadżerkowego zapalenia błony śluzowej przełyku; niestety, preparaty te nie poprawiają istotnie wyników leczenia w przypadkach krwawień z GOPP o innej etiologii<sup>(48)</sup>. Z tego względu u pacjentów z innymi przyczynami krwawienia dożylnie stosowanie dużych dawek PPI jest uzasadnione w przypadkach aktywnego krwawienia o dużym ryzyku nawrotu (np. ze zmiany typu Dieulafoy), w pozostałych przypadkach jest wystarczające stosowanie omawianej grupy leków *p.o.*

### ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H2 (H2-BLOKERY)

Mimo iż leki z omawianej grupy (ranitydyna, famotydyna) znajdują zastosowanie w leczeniu chorób przewodu pokarmowego zależnych od nadmiernej wydzielania kwasu solnego, obecnie nie zaleca się ich rutynowego stosowania w przypadkach krwawienia z GOPP. Antagoniści receptora histaminowego H2 wykazują się znacznie mniejszą skutecznością od PPI, co jest przede wszystkim wynikiem szybkiego rozwoju tolerancji farmakologicznej wobec omawianej grupy leków<sup>(49,50)</sup>. Tachyfilaksja wobec ranitydyny może rozwinąć się już w pierwszej dobie jej stosowania<sup>(51)</sup>. Niską skuteczność H2-blokerów w leczeniu krwawiących wrzodów żołądka i brak skuteczności

w przypadkach krwawienia z wrzodu dwunastnicy po raz pierwszy udokumentowano już w metaanalizie opublikowanej w 1985 roku<sup>(52)</sup>. Levine i wsp.<sup>(53)</sup> wykazali wprawdzie, że antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub> w porównaniu z placebo wywierają niewielki wpływ na zmniejszenie nawrotów krwawienia, konieczność leczenia operacyjnego i śmiertelność u chorych z krwawiącym wrzodem żołądka, ale nie wpływają w żadnym stopniu na wyniki leczenia u chorych z krwawiącym wrzodem dwunastnicy<sup>(53)</sup>. O zastosowaniu H<sub>2</sub>-blokerów w przypadkach krwawienia z GOPP często decydują jednak względy ekonomiczno-administracyjne, gdyż dostępne na rynku dożylnie preparaty ranitydyny są dużo tańsze niż przeznaczone do stosowania parenteralnego PPI. Nie jest to zalecane postępowanie, lecz nie jest ono także jednoznacznie błędne, ponieważ zanim rozwinie się tachyfilaksja, w pierwszej dobie stosowania dawki antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub> prowadzą do szybkiego wzrostu pH w żołądku<sup>(8,54)</sup>. Omawiana grupa leków może być ponadto zastosowana u chorych, u których wystąpiły reakcje alergiczne po PPI. W takich przypadkach ranitydynę podaje się w dożylnym bolusie 50 mg, a następnie we wlewie ciągłym 6,25 mg/godz.<sup>(10)</sup>

### SOMATOSTATYNA I JEJ ANALOGI

Do substancji farmakologicznych stosowanych w niektórych przypadkach nieżyłakowego krwawienia z GOPP zalicza się również somatostatynę oraz jej długo działający analog – oktreotydu. Omawiane leki, powszechnie stosowane w przypadkach krwawienia z żyłaków przełyku i żołądka, obniżają trzewny przepływ krwi, hamują wydzielanie żołądkowe, trzustkowe i żółciowe oraz wywierają cytoprotekcyjny efekt na komórki błony śluzowej żołądka poprzez stymulację produkcji śluzu<sup>(55,56)</sup>. Mimo że w swojej metaanalizie Imperiale i Birgisson<sup>(57)</sup> wykazali wyższą skuteczność somatostatyny w porównaniu z placebo i H<sub>2</sub>-blokerami w zapobieganiu nawrotom krwawienia, obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania somatostatyny ani oktreotydu w farmakoterapii nieżyłakowych krwawień z GOPP. Użycie omawianych leków powinno być ograniczone do przypadków, kiedy nie udaje się wyrównać zaburzeń hemodynamicznych przed wykonaniem endoskopii oraz gdy wykonanie endoskopii jest technicznie niemożliwe lub przeciwwskazane<sup>(58)</sup>. Uzasadnione jest też użycie somatostatyny w trakcie oczekiwania na leczenie operacyjne u chorych, u których leczenie endoskopowe jest nieskuteczne<sup>(43)</sup>. W takich przypadkach somatostatyna powinna być podawana dożylnie, 250 µg w bolusie, a następnie we wlewie ciągłym 250 µg/godz. przez 3 do 7 dni. Preparaty oktreotydu standardowo podaje się dożylnie w bolusie 50–100 mg, a następnie we wlewie ciągłym 25 mg/godz. do trzech dni.

### LEKI PRZECIWKRWOTOCZNE

W przypadkach nieżyłakowych krwawień z GOPP nie zaleca się ponadto rutynowego stosowania leków uszczelniających naczynia krwionośne i promujących tworzenie się skrzepu, takich jak etamsylat. Nie wykazano też skuteczności leków przeciwfibrinolitycznych, takich jak kwas ε-aminokapronowy. Gluud i wsp.<sup>(59)</sup>, autorzy metaanalizy oceniającej siedem podwójnie ślepych randomizowanych badań klinicznych, sugerują potencjalnie korzystny wpływ kwasu traneksamowego na zmniejszenie śmiertelności w przypadkach krwawienia z GOPP. Cytowani autorzy nie zalecają jednakże rutynowego stosowania tego preparatu w przypadkach krwawień z GOPP o etiologii nieżyłakowej<sup>(59)</sup>.

### FARMAKOTERAPIA PO ZAKOŃCZENIU OSTREGO OKRESU CHOROBY

Postępowanie farmakologiczne po zakończeniu ostrego okresu choroby uzależnione jest od etiologii krwawienia z GOPP. Chorzy, u których miejscem krwawienia był wrzód trawienny, powinni stosować doustnie PPI w dawce 20–40 mg/dobę do czasu całkowitego wygojenia się wrzodu (przez 6–8 tygodni) w przypadku wrzodu żołądka oraz do czasu potwierdzenia skuteczności eradykacji *H. pylori* w przypadku wrzodu dwunastnicy. Okres ten jest wystarczający do pełnego wygojenia się błony śluzowej żołądka i dwunastnicy<sup>(27,60)</sup>. Przy owrzodzeniach o dużych rozmiarach zaleca się stosowanie większych dawek PPI<sup>(61,62)</sup>. Udokumentowanym czynnikiem ryzyka choroby wrzodowej jest infekcja *H. pylori*. Dlatego też u wszystkich chorych z krwawieniem z GOPP pochodzenia nieżyłakowego, u których rozpoznano infekcję *H. pylori*, należy przeprowadzić terapię eradykacyjną, mimo iż nie wpływa ona na częstość nawrotów krwawienia<sup>(63,64)</sup>. Według najnowszego konsensusu Maastricht IV/Florencja z 2012 roku<sup>(60)</sup> w przypadkach krwawiących wrzodów terapię eradykacyjną *H. pylori* należy rozpocząć w momencie włączenia żywienia drogą doustną<sup>(60)</sup>. W praktyce oznacza to rozpoczęcie terapii eradykacyjnej już w 3.–4. dobie po skutecznym zamknięciu krwawienia. Według obowiązujących standardów w leczeniu infekcji *H. pylori* zaleca się tzw. „potrójną terapię” z użyciem PPI (omeprazol 20 mg 2 razy na dobę lub lanzoprazol 30 mg 2 razy na dobę, lub pantoprazol 40 mg 2 razy na dobę, lub esomeprazol 40 mg 1 raz na dobę) oraz dwóch z poniższych antybiotyków: amoksycyliny (1 g 2 razy na dobę), klarytromycyny (500 mg 2 razy na dobę) lub metronidazolu (500 mg 2 razy na dobę). Ze względu na narastającą oporność *H. pylori* na klarytromycynę zaleca się rozpoczęcie eradykacji od zestawu amoksycyliny + metronidazol + PPI. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne na antybiotyki β-laktamowe, uzasadnione

jest zastosowanie metronidazolu w kombinacji z klarytromycyną<sup>(65-67)</sup>. Jednakże przeprowadzona według powyższych zaleceń terapia eradykacyjna jest skuteczna maksymalnie w przypadku 70% pacjentów. Dlatego też konsensus Maastricht IV/Florencja<sup>(60)</sup> zaleca jednoczesne stosowanie trzech powyższych antybiotyków łącznie z PPI lub też przeprowadzenie tzw. „leczenia sekwencyjnego”. Leczenie sekwencyjne polega na podawaniu przez 5 dni amoksyliny łącznie z PPI, a następnie, przez kolejnych 5 dni klarytromycyny, metronidazolu (lub tynidazolu 2×500 mg) łącznie z PPI<sup>(68,69)</sup>. W przypadku nieskuteczności przedstawionych sposobów eradykacji *H. pylori* do leczenia należy dołączyć sole bizmutu (w Polsce niedostępne w czystej postaci). Opublikowano też wyniki badań, w których skuteczną terapię eradykacyjną przeprowadzono z użyciem nowatorskiej kapsułki, zawierającej tetracyklinę, metronidazol oraz sole bizmutu. Powyższa kapsułka, stosowana łącznie z omeprazolem, zapewniła skuteczność leczenia eradykacyjnego w 80–94% przypadków, w porównaniu z 50% skutecznością w grupie chorych otrzymujących standardowe leczenie (amoksylicyna, klarytromycyna, PPI)<sup>(70)</sup>.

W przypadku gdy krwawienie z GOPP spowodowane było stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), należy w miarę możliwości dążyć do odstawienia tych leków. Kontynuacja terapii niselektywnymi NLPZ w połączeniu z PPI, jak również stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 bez osłony PPI wiąże się z ryzykiem nawrotu krwawienia. Dlatego najkorzystniejszym rozwiązaniem jest stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 w połączeniu z PPI<sup>(71-73)</sup>. U chorych po przebytych krwawieniach z GOPP terapia kardioprotekcyjnymi dawkami kwasu acetylosalicylowego powinna być wznowiona w momencie, gdy ryzyko powikłań kardiologicznych przewyższa ryzyko nawrotu krwawienia, jednak nie wcześniej niż w 5. dniu od wystąpienia krwawienia. Przyjmowanie kłopidogrelu łącznie z kwasem acetylosalicylowym wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia krwawienia oraz nawrotu krwawienia z GOPP i powinno być prowadzone w osłonie PPI. W prospektywnym, randomizowanym badaniu Bhatt i wsp.<sup>(74)</sup> wykazali, że stosowanie leków przeciwplatekcyjnych łącznie z PPI znacząco zmniejsza

ryzyko wystąpienia lub nawrotu jawnego i utajonego krwawienia z GOPP, wrzodu żołądka i dwunastnicy oraz jego perforacji<sup>(74)</sup>. Jednakże na podstawie badań nad farmakodynamiką i farmakokinetyką kłopidogrelu uznano, że stosowanie tego leku łącznie z PPI może osłabiać działanie przeciwplatekowe kłopidogrelu<sup>(75)</sup>. Badania kliniczne dają jednak niejednoznaczne informacje na temat interakcji tych leków.

Ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z GOPP związane jest ponadto przyjmowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Dlatego też nie zaleca się stosowania tych leków u chorych, którzy przebyli krwawieniem z GOPP o etiologii nieżylakowej. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych z innych grup wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu krwawienia<sup>(76)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Krwawienie z GOPP o etiologii nieżylakowej jest częstym stanem nagłym w gastroenterologii i wymaga szybkiego wdrożenia właściwego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Wszyscy chorzy z krwawieniem z GOPP powinni mieć wykonaną endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Drugi ważny element, oprócz hemostazy uzyskanej endoskopowo, stanowi leczenie farmakologiczne. Farmakoterapia krwawienia z GOPP pochodzenia nieżylakowego została podsumowana w tabeli 2. Reasumując powyższy przegląd literatury<sup>(8,10,35,77-80)</sup>, można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Rutynowo nie zaleca się dożylnego stosowania antagonistów receptorów histaminowych H<sub>2</sub> u chorych z nieżylakowym krwawieniem z GOPP.
2. Rutynowo nie zaleca się stosowania somatostatyny i oktreotydu u chorych z krwawieniem z GOPP pochodzenia nieżylakowego. Podanie tych leków można rozważyć w przypadkach chorych z masywnym krwawieniem z GOPP.
3. Przed wykonaniem endoskopii u chorych z masywnym krwawieniem z GOPP oraz u chorych po posiłku zaleca się podanie leków o właściwościach prokinetycznych (erytromycyny lub metoklopramid).
4. Przed wykonaniem endoskopii u chorych z podejrzeniem o nieżylakowe krwawienie z GOPP zaleca się

Substancja farmakologiczna	Zalecenia
Somatostatyna/oktreotyd	Niezalecane (dopuszczalne w przypadkach masywnego krwawienia)
Leki prokinetyczne (erytromycyna, metoklopramid)	Rutynowo niezalecane, dopuszczalne w przypadkach masywnego krwawienia, zalecane u chorych po posiłku
PPI przed wykonaniem endoskopii GOPP	Zalecane, zwłaszcza w przypadku braku możliwości szybkiego wykonania endoskopii – bolus 80 mg <i>i.v.</i>
Antagoniści receptorów H <sub>2</sub>	Niezalecane
PPI po wykonaniu endoskopii GOPP	Zalecane – dożylnie bolus 80 mg <i>i.v.</i> , następnie wlew ciągły 8 mg/godz. przez 72 godziny
PPI w kontynuacji	U wszystkich pacjentów (dawka zależna od endoskopowych znamion krwawienia z GOPP)
<b>PPI</b> – inhibitory pompy protonowej, <b>GOPP</b> – górny odcinek przewodu pokarmowego.	

Tabela 2. Podsumowanie farmakoterapii krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżylakowego (wg<sup>(8,35)</sup> w modyfikacji)

podanie PPI w dawce 80 mg, w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym. Prowadzi to do zmniejszenia aktywności znamion krwawienia podczas badania endoskopowego.

5. Parenteralne stosowanie PPI w dożylnym bolusie 80 mg, a następnie we wlewie ciągłym 8 mg/godz. przez co najmniej 72 godziny redukuje częstość nawrotów krwawienia oraz zmniejsza śmiertelność pacjentów z nieżyłakowym krwawieniem z GOPP, u których uzyskano skuteczną hemostazę metodą endoskopową.
6. Pacjenci z nieżyłakowym krwawieniem z GOPP po wypisaniu ze szpitala powinni kontynuować leczenie PPI doustnie w pojedynczej dziennej dawce standardowej. Czas trwania terapii zależy od etiologii krwawienia. W przypadku potwierdzenia infekcji *H. pylori* chorzy powinni otrzymać leczenie eradykacyjne według aktualnych wytycznych.
7. Pacjenci po przebytych krwawieniach z GOPP o etiologii nieżyłakowej, którzy wymagają stosowania NLPZ lub leków przeciwplatek, powinni jednocześnie przyjmować PPI.

#### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Longstreth G.F.: Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 206–210.
2. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee: Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51 (Suppl. IV): iv1–iv6.
3. Petersen H., Kristensen P., Johannessen T. i wsp.: The natural course of peptic ulcer disease and its predictors. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 30: 17–24.
4. Laine L., Peterson W.L.: Helicobacter pylori and complicated ulcer disease. *Am. J. Med.* 1996; 100: 52s–57s.
5. Adler D.G., Leighton J.A., Davila R.E. i wsp.: The Standard of Practice Committee of the ASGE: ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60: 497–504.
6. Jutabha R., Jensen D.M.: Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med. Clin. North. Am.* 1996; 80: 1035–1068.
7. Lundell L.: GI haemorrhage – surgical aspects. EAGE 2<sup>nd</sup> European Postgraduate School in Gastroenterology. Abstracts 28–29.
8. Marek T., Baniukiewicz A., Wallner G. i wsp. (Grupa robocza konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii): Wytyczne postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżyłakowego. *Przegl. Gastroenterol.* 2008; 3 (1): 1–22.
9. Kim S.K., Duddalwar V.: Failed endoscopic therapy and the interventional radiologist: non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Tech. Gastrointest. Endosc.* 2005; 7: 148–155.
10. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. i wsp.: International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group: International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 101–113.
11. Sung J.J., Chan F.K., Chen M. i wsp.: Asia-Pacific Working Group: Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011; 60: 1170–1177.
12. Chiverton S.G., Hunt R.H.: Relationship between inhibition of acid secretion and healing of peptic ulcers. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1989; 166: 43–47; discussion 74–5.
13. Andrews C., Levy A., Fishman M. i wsp.: Intravenous proton pump inhibitor (IV IPPs) prior to endoscopy “downstage” high-risk lesion in patients with bleeding peptic ulcer (PUD): a multicenter comparative study [Abstract]. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 57: AB 149.
14. Keyvani L., Murthy S., Leeson S., Targownik L.E.: Pre-endoscopic proton pump inhibitor therapy reduces recurrent adverse gastrointestinal outcomes in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1247–1255.
15. Barkun A., Kennedy W., Herba K.: The cost effectiveness of proton pump inhibitor continuous infusion (IV IPP) administered prior to endoscopy in the treatment of patients with non-variceal upper GI bleeding. The RUGBE Investigators [Abstract]. *Gastroenterology* 2002; 122: A67.
16. Enns R.A., Gagnon Y.M., Rioux K.P., Levy A.R.: Cost-effectiveness in Canada of intravenous proton pump inhibitors for all patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 225–233.
17. Dorward S., Sreedharan A., Leontiadis G.I. i wsp.: Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (4): CD005415.
18. Sreedharan A., Martin J., Leontiadis G.I. i wsp.: Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (7): CD005415.
19. Sussman D.A., Deshpande A.R., Parra J.L., Ribeiro A.C.: Intravenous metoclopramide to increase mucosal visualization during endoscopy in patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled study [abstract]. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 67: AB247.
20. Frossard J.L., Spahr L., Queneau P.E. i wsp.: Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 17–23.
21. Coffin B., Pocard M., Panis Y. i wsp.: Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 56: 174–179.
22. Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L. i wsp.: Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1211–1215.
23. Altraif I., Handoo F.A., Aljumah A. i wsp.: Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 73: 245–250.
24. Bai Y., Guo J.F., Li Z.S.: Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 166–171.
25. Barkun A.N., Bardou M., Martel M. i wsp.: Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 72: 1138–1145.
26. Pateron D., Vicaut E., Debuc E. i wsp.: Erythromycin infusion or gastric lavage for upper gastrointestinal



- bleeding: a multicenter randomized controlled trial. *Ann. Emerg. Med.* 2011; 57: 582–589.
27. Trawick E.P., Yachimski P.S.: Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: controversies and areas of uncertainty. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 1159–1165.
  28. Sachs G., Shin J.M.: The basis of differentiation of PPIs. *Drugs Today (Barc.)* 2004; 40 Suppl. A: 9–14.
  29. Green F.W. Jr., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H.: Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74: 38–43.
  30. Patchett S.E., Enright H., Afdhal N. i wsp.: Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989; 30: 1704–1707.
  31. Kolkman J.J., Meuwissen S.G.: A review on treatment of bleeding peptic ulcer: a collaborative task of gastroenterologist and surgeon. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1996; 218: 16–25.
  32. Li Y., Sha W., Nie Y. i wsp.: Effect of intragastric pH on control of peptic ulcer bleeding. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15 (2): 148–154.
  33. Vreeburg E.M., Levi M., Rauws E.A. i wsp.: Enhanced mucosal fibrinolytic activity in gastroduodenal ulcer haemorrhage and the beneficial effect of acid suppression. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 639–646.
  34. Hasselgren G., Keelan M., Kirdeikis P. i wsp.: Optimization of acid suppression for patients with peptic ulcer bleeding: an intragastric pH-metry study with omeprazole. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10: 601–606.
  35. Greenspoon J., Barkun A.: A summary of recent recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 341–346.
  36. Laine L., McQuaid K.R.: Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 33–47.
  37. Leontiadis G.I., Howden C.W.: Pharmacologic treatment of peptic ulcer bleeding. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2007; 10: 134–142.
  38. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W.: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD002094.
  39. Lau J.Y., Leung W.K., Wu J.C. i wsp.: Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1631–1640.
  40. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W.: Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005; 330: 568.
  41. Martin J.E., Macaulay S.S., Zarnke K.B., Gregor J.: Proton pump inhibitors versus H<sub>2</sub>-antagonists or placebo for upper gastrointestinal bleeding with or without endoscopic hemostasis: a meta-analysis [Abstract]. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl. 1): A625.
  42. van Rensburg C.J., Hartmann M., Thorpe A. i wsp.: Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2635–2641.
  43. Barkun A., Bardou M., Marshall J.K.: Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group: Consensus Recommendations for Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 843–857.
  44. Andriulli A., Loperfido S., Focareta R. i wsp.: High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 3011–3018.
  45. Spiegel B.M., Dulai G.S., Lim B.S. i wsp.: The cost-effectiveness and budget impact of intravenous versus oral proton pump inhibitors in peptic ulcer hemorrhage. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 988–997.
  46. 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: 1836–1841.
  47. Kaviani M.J., Hashemi M.R., Kazemifar A.R.: Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 211–216.
  48. Khuroo M.S., Yattoo G.N., Javid G. i wsp.: A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1054–1058.
  49. Bardou M., Toubouti Y.M., Benhaberou-Brun D. i wsp.: High dose intravenous proton pump inhibitors decrease both rebleeding and mortality in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses [Abstract]. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl 1): A625.
  50. Zed P.J., Loewen P.S., Slavik R.S., Marra C.A.: Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers. *Ann. Pharmacother.* 2001; 35: 1528–1534.
  51. Barkun A.N., Cockram A.W., Plourde V., Fedorak R.N.: Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 1565–1584.
  52. Collins R., Langman M.: Treatment with histamine H<sub>2</sub> antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. Implications of randomized trials. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 660–666.
  53. Levine J.E., Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W.: Meta-analysis: the efficacy of intravenous H<sub>2</sub>-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1137–1142.
  54. Wójtowicz J., Wojtuń S., Gil J.: Krwawienie nieżyłkowe z górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Pol. Merkur. Lekarski* 2009; 26: 435.
  55. Saruç M., Can M., Küçükmetin N. i wsp.: Somatostatin infusion and hemodynamic changes in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: PI84–PI87.
  56. Bloom S.R., Mortimer C.H., Thorne M.O. i wsp.: Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet* 1974; 2: 1106–1109.
  57. Imperiale T.F., Birgisson S.: Somatostatin or octreotide compared with H<sub>2</sub> antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 1062–1071.
  58. Choudari C.P., Rajgopal C., Elton R.A., Palmer K.R.: Failures of endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: an analysis of risk factors. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1968–1972.
  59. Gluud L.L., Klingenberg S.L., Langholz E.: Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 1: CD006640.
  60. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp.: European Helicobacter Study Group (EHS): Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
  61. Vakil N., Fennerty M.B.: Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18: 559–568.
  62. Ramakrishnan K., Salinas R.C.: Peptic ulcer disease. *Am. Fam. Physician* 2007; 76: 1005–1012.

63. Schilling D., Demel A., Nüsse T. i wsp.: Helicobacter pylori infection does not affect the early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic hemostasis: a prospective single-center trial. *Endoscopy* 2003; 35: 393–396.
64. Rácz I., Bircher K., Kárász T., Németh A.: The influence of Helicobacter pylori infection on early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding. *Endoscopy*. 2004; 36: 461–462; author reply 462–463.
65. Vakil N.: Helicobacter pylori: factors affecting eradication and recurrence. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2393–2394.
66. Fischbach L.A., Goodman K.J., Feldman M., Aragaki C.: Sources of variation of Helicobacter pylori treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2002; 31: 128–139.
67. Fuccio L., Minardi M.E., Zagari R.M. i wsp.: Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 553–562.
68. Essa A.S., Kramer J.R., Graham D.Y., Treiber G.: Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 109–118.
69. Gisbert J.P., Calvet X.: Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 604–617.
70. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C. i wsp.; Pylera Study Group: Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377: 905–913.
71. Scheiman J.M., Fendrick A.M.: Practical approaches to minimizing gastrointestinal and cardiovascular safety concerns with COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7 (Suppl. 4): S23–S29.
72. Scheiman J.M., Fendrick A.M.: Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007; 369: 1580–1581.
73. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y. i wsp.: Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–1626.
74. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. i wsp.: COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1909–1917.
75. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. i wsp.; ACCF/ACG/AHA: ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 2533–2549.
76. Yuan Y., Tsoi K., Hunt R.H.: Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding? *Am. J. Med.* 2006; 119: 719–727.
77. Holster I.L., Kuipers E.J.: Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 1202–1207.
78. Wee E.: Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J. Postgrad. Med.* 2011; 57: 161–167.
79. Greenspoon J., Barkun A., Bardou M. i wsp.; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group: Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 234–239.
80. Bardou M., Benhaberou-Brun D., Le Ray I., Barkun A.N.: Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 97–104.