

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, И.И. Шаргород, Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Синдром избыточного бактериального роста и Энтерожермина

Продолжение. Начало на стр. 14.

Известно, что кишечные эпителиальные клетки выполняют важные иммунологические функции. Цитокины, синтезируемые эпителиальными клетками, стимулируют развитие клеток иммунной системы и поддерживают иммунный гомеостаз в кишечнике. При контакте с патогенными бактериями кишечные эпителиальные клетки увеличивают продукцию провоспалительных и хемотаксических цитокинов, в том числе — интерлейкина-8, моноцитарного хемотаксического белка 1 и фактора некроза опухоли, стимулируя миграцию нейтрофилов и макрофагов к зонам адгезии патогенов и последующую активацию Т-клеток и В-клеток, что в общей сложности обеспечивает выведение их из тканей хозяина. Результаты исследований последнего десятилетия показали, что иммунная система кишечника распознает и реагирует также на антигены нормальной микрофлоры и бактерий, входящих в пробиотические средства, что обеспечивает защиту от инфекции и поддержание тканевого гомеостаза (Li Z., Yang S., Lin H., Huang J., 2003).

Эффективным пробиотиком при СИБР является Энтерожермина. Препарат относится к группе пробиотиков-биоэнтросептиков для перорального применения.

Энтерожермина состоит из суспензии спор *Bacillus clausii* — грамположительной аэробной алкалофильной эндоспорообразующей факультативной палочковидной бактерии. *Bacillus clausii* синтезирует каталазу и оксидазу, гидролизует желатин и крахмал, редуцирует нитраты, развивается при температуре 30-50°C и в присутствии NaCl (до 10%) (Сорокулова И.Б., 1998).

Споры *Bacillus clausii* способны к элиминации оппортунистической инфекции, то есть вызывают селективную деконтаминацию патогенной флоры (Urdaci M.C. et al., 2004).

Устойчивость препарата *Bacillus clausii* к действию агрессивного содержимого верхних отделов пищеварительного канала — хлористоводородной кислоте, пепсину, желчным кислотам — способствует его выражению пробиотическому эффекту. Споры *B. clausii* могут выживать в агрессивной среде желудочного содержимого в течение 120 мин при pH 2-7 и при достижении тонкого кишечника при pH >4 трансформироваться в вегетативные формы в присутствии как желчи, так и ограниченного количества кислорода.

*Bacillus clausii* синтезируют бактериоцины: дипиколиновую кислоту и каталазу, активные в отношении грамположительных бактерий. Благодаря синтезу сублизина и каталазы *Bacillus clausii* стимулируют рост *Lactobacillus*.

Дипиколиновая кислота, которую выделяет *B. clausii*, ингибирует рост большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, не влияя на микрофлору кишечника. Основа антиадгезивного механизма *Bacillus clausii* состоит в способности блокировать специфические локусы на поверхности кишечного эпителия. *Bacillus clausii*, синтезируя амилазу и липазу, улучшают процесс пищеварения.

Споры *Bacillus clausii* содержит 4 антибиотикорезистентных (OC, NR, T, SIN) штамма, которые устойчивы к воздействию желудочного сока и желчных кислот, что обеспечивает их свободное прохождение в кишечник, где из спор трансформируются в вегетативные формы (Courvalin P., 2006).

Экспериментальные исследования показывают, что штамм *Bacillus clausii* проявляет антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Costridium difficile*, *Enterococcus faecium*,

*Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens*, дрожжей, рота- и аденовирусов (Urdaci M.C. et al., 2004). *Bacillus clausii* обладает способностью синтезировать различные витамины, что дает возможность устранить дефицит витаминов, вызванный приемом антибиотиков.

Энтерожермина имеет высокую степень гетерологической резистентности к антибиотикам, что позволяет применять препарат как для профилактики нарушения микрофлоры кишечника, вызванного селективным действием антибиотиков, так и для возобновления уже нарушенного баланса микрофлоры кишечника.

Антибиотикорезистентность касается пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, макролидов, аминогликозидов, новобиоцина, хлорамфеникола, тиамфеникола, линкомицина, изониазида, цикloserина, рифампицина, налидиксовой кислоты (P. Courvalin, 2006). Полиантибиотикорезистентность *Bacillus clausii* позволяет использовать Энтерожермину во время антибиотикотерапии.

Иммуномодулирующее действие штаммов *Bacillus clausii*, входящих в состав препарата Энтерожермина, доказано в многочисленных исследованиях. Оно заключается в выработке секреторных IgA у человека, а также в увеличении содержания Т-лимфоцитов, положительных в отношении антигенов гистосовместимости лейкоцитов, являющихся маркерами активации Т-клеток (Fiorini G., Cimminello C., Chianese R., 1985).

Назначение Энтерожермины сопровождалось достоверным снижением уровня IL-4 и увеличением показателей интерферона, IL-12, трансформирующего фактора роста и IL-10.

Иммуномодулирующий эффект достигается путем активации иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1 типа и Т-регуляторными клетками при снижении активности Т-хелперов 2 типа (Elson C.O., Cong Y., 2002).

В одном флаконе (5 мл) или одной капсуле препарата Энтерожермина содержится  $2 \times 10^9$  спор полирезистентного штамма *Bacillus clausii*. Препарат применяется по 1 флакону или по 1 капсуле 2-3 раза в сутки, курс лечения — 7-14 дней.

При СИБР, возникающем на фоне обострения хронических панкреатитов, энтеритов и другой патологии тонкой кишки, неспецифических язвенных колитах, которые сопровождаются диареей, гипермоторикой кишки, стеатореей, назначаются ферментные препараты, которые не содержат в своем составе желчных кислот и экстрактов СО желудка.

Для восстановления нарушенной моторики кишечника назначают миотропные спазмолитики, блокаторы натриевых каналов, блокаторы кальциевых каналов, для коррекции анемии — витамин В<sub>12</sub>.

В заключение необходимо отметить, что СИБР не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой вторичный синдром, который осложняет течение основного заболевания.

Изменения нормальной микрофлоры тонкой кишки, длительно протекающие скрыто, с привычными для больного явлениями диспепсии могут представлять существенную угрозу для здоровья и требуют от врача их своевременного выявления, диагностики основных вызывающих их причин и назначения адекватной терапии.

Назначение пробиотика Энтерожермина особенно показано при СИБР на фоне хронических заболеваний органов пищеварения, а также при острых кишечных инфекциях вирусной и бактериальной природы.

Список литературы находится в редакции.  
UA.BCL.13.05.01

## Кровотечения из верхних отделов ЖКТ

Эрозивно-язвенное повреждение слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки является одной из самых распространенных причин кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (КВО ЖКТ). Появление примеси крови в рвотных массах, черного жидкого стула и неизменной крови в каловых массах — хорошо известные всем врачам клинические признаки активного гастроинтестинального кровотечения. Последние исследования, посвященные изучению особенностей возникновения и течения КВО ЖКТ, раскрывают новые аспекты этой, казалось бы, хорошо изученной патологии.

### Какие основные этиологические факторы КВО ЖКТ?

В настоящее время ведущую роль в появлении КВО ЖКТ отводят инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) и приему ulcerогенных лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП). Среди других наиболее вероятных причин КВО ЖКТ С.Д. Crooks et al. (2013) называют наличие какой-либо сопутствующей негастроэнтерологической патологии (относительный риск 1,43; 95% доверительный интервал 1,35-1,52).

Тайванские ученые считают сахарный диабет (СД) независимым фактором риска КВО ЖКТ (ОР 1,44; 95% ДИ 1,11-1,86;  $p < 0,001$ ), подчеркивая, что вероятность кровотечения на фоне СД возрастает, если пациент пожилого возраста имеет хроническое заболевание почек, отягощенный анамнез в отношении пептической язвы (ПЯ), принимает НПВП (Y.L. Peng et al., 2013).

По мнению K.W. Huang et al. (2013), хроническое obstructивное заболевание легких также является независимым фактором риска развития язвенного кровотечения (ОР 1,93; 95% ДИ 1,73-2,17).

### Какие факторы влияют на прогноз при КВО ЖКТ?

Среди множества работ, посвященных определению прогноза у больных с КВО ЖКТ, следует особо выделить результаты проспективного многоцентрового исследования, проведенного S. Nahon et al. (2012). Проанализировав особенности течения заболевания у 2130 мужчин и 1073 женщин, госпитализированных по причине развития КВО ЖКТ, ученые отметили, что рецидив кровотечения имел место у 9,9% пациентов, при этом 8,3% из них скончались. Исследователи определили следующие независимые предикторы повторного кровотечения: необходимость в проведении гемотрансфузии (отношение шансов 19,1; 95% ДИ 10,1-35,9), концентрация гемоглобина  $< 10$  г/дл (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1-3,3), количество баллов по шкале Rockall (ОШ 1,4 на каждое повышение значения на 1; 95% ДИ 1,7-3,5). Независимыми предикторами летального исхода стали: количество баллов по шкале Rockall (ОШ 2,8; 95% ДИ 2,0-4,0), наличие сопутствующей патологии (ОШ 3,6 для каждой дополнительной патологии; 95% ДИ 2,0-6,3), систолическое давление  $< 100$  мм рт. ст. (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,8-2,8).

По мнению S. Parasa et al. (2013), прогноз при КВО ЖКТ зависит от функционального состояния почек. Ученые установили, что смертность от почечной недостаточности у больных с язвенным кровотечением превосходит таковую у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии почек (4,8 vs 1,9%;  $p < 0,0001$ ; скорректированное ОШ 2,1; 95% ДИ 1,3-3,4).

A. Murata et al. (2012) считают СД фактором риска раннего летального исхода у больных с КВО ЖКТ (ОШ 2,285; 95% ДИ 1,161-4,497;  $p = 0,017$ ), так как показатели 30-дневной внутригоспитальной летальности у больных с КВО ЖКТ и СД значительно превосходят аналогичный показатель у пациентов, не имеющих эндокринологической патологии (2,7 vs 1,1%;  $p = 0,004$ ).

### Возрастает ли риск КВО ЖКТ при проведении двойной терапии с использованием НПВП и антиагрегантов?

Одновременное назначение нескольких ulcerогенных медикаментов сопровождается значительным увеличением риска КВО ЖКТ. К этому выводу пришли тайванские ученые, наблюдавшие за состоянием больных острым коронарным синдромом ( $n = 534$ ), получавших двойную терапию аспирином и клопидогрелем (K.W. Huang et al., 2013). Условно разделив время развития кровотечения на ранний ( $\leq 2$  недели приема аспирина и клопидогреля) периоды, ученые установили, что наибольшая вероятность развития кровотечения приходилась на ранний этап двойной терапии (ОР 2,67; 95% ДИ 1,33-5,34). Дополнительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение первых недель двойной терапии оказывал выраженный гастропротекторный эффект (ОР 0,10; 95% ДИ 0,01-0,71). На позднем этапе двойной терапии кровотечение чаще развивалось у лиц старше 75 лет (ОР 2,13; 95% ДИ 1,02-4,47) и у пациентов с отягощенным анамнезом в отношении ПЯ (ОР 3,27; 95% ДИ 1,28-8,34).

### Следует ли возобновлять прием аспирина у больных, перенесших КВО ЖКТ и имеющих сопутствующую кардиологическую патологию?

Установлено, что прекращение приема малых доз аспирина после остановки кровотечения приводит к увеличению риска летального исхода и острых кардиоваскулярных событий. Ярким подтверждением этого постулата является работа, проведенная M. Derogar et al. (2013). Исследователи на протяжении двух лет наблюдали за 118 больными, получавшими низкодозовую терапию аспирином, часть из которых (40%) прекратила принимать антиагрегант после развития КВО ЖКТ. По завершении наблюдения оказалось, что 37% больных скончались в результате острой кардиоваскулярной патологии. В когорте пациентов с сопутствующей кардиологической патологией отмена аспирина сопровождалась 7-кратным увеличением риска летального исхода/острых кардиоваскулярных событий (ОШ 6,9; 95% ДИ 1,4-34,8) по сравнению с пациентами, продолжившими прием этого препарата в течение шести месяцев.



# Желудочно-кишечного тракта: неизвестное об известном

## Можно ли предотвратить рецидив КВО ЖКТ, проведя антихеликобактерную терапию?

Считается, что снизить вероятность повторного кровотечения до 0,5% можно после проведения успешной эрадикации *Нр* (О.Я. Бабак, 2007). Недавно были опубликованы результаты исследования F.K. Chan et al. (2013), еще раз подтвердившие справедливость этого утверждения. Отобрав пациентов, принимавших  $\leq 160$  мг аспирина в сутки, ученые распределили их на три когорты. В первую когорту вошли участники с кровотечением из ПЯ, которые были ранее инфицированы *Нр* и уже прошли курс успешной антихеликобактерной терапии ( $n=249$ ). Эти пациенты возобновили прием аспирина сразу после заживления язвенного дефекта и эрадикации *Нр*. Вторую когорту составили *Нр*-негативные больные (в прошлом и настоящем), у которых КВО ЖКТ развилось на фоне приема аспирина ( $n=118$ ). В этой когорте антиагрегантную терапию с применением аспирина в кишечнорастворимой оболочке возобновили после полного восстановления слизистой оболочки желудка или 12-перстной кишки. Когорта среднего уровня риска рецидива кровотечения включала лиц, принимавших аспирин, но не имевших отягощенного анамнеза в отношении ПЯ ( $n=537$ ). Сформировав таким образом группы больных и проанализировав полученные данные, ученые установили, что распространенность кровотечения из ПЯ на 100 человеко/лет в когорте пациентов, перенесших успешную эрадикацию *Нр* (0,97; 95% ДИ 0,53-1,80) достоверно не отличалась от этого же показателя в когорте среднего уровня риска (0,66; 95% ДИ 0,38-0,99). Наибольшую распространенность рецидивов кровотечений зафиксировали в когорте *Нр*-негативных больных (5,22; 95% ДИ 3,04-8,96) (коэффициент заболеваемости 8,52; 95% ДИ 4,29-16,95 по сравнению с когортой среднего уровня риска). Таким образом, успешная эрадикация *Нр* позволяет существенно снизить вероятность рецидива кровотечения, несмотря на длительный прием малых доз аспирина; тогда как необходимость применения НПВП в условиях отсутствия инфицирования *Нр* сопровождается наибольшим риском рецидива кровотечения.

## Анализировали ли эксперты Кокрановского сообщества эффективность различных стратегий профилактики КВО ЖКТ?

Наиболее оптимальная профилактическая стратегия в отношении рецидива кровотечения из ПЯ была определена экспертами Кокрановского сообщества, проанализировавшими результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сопоставлялась эффективность антихеликобактерной терапии с назначением антисекреторных препаратов (с/без длительной поддерживающей терапии) (J.P. Gisbert et al., 2010).

В первое сравнение исследователи включили данные семи РКИ с общим количеством пациентов 578 человек. Средний процент развития повторных кровотечений у пациентов, перенесших эрадикационную терапию, составил 2,9%, тогда как у больных, принимавших

антисекреторные препараты без длительной поддерживающей терапии, этот показатель был равен 20% (ОР 0,17; 95% ДИ 0,10-0,32; гетерогенность между исследованиями отсутствовала, NNT 7; 95% ДИ 5-11). Во второе сравнение вошли результаты трех РКИ с общим количеством пациентов 470 человек. В этой подгруппе средний процент рецидивов кровотечений у больных, принимавших антихеликобактерные препараты, составил 1,6%, а у пациентов, получавших только антисекреторную терапию и длительное поддерживающее лечение, повторные кровотечения из ПЯ развивались в 5,6% случаев (ОР 0,24; 95% ДИ 0,09-0,67; гетерогенность между исследованиями отсутствовала; NNT 20; 95% ДИ 12-100). Основываясь на полученных данных, эксперты Кокрановского сообщества считают, что проведение эрадикации *Нр* является более эффективной стратегией в профилактике рецидивов кровотечений из ПЯ, чем назначение антисекреторных препаратов (с/без длительной поддерживающей терапии).

## Стоит ли переводить больного с КВО ЖКТ на парентеральное питание?

M. Khoshbaten et al. (2013) считают нецелесообразным проведение парентерального питания, утверждая, что раннее восстановление перорального приема пищи позволит не только сократить длительность пребывания в стационаре, но и уменьшить стоимость лечения и снизить риск вторичного инфицирования. К такому выводу ученые пришли, обследовав 100 больных с КВО ЖКТ, одним из которых рекомендовали соблюдать пероральный режим питания с первого дня заболевания; другим питательные вещества вводили парентерально с первого по третий день болезни, а затем также переводили на энтеральное питание. Впоследствии оказалось, что длительность пребывания в стационаре у больных, придерживавшихся раннего перорального питания, была гораздо меньше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ); сокращение сроков пребывания в стационаре повлекло за собой уменьшение стоимости лечения.

## Следует ли проводить активную трансфузионную терапию при КВО ЖКТ?

Ответ на этот вопрос можно найти в работе C. Villanueva et al. (2013). Обследовав больных с тяжелым КВО ЖКТ ( $n=921$ ), ученые рандомизировали отобранных пациентов для проведения ограничительной (трансфузию начинали только при снижении уровня гемоглобина до 7 г/дл) или либеральной (трансфузия могла быть проведена при уровне гемоглобина 9 г/дл) трансфузионной терапии. Как показали результаты наблюдения, вероятность выживания в течение первых шести недель была значительно выше при применении ограничительной стратегии, чем при либеральном подходе (95 vs 91%; ОР летального исхода при ограничительном трансфузионном режиме 0,55; 95% ДИ 0,33-0,92;  $p=0,02$ ). Повторное кровотечение и побочные явления чаще развивались при использовании либеральной трансфузионной терапии, чем при применении ограничительной стратегии (16 vs 10%;  $p=0,01$  и 48 vs 40%;  $p=0,02$ ).

## Проведение антисекреторной терапии показано для достижения гемостаза при КВО ЖКТ. Какая дозировка ИПП наиболее эффективна в этом случае?

Эффективность высоких и стандартных доз ИПП в лечении КВО ЖКТ изучали G.I. Leontiadis et al. (2012). Отобрав больных с острым кровотечением ( $n=875$ ), одним пациентам исследователи назначали ИПП в стандартной дозировке и вводили его в/в болюсно два раза в сутки, другим участникам проводили однократную инфузию высокой дозы ИПП. Проанализировав результаты лечения, ученые установили, что применение высокодозового режима ИПП сопровождалось значительным снижением частоты повторных кровотечений, необходимости переливания препаратов крови и сокращением длительности пребывания в стационаре.

## Какие особенности антисекреторной терапии ИПП при профилактике рецидива кровотечения из ПЯ?

Пероральный или парентеральный путь введения ИПП не оказывает значимого влияния на эффективность вторичной профилактики КВО ЖКТ. Такой вывод сделали H. Yen et al. (2012), основываясь на результатах наблюдения за больными с высоким риском рецидива кровотечения из ПЯ ( $n=100$ ), принимавшими лансопризол per os или получавшими внутривенную инфузию эзомепразола.

C. Chen et al. (2012) сравнили частоту развития повторных кровотечений при назначении высоких и стандартных доз ИПП у больных с кровоточащей ПЯ. После эндоскопического гемостаза пациенты были рандомизированы на две группы. Одним больным ( $n=100$ ) назначали пантопризол в высокой дозировке (болюс 80 мг с последующей инфузией из расчета 8 мг/ч), другим ( $n=101$ ) рекомендовали этот же ИПП, но уже в стандартной дозировке (болюс 40 мг). Через 72 ч пациентов переводили на пероральный прием пантопризола в дозе 40 мг/сут на протяжении 27 дней. По истечении наблюдения ученые не зафиксировали достоверных межгрупповых различий в количестве единиц перелитых препаратов крови, длительности госпитализации, частоте хирургического или радиологического вмешательства, показателях 30-дневной летальности. В течение 30-дневной терапии повторное кровотечение развилось у 6 пациентов, получавших высокие дозы ИПП (6,2%; 95% ДИ 1,3-11,1), и у 5 больных, принимавших стандартные дозы пантопризола (5,2%; 95% ДИ 0,6-9,7) ( $p=0,77$ ). Основываясь на полученных данных, ученые сделали вывод о том, что суточная дозировка ИПП не влияет на частоту рецидива кровотечений.

## Профилактика кровотечения при помощи $H_2$ -блокаторов экономически более выгодна, чем назначение ИПП?

Анализ соотношения затрат и эффективности профилактики кровотечения из стрессовой язвы при помощи ИПП и  $H_2$ -блокаторов проведен A. Barkun и соавт. (2013). Ученые установили, что вероятность развития кровотечения при приеме ИПП и  $H_2$ -блокаторов составила, соответственно, 1,3 и 6,6%. При развитии язвенного кровотечения длительность

пребывания в стационаре и стоимость одного дня стационарного лечения составляли, соответственно, 24 дня и 2764 доллара; тогда как при неосложненном течении заболевания эти показатели были равны, соответственно, 14 дней и 2993 доллара. Средняя стоимость лечения ИПП при отсутствии осложнений составила 58 770 долларов, а при применении  $H_2$ -блокаторов — 63 920 долларов. Следовательно, применение ИПП для профилактики кровотечений является более экономически выгодным, чем назначение  $H_2$ -блокаторов.

Таким образом, КВО ЖКТ является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Клиническая настороженность и выявление факторов риска развития КВО ЖКТ позволят своевременно начать профилактические мероприятия для снижения риска повторных кровотечений.

## Литература

1. Бабак О.Я. Кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. <http://urgent.com.ua/article/5.html>
2. Chan F.K. Effects of Helicobacter pylori Infection on Long-term Risk of Peptic Ulcer Bleeding in Low-Dose Aspirin Users. *Gastroenterology*. 2013 Mar; 144(3): 528-35. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.038. Epub 2013 Jan 16.
3. Huang K.W. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. *J Chin Med Assoc*. 2013 Jan; 76(1): 9-14. doi: 10.1016/j.jcma.2012.09.004. Epub 2012 Dec 20.
4. Crooks C.J. Co-Morbidities Affect Risk of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*. 2013 Mar 4. pii: S0016-5085(13)00289-8. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.040. [Epub ahead of print]
5. Peng Y.L. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar 11. doi: 10.1111/jgh.12190. [Epub ahead of print]
6. Huang K.W. Chronic obstructive pulmonary disease: an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Apr; 35(7): 796-802. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05028.x. Epub 2012 Feb 21.
7. Nahon S. Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding: results of a French prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2012 Nov; 44(11): 998-1008. doi: 10.1055/s-0032-1310006. Epub 2012 Oct 29.
8. Parasa S. End-stage renal disease is associated with worse outcomes in hospitalized patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2013 Apr; 77(4): 609-16. doi: 10.1016/j.gie.2012.11.014. Epub 2013 Jan 26.
9. Murata A. The influence of diabetes mellitus on short-term outcomes of patients with bleeding peptic ulcers. *Yonsei Med J*. 2012 Jul 1; 53(4): 701-7. doi: 10.3349/ymj.2012.53.4.701.
10. Derogar M. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan; 11(1): 38-42. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.034. Epub 2012 Sep 10.
11. Leontiadis G.I. High-dose versus low-dose intravenous proton pump inhibitor treatment for bleeding peptic ulcers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec; 6(6): 675-7. doi: 10.1586/egh.12.54.
12. Khoshbaten M. Effects of early oral feeding on relapse and symptoms of upper gastrointestinal bleeding in peptic ulcer disease. *Dig Endosc*. 2013 Mar; 25(2): 125-9. doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01347.x. Epub 2012 Jul 10.
13. Villanueva C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3; 368(1): 11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1211801.
14. Chen C.C. Randomised clinical trial: high-dose vs. standard-dose proton pump inhibitors for the prevention of recurrent haemorrhage after combined endoscopic haemostasis of bleeding peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Apr; 35(8): 894-903. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05047.x. Epub 2012 Feb 28.
15. Yen H.H. Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy. *BMC Gastroenterol*. 2012 Jun 8; 12: 66. doi: 10.1186/1471-230X-12-66.
16. Barkun A.N. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors,  $H_2$  receptor antagonists. *Value Health*. 2013 Jan-Feb; 16(1): 14-22. doi: 10.1016/j.jval.2012.08.2213.
17. Gisbert J.P., Khorrani S., Carballo F., Calvet X., Gene E., Dominguez-Munoz E. Antibiotics vs. acid suppression therapy (with or without long-term maintenance acid suppression therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer / Published Online: November 10, 2010.

Підготувала Лада Матвеева

