



راهنمای بالینی مدیریت درمان خونریزی گوارشی فوقانی حاد

به سفارش:

اداره استانداردسازی و تدوین راهنماهای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

خرداد ماه ۱۳۹۴

تدوین کنندگان:

خانم دکتر آریتا گنجی - استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خانم دکتر الهام پیش بین - استادیار طب اورژانس دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خانم دکتر رزیتا داودی - پزشک عمومی - MPH دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آقای دکتر حمید رضا ریحانی - استادیار طب اورژانس دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آقای دکتر علی دریانی - استاد گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آقای دکتر رضا ملک زاده - استاد گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آقای دکتر مجید بیداری - استاد گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آقای دکتر آرمن شیروانی - متخصص پزشکی اجتماعی وزارت بهداشت و درمان

توسعه جوامع و گسترش نظام های صنعتی در جهان، خصوصاً در دو سده اخیر و نیز توسعه ارتباطات و مبادلات تجاری موجب گردید که تقریباً تمام کشورهای جهان به منظور درک و برآورد شدن نیازها، به تدوین استاندارد و توسعه آن روی آورند. نیاز به تدوین استانداردها باعث شد تا همگان به ضرورت یک مرجع برای تدوین استانداردها، پی ببرند. در نظام های سلامت نیز مهمترین هدف نظام ارائه خدمات سلامت، تولید و ارائه محصولی به نام سلامتی است که ارائه مناسب و با کیفیت این محصول، نیازمند تدوین و به کارگیری شاخص و سنجه هایی برای تضمین ارتقای کیفیت خدمات در درازمدت می باشد.

اندازه گیری کیفیت برای جلب اطمینان و حصول رضایت آحاد جامعه، قضاوت در زمینه عملکردها، تامین و مدیریت مصرف منابع محدود، نیازمند تدوین چنین استانداردهایی می باشد. استانداردها همچنین به سیاستگذاران نیز کمک خواهد نمود تا به طور نظام مند به توسعه و پایش خدمات اقدام نموده و از این طریق، آنان را به اهدافی که از ارائه خدمات و مراقبت های سلامت دارند، ناائل و به نیازهای مردم و جامعه پاسخ دهند. علاوه بر تدوین استانداردها، نظارت بر رعایت این استانداردها نیز حائز اهمیت می باشد و می تواند موجب افزایش رضایتمندی بیماران و افزایش کیفیت و بهره وری نظام ارائه خدمات سلامت گردد. طراحی و تدوین استانداردهای مناسب برای خدمات سلامت، در زمره مهمترین ابعاد مدیریت نوین در بخش سلامت، به شمار می آید. اکنون در کشورمان، نیاز به وجود و برقراری استانداردهای ملی در بخش سلامت، به خوبی شناخته شده و با رویکردی نظام مند و مبتنی بر بهترین شواهد، تدوین شده است.

در پایان جا دارد تا از همکاری های بی دریغ سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، انجمن های علمی، تخصصی مربوطه، اعضای محترم هیات علمی در دانشگاه های علوم پزشکی، وزارت کار، تعاون و رفاه اجتماعی و سایر همکاران در معاونت های مختلف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی که نقش موثری در تدوین استانداردهای ملی در خدمات سلامت داشته اند، تقدیر و تشکر نمایم.

انتظار می رود استانداردهای تدوین شده توسط دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت مورد عنایت تمامی نهادها و مراجع مخاطب قرار گرفته و به عنوان معیار عملکرد و محک فعالیت های آنان در نظام ارائه خدمات سلامت شناخته شود.

امید است اهداف متعالی نظام سلامت کشورمان در پرتو گام نهادن در این مسیر، به نحوی شایسته محقق گردد.

دکتر سید حسن قاضی زاده هاشمی

وزیر

انجام درست کارهای درست، متناسب با ارزش ها، مقتضیات و شرایط بومی کشور، رویکردی است که بدون شک سبب ارتقای مستمر کیفیت خدمات سلامت می گردد. از الزامات اصلی تحقق چنین اهدافی، وجود استانداردهایی مدون می باشد. استانداردهای مبتنی بر شواهد، عبارات نظام مندی هستند که سطح قابل انتظاری از مراقبت ها یا عملکرد را نشان می دهند. استانداردها چارچوب هایی را برای قضاوت در خصوص کیفیت و ارزیابی عملکرد ارائه کنندگان، افزایش پاسخگویی، تامین رضایت بیماران و جامعه و ارتقای پیامدهای سلامت، فراهم می کنند. بنابراین، ضرورت دارد تا به عنوان بخشی از نظام ارائه خدمات، توسعه یابند.

علی رغم مزایای فراوان وجود استانداردهای ملی و تاکید فراوانی که بر تدوین چنین استانداردهایی برای خدمات و مراقبت های سلامت در قوانین جاری کشور شده و اقدامات پراکنده ای که در بخش های مختلف نظام سلامت کشور صورت گرفته است؛ تا کنون چارچوب مشخصی برای تدوین استاندارد خدمات و مراقبت های سلامت در کشور وجود نداشته است.

با اقداماتی که از سال ۱۳۸۸ در دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی صورت گرفته، بستر و فرایند منظم و مدونی برای تدوین چنین استانداردهایی در سطح ملی، فراهم آمده است.

استانداردهای تدوینی پیش رو منطبق بر بهترین شواهد در دسترس و با همکاری تیم های چندتخصصی و با رویکردی علمی تدوین شده است. کلیه عباراتی که در این استانداردها، به کار گرفته شده است، مبتنی بر شواهد می باشد. امید است که با همکاری کلیه نهادها، زمینه اجرای چنین استانداردهایی، فراهم گردد.

لازم می دانم از همکاری های شایسته همکاران محترم در معاونت آموزشی، دفاتر نظارت و اعتباربخشی امور درمان، مدیریت بیمارستانی و تعالی خدمات بالینی و کلیه همکاران در دفتر ارزیابی فناوری تدوین استاندارد و تعرفه سلامت که تلاش های پیگیر ایشان نقش بسزایی در تدوین این استانداردها داشته است، تقدیر و تشکر نمایم .

دکتر محمد حاجی آقاجانی

معاون درمان

۱ مقدمه

۱.۱ تعریف بیماری

خونریزی گوارشی فوقانی^۱، خونریزی گوارشیتا لیگامان تریتز بوده که شامل مری، معده و دئودنوم میباشد. (۱) و به اشکال زیرتظاهر پیدا می کند :

هماتمز

استفراغ خون روشن یا به رنگ قهوه است، هماتمز به رنگ قرمز روشن نشان دهنده خونریزی شدید مری، معده یا دئودنوم بوده که می تواند منجر به کلاپس عروقی شده و یک اورژانس پزشکی بزرگ را شامل می شود.

ملنا

به مدفوع سیاه قیر مانند و بدبو اطلاق شده که معمولاً به علت خونریزی حاد گوارشی فوقانی و گاهی هم مربوط به روده کوچک یا کولون راست می باشد.

هماتوشزی

به دفع خون روشن یا قهوه ای رنگ از رکتوم گفته می شود که معمولاً مربوط به کولون بوده و گاهی به علت خونریزی گوارشی فوقانی یا روده کوچک می باشد. بیمارانی که با هماتوشزی تظاهر پیدا می کنند، مرگ میر بیشتری نسبت به بیماران با ملنا دارند.

خونریزی گوارشی مخفی در غیاب خونریزی آشکار و با بررسی مدفوع از نظر خون مخفی و یا وجود فقر آهن مشخص می شود.

بیماران ممکن است تنها با نشانه های از دست دادن خون یا کم خونی نظیر سیاهی رفتن چشمها، سنکوپ، آنژین یا تنگی نفس

مراجعه کنند. (۳،۲) منابع خونریزی گوارشی فوقانی شامل : زخمهای پپتیک، واریسها، پارگی های مالوری-ویس، اروزیون

مخاط معده یا دوازدهه، ازوفازیت، اروزیو،

بدخیمی ها، اکتازی های عروقی و علل ناشناخته میباشد. (۴،۲) بر اساس اینکه خونریزی گوارشی فوقانی از نوع واریسی یا غیر

واریسی باشد، پروگنوز بیماری متفاوت است. (۵) واریسها، وریدهای متسع غیر طبیعی هستند که معمولاً در مری (واریسهای

مری) و بطور کمتر در معده (واریسهای معده) یا محلهای دیگر (واریسهای اکتوپیک) قرار دارند و اکثراً به دنبال بیماری کبدی ایجاد می شوند، خونریزی از آنها شدید و تهدید کننده حیات است.

عوامل مستقلى که احتمال خونریزی مجدد و مرگ و میر بیماران بستری شده به دلیل خونریزی گوارشی فوقانی را پیش بینی می کنند، عبارتند از: افزایش سن، بیماریهای همزمان و اختلالات همودینامیک، تاکی کاردی و افت فشار خون. (۲)

۲,۱ اپیدمیولوژی بیماری

در ایالات متحده و اروپا، میزان بروز سالانه بستری های بیمارستانی به دلیل خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی تقریباً ۰/۱/ بوده (۲) که بنابراین بیش از ۵۰۰ هزار نفر (۱۷۰ بیمار در هر صد هزار نفر جمعیت) سالانه در بیمارستانها به این علت پذیرش می شوند. (۶) طبق بررسی انجام شده در اسکاتلند میزان موارد پذیرش بیمارستانی به این علت نیز ۱۷۰ بیمار در هر صد هزار نفر جمعیت بوده و میزان مرگ و میر ناشی از آن ۸/۲ درصد تخمین زده شده است. (۷،۱). براساس مطالعه ای در شهر سمنان میزان موارد بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی ۴۰/۱ مورد در هر صد هزار نفر در سال ۲۰۰۴ بوده که بیشترین علت آن زخم دوازدهه با ۴۰/۹٪ می باشد. (۸)

علیرغم پیشرفت در درمانهای دارویی، آندوسکوپی و جراحی (۶،۳) میزان مرگ و میر ناشی از خونریزی گوارشی در حدود ۵ تا ۱۰ درصد می باشد (۹،۶،۲) و از سال ۱۹۷۰ تغییری نکرده است که علت این عدم کاهش در میزان مرگ و میر، افزایش موارد بیماران مسن با خونریزی گوارشی بوده که میتواند علت مرگ آنها بدتر شدن بیماری زمینه ای باشد و همچنین افزایش بیماران مبتلا به سیروز و خونریزی واریسی گوارشی می باشد. (۶)

میزان مرگ و میر بیماران زیر ۶۰ سال ناشی از خونریزی گوارشی فوقانی در غیاب بیماریهای مهم همزمان کمتر از ۰/۱ درصد است. (۲) در ۸۰ درصد بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی بدون دریافت درمان خاصی، بیماری خود محدود شونده است و در ۲۰ درصد موارد باقی مانده میزان مرگ و میر بین ۳۰ تا ۴۰ درصد می باشد. (۶) شیوع خونریزی گوارشی فوقانی در مردان دو برابر زنان است. (۱۰-۱۲)

زخمهای پپتیک شایعترین علت خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی بوده و تقریباً نیمی از موارد را در بر می گیرند. (۱۰،۶،۲) نسبت موارد ناشی از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) در حال افزایش است و در مقابل

شیوع موارد عفونت هلیکوباکتر پیلوری رو به کاهش می باشد. (۲) پارگی های مالوری ویس مسئول تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد موارد هستند. نسبت بیماران دچار خونریزی از واریسها از حدود ۵ تا ۴۰ درصد بر حسب جمعیت مورد مطالعه متغیر است. گاسترو پاتی خونریزی دهنده یا اروزیو و ازوفازیت اروزیو در اغلب موارد باعث خونریزی خفیف می شوند و خونریزی شدید در این موارد نادر است. (۲)

۳,۱ اهمیت موضوع و دلایل انتخاب این بیماری جهت تدوین راهنما

خونریزی گوارشی فوقانی یک اورژانس پزشکی شایع بوده (۱۰) که با مرگ و میر و هزینه های درمانی بالایی همراه می باشد. بنابراین، این بیماران از دو جهت دارای اهمیت هستند : ۱- مدیریت و درمان مناسب بیماری که از شیوع و مرگ و میر بالایی برخوردار است و ۲- مدیریت تخت های بیمارستانی و به خصوص تخت های بخش اورژانس و اختصاص آنها به بیمارانی که بیشترین سود را از بستری در اورژانس می برند و عدم اشغال تخت ها برای بیمارانی که به صورت سرپایی قابل پیگیری هستند. شیوع این بیماری با افزایش مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و شیوع بالای عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در بیماران زخم پپتیک خونریزی دهنده رو به افزایش است. در بیماران ناپایدار با خونریزی شدید می بایست ارزیابی سریع و احیای بیمار زودتر از اقدامات تشخیصی صورت گیرد . (۱۱)

با توجه به شیوع بالای این بیماری و درصد اشغال بالایی از تخت های بیمارستانی و درصد بالایی از ارجاعات بین بیمارستانی و بین شهری و وجود اختلاف نظرها در مورد چگونگی مدیریت و درمان بیماران از جمله زمان انجام آندوسکوپی اورژانس ، نیاز به تزریق خون و درمانهای دارویی و از طرفی در جهت افزایش رضایتمندی بیماران و بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر، وجود یک راهنمای بالینی یکپارچه و مؤثر برای این بیماران، به شدت احساس می شود و ضرورتی اجتناب ناپذیر می باشد.

۴,۱ اهمیت و دلایل انتخاب کاربران هدف :

به نظر می رسد که کمبود حد و مرزهای مشخص و استاندارد در زمینه : ارجاع بیماران، تشخیص بیماری، ارزیابی های لازم، درمان غیر جراحی و جراحی مؤثر، لزوم مداخلات به موقع و بجا موجب ناهمگونی و تنوع ارائه خدمات در این مقوله گردیده است. در این راهنما سعی گردیده با تعیین راهکارهای عملی و بومی برای کاربران هدف، به یکسان سازی و استاندارد سازی بیشتر ارائه خدمات نایل شویم.

۵,۱ اهداف بومی سازی راهنما :

در این راهنما موارد ذیل در راستای بومی سازی ارائه خدمات در سطح کشور ، مدنظر قرار گرفته است:

- ایمنی بیشتر (Safety)
- اثربخشی بالینی بهتر (Clinical effectiveness)
- مقرون به صرفه بودن هزینه ها (Cost effectiveness)
- استاندارد سازی و کاهش تنوع ارائه خدمات (Standardization)
- افزایش رضایت مندی بیماران (Satisfaction)

۶,۱ متدولوژی شیوه های جستجو و بازیابی منابع راهنمای بالینی

تمامی منابع راهنمای آدرس داده شده ذیل، جستجو شد و چندین راهنمای بالینی مربوط به مدیریت خونریزی گوارشی فوقانی
حادث یافت گردید.

National Guidelines Clearinghouse (NGC)
Guidelines International Network (G-I-N)
National Institute for Clinical Excellence (NICE)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
New Zealand Guidelines Group
National Health and Medical Research Council (NHMRC)

۷,۱ روش ارزیابی راهنماها :

نقد راهنماهای بالینی بر پایه سیستم امتیاز دهی Agree انجام گردید.

شیوه تدوین توصیه‌ها

بومی سازی راهنمای بالینی خونریزی حاد گوارشی فوقانی بر اساس توصیه‌های اشاره شده در راهنمای بالینی مدیریت خونریزی حاد گوارشی موسسه ملی سلامت انگلستان (۲۰۱۲) و شبکه گایدلاین های اسکاتلند (۲۰۰۸) و پس از نقد آنها صورت گرفت.

- **Acute upper gastrointestinal bleeding Management (June 2012) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).**
- **Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding (September 2008) Scottish Intercollegiate Guidelines Network.**

۹.۱ توصیه ها

۱. برای تمام بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی در زمان پذیرش اولیه، Blatchford score و پس از آندوسکوپی full Rockall score محاسبه شود و بر اساس آن تصمیم گیری شود. (D)
۲. بیماران با Blatchford score صفر نیاز به بستری ندارند و باید با توصیه به پیگیری بیماری به صورت سرپایی ترخیص شوند. (D)
۳. توصیه می شود بیماران با Blatchford score بالاتر از صفر بستری و آندوسکوپی شوند و پس از انجام آندوسکوپی بیماران با Rockall score (post-endoscopic) کمتر از ۳ که ریسک کمی برای خونریزی مجدد یا مرگ و میر دارند به طور زودرس ترخیص و سرپایی پیگیری شوند. (D)
۴. برای در نظر گرفتن سطوح مختلف مراقبت برای بیماران نمره Rockall باید همراه سایر فاکتورهای کلینیکی مدنظر قرار گیرد و نباید به تنهایی برای اختصاص سطوح بالای مراقبت به بیماران مورد استفاده قرار گیرد. (D)
۵. بیماران دچار خونریزی گوارشی فوقانی باید بستری شده و تحت بررسی و درمان در واحدهای اختصاص خونریزی گوارشی قرار بگیرند. (D)
۶. قبل از تزریق خون برای جایگزینی حجم در بیماران می توان از کلوئید یا کریستالوئید استفاده کرد. (D)

۷. در بیماران با خونریزی گوارشی، تجویز خون در صورت از دست رفتن ۳۰ درصد یا بیشتر از حجم خون در گردش یا بر اساس پروتکل های منطقه ای باید انجام شود. تصمیم برای انتقال خون بر اساس تابلوی بالینی کلی بیمار گرفته شود و توجه شود که تجویز بیش از اندازه خون به اندازه تجویز کمتر از حد لازم خون، آسیب زننده است. (A)

۸. تجویز پلاکت در بیمارانی که خونریزی فعال و پلاکت کمتر ۵۰۰۰۰ دارند توصیه می شود. (C)

۹. تجویز FFP به این بیماران توصیه می شود: (C)

- سطح فیبرینوژن $>1\text{g/litre}$

- INR یا PTT >1.5 برابر نرمال

۱۰. تجویز کنسنتره کمپلکس پروترومبین به بیمارانی که تحت درمان با وارفارین هستند و خونریزی فعال دارند توصیه می شود و بعد از قطع خونریزی وارفارین طبق پروتکل وارفارین ادامه یابد. (D)

۱۱. عدم تجویز فاکتور VII نو ترکیب مگر در صورت شکست سایر روشهای درمانی باید صورت گیرد. (A)

۱۲. در بیماران ناپایدار از نظر همودینامیک و خونریزی شدید گوارشی، بلافاصله بعد از احیا، آندوسکوپی انجام شود. (B)

۱۳. تمام بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی باید در بخش ویژه پذیرش، ارزیابی و درمان شوند و در ۲۴ ساعت اول از زمان پذیرش اولیه آندوسکوپی شوند. (C)

۱۴. در مراکزی که سالانه بیشتر از ۳۳۰ نفر پذیرش می کنند، باید لیست روزانه آندوسکوپی وجود داشته باشد، مراکزی که کمتر از ۳۳۰ نفر سالانه پذیرش دارند باید بر اساس شرایط محلی خود خدماتشان را تنظیم کنند. (D)

۱۵. اندیکاسیونهای درمان آندوسکوپی در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی: (D)

- خونریزی فعال از ضایعه

- عروق قابل مشاهده

- مشاهده لخته چسبیده به زخم

- در مان اندوسکوپی از نظر تکنیکی امکان پذیر باشد.

۱۵. در درمان اندوسکوپی بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی واریسی از درمان اندوسکوپی با آدرنالین به تنهایی (مونوتراپی)

استفاده نشود و از درمانهای اندوسکوپی ترکیبی زیر استفاده شود که شامل: (A)

- روشهای مکانیکال (مانند کلیپس با یا بدون آدرنالین)

- روشهای انعقادی حرارتی + آدرنالین

- فیرین یا ترومین + آدرنالین

۱۶. در بیماران خونریزی گوارشی غیر واریسی فوقانی پرخطر (با خطر خونریزی مجدد)، خصوصاً در صورت شک به عدم

هموستاز کافی در اولین درمان اندوسکوپی، اندوسکوپی مجدد (second look) endoscopy و درمان اندوسکوپی

مجدد در عرض ۲۴ ساعت از اندوسکوپی اولیه توصیه می شود. (B)

۱۷. بیماران با خونریزی گوارشی غیر واریسی فوقانی و همودینامیک ناپایدار که با درمان اندوسکوپی خونریزی قابل کنترل نمی

باشد، باید جهت آمبولیزاسیون شریانی ارجاع داده شوند. (D)

۱۸. بیماران با خونریزی گوارشی غیر واریسی فوقانی که با درمان اندوسکوپی، خونریزی قابل کنترل نمی باشد، در صورت عدم

امکان آمبولیزاسیون شریانی جهت جراحی فوراً باید ارجاع داده شوند. (D)

۱۹. مهارکننده های پمپ پروتون قبل از انجام اندوسکوپی بصورت تزریقی جهت کاهش ریسک خونریزی فعال و افزایش اولسر

های clean base توصیه می شود. (D)

۲۰. مهارکننده های پمپ پروتون در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی غیر واریسی بعد از انجام اندوسکوپی تشخیصی و وجود

شواهدی از خونریزی اخیر توصیه می شود. (A)

۲۱. درمان با دوز بالای مهارکننده های پروتون پمپ در بیماران با خونریزی زخم پپتیک ماژور (خونریزی فعال یا وجود عروق

قابل مشاهده غیر خونریزی دهنده) بعد از درمان اندوسکوپی و ایجاد هموستاز توصیه

می شود. (دوز PPI توصیه شده: پنتوپرازول ۸۰ میلی گرم بولوس با انفوزیون ۸ میلی گرم در ساعت به مدت ۷۲ ساعت). (A)

۲۲. بیماران با خونریزی از زخم پپتیک باید با روش بیوپسی یا تست تنفسی اوره از بررسی شوند و برای حداقل یک هفته درمان ریشه کنی هلیکوباکتر برای کسانی که تست مثبت داشتند شروع شود و متعاقباً برای ۳ هفته درمان بهبود زخم ادامه یابد. (A)

۲۳. باید نمونه بیوپسی قبل از شروع مهارکننده پمپ پروتون در اولین اندوسکوپی جهت بررسی هلیکوباکتر گرفته شود و در صورت منفی شدن تست اوره از، از نظر هیستولوژی نیز بررسی شود. (B)

۲۴. در بیماران مبتلا به زخم پپتیک و بدون سابقه مصرف NSAIDs، بعد از بهبودی زخم پپتیک و ریشه کن شدن هلیکوباکتر، درمان نگهدارنده آنتی اسید لازم نیست ادامه یابد. (A)

۲۵. در بیماران با مصرف مهارکننده های COX2 یا NSAIDs در صورت بهبود زخم خونریزی کننده که از نظر هلیکوباکتر تست منفی داشته باشند باید روزانه درمان با مهارکننده پروتون پمپ دریافت کنند. (A)

۲۶. در صورت مراجعه بیمار با خونریزی از زخم پپتیک باید آسپرین، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) و مهارکننده های COX2 قطع شوند. (A)

۲۷. باید دوز پایین آسپرین برای پروفیلاکسی ثانویه از حوادث عروقی در بیماران با خونریزی فوقانی دستگاه گوارش که هموستاز برقرار شده است ادامه یابد. (A)

۲۸. باید منافع و مضرات ادامه درمان با کلوپیدوگرل و داروهای مشابه ضد پلاکتی در بیماران با خونریزی فوقانی دستگاه گوارش با متخصص مربوطه (کاردیولوژیست و نورولوژیست) و با بیماران مورد بحث قرار گیرد. (A)

۲۹. آسپرین و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، بعد از اثبات ریشه کنی و بهبود هلیکوباکتر پیلوری، فقط در صورت اندیکاسیون لازم باید تجویز شود. (A)

۳۰. مصرف ضد انعقادی های خوراکی یا کورتیکواستروئید در بیماران با خطر خونریزی گوارشی و بخصوص در صورت مصرف همزمان آسپرین و NSAIDs باید دقت شود. (D)

۳۱. برای پروفیلاکسی اولیه از خونریزی گوارشی فوقانی در بیماران بدحال یا بستری در بخش مراقبتهای ویژه تجویز آنتی اسید، در صورت امکان تجویز فرم خوراکی آنتی اسید صورت گیرد. (C)

۳۲. بررسی نیاز احتمالی به داروهای ساپرس کننده اسید جهت پروفیلاکسی اولیه از خونریزی گوارشی در بیمارانی که شدیداً بیمارند در زمان ترخیص از بیمارستان یا در زمان بهبود باید انجام شود. (C)

۳۳. در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی واریسی با منشا مری، درمان با باند لیگاسیون توصیه می شود. (A)

۳۴. بیمارانی که خونریزی از واریس معده ثابت شده دارند باید در قدم اول درمان اندوسکوپی با تزریق سیانو اکریلات داشته باشند. (B)

۳۵. به بیماران مشکوک به خونریزی واریسی در زمان مراجعه و قبل از آندوسکوپی ترلیپروسین یا اکتروتاید تجویز شود. (A)

۳۶. بعد از برقرار شدن هموستاز و بعد از ۵ روز درمان با ترلیپروسین یا اکتروتاید قطع شود، مگر اندیکاسیون دیگری برای تجویز آن وجود داشته باشد. (D)

۳۷. بعد از درمان اندوسکوپی حاد واریس مری بیماران باید داروهای وازواکتیو مثل ترلیپروسین برای ۴۸ ساعت یا اکتروتاید با دوز ۵۰ میکروگرم در ساعت و سوماتواستاتین ۳-۵ روز دریافت کنند. (A)

۳۸. در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی مشکوک به خونریزی واریسی و یا سابقه بیماری مزمن کبدی، آنتی بیوتیک پرو فیلاکسی در زمان پذیرش اولیه توصیه می شود. (A)

۳۹. شنت اینترآپاتیک ترانس ژوگولار جهت درمان انتخابی خونریزی واریسی کنترل نشده، توصیه می شود. (C)

۴۰. بالن تامپوناد را برای درمان موقتی نجات دهنده از خونریزی واریسی کنترل نشده باید در نظر داشت. (D)

۴۱. باند لیگاسیون واریس مری همراه با استفاده از بتا بلاکرها به عنوان پروفیلاکسی ثانویه از خونریزی از واریس مری توصیه می شود. (A)

۴۲. در بیمارانی که مناسب برای باند لیگاسیون واریس مری نیستند ترکیب بتا بلاکرها و غیر انتخابی و نیتراها به عنوان جلوگیری از عود خونریزی از واریس مری (پروفیلاکسی ثانویه) توصیه می شود. (A)

۴۳. شنت اینترآپاتیک ترانس ژوگولار برای جلوگیری از عود خونریزی از واریس مری در کسانی که منع مصرف یا عدم تحمل و یا عدم موفقیت درمان اندوسکوپی یا فارماکولوژیک (خونریزی غیر قابل کنترل با درمانهای اندوسکوپی و دارویی) دارند توصیه می شود. (A)

۴۴. شنت اینترآپاتیک ترانس ژوگولار برای جلوگیری از عود خونریزی از واریس معده و یا در صورت عدم کنترل خونریزی از واریس معده با تزریق سیانو اکریلات توصیه می شود. (B)

۲ ارزیابی و تریاژ

۱,۲ بررسی خونریزی گوارشی در جامعه

جهت بررسی خونریزی گوارشی در سطح جامعه باید مشخص کنیم که چه بیمارانی نیاز به بستری اورژانس دارند، چه بیمارانی را میتوان برای بررسی سرپایی ارجاع داد و چه بیمارانی را میتوان در منزل بدون درگیر کردن سرویس های بیمارستان مدیریت کرد. ولی هیچ مطالعه ای در سطح مراقبتهای اولیه انجام نشده که بتواند بهترین روش ارجاع را مشخص کند و تصمیم برای ارجاع باید بر اساس تجربه بالینی و شواهد به دست آمده از مطالعات انجام شده در سطح مراقبتهای ثانویه انجام شود.

۲,۲ بررسی خونریزی گوارشی در بیمارستان

خونریزی گوارشی، یک اورژانس پزشکی است. ارزیابی و تریاژ اولیه با تأکید بر تشخیص بیماران بدحال دچار اختلالات همودینامیک تهدید کننده حیات و شروع احیا مناسب انجام می شود. یافته های بالینی مشخصی از خونریزی گوارشی برای تشخیص بیماران در خطر از نظر موریدیتی و مرگ و میر مورد مطالعه قرار گرفته اند که به آنها خواهیم پرداخت.

محل خونریزی همیشه مشخص و واضح نیست، مثلاً ۱۵٪ بیماران با هماتوئیزی شدید منشأ خونریزی در دستگاه گوارش فوقانی داشته اند. (۱۳) با این حال مطالعات بر روی خونریزی گوارشی فوقانی^۲ و خونریزی گوارشی تحتانی^۳ کاملاً مجزا از هم انجام شده است و ما در این راهنمای بالینی تنها به خونریزی گوارشی فوقانی می پردازیم.

منافع جانبی سیستم نمره دهی بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی فوقانی عبارتند از:

کاهش میزان بستری بیماران، کاهش مدت بستری، امکان مدیریت بیماری در سطوح پایین تر ارائه خدمت، کاهش میزان اعمال جراحی، افزایش رضایتمندی بیماران، امکان بازگشت سریعتر به زندگی عادی

۱,۲,۲ فاکتورهای خطر مرتبط با پیش آگهی بد

مطالعات مختلف، مرگ و میر بالایی در حدود ۴۲٪ را برای خونریزی گوارشی فوقانی نشان داده اند.

^۲Upper gastrointestinal bleeding

^۳Lower gastrointestinal bleeding

موارد زیر مرتبط با پیش آگهی بددر بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی می باشد: (پیش آگهی بد به صورت خونریزی شدید، خونریزی غیر قابل کنترل، خونریزی مجدد، نیاز به انجام مداخله درمانی و مرگ و میر تعریف شده است).

۱. سن: مرگ و میر خونریزی گوارشی فوقانی با افزایش سن افزایش می یابد. OR برای مرگ و میر در سن بالای ۶۰ سال (در مقایسه با سن ۴۵-۵۹) ۱/۸ تا ۳ و برای سن بالای ۷۵ سال (در مقایسه با افراد زیر ۷۵ سال) ۴/۵ تا ۱۲ بوده است. (۱۴-۱۶)

۲. بیماری زمینه ای: وجود حتی یک بیماری زمینه ای تقریباً مرگ و میر را دو برابر می کند ($OR = 3/8$) و وجود نارسایی قلبی ($OR = 1/8$) یا بدخیمی ($OR = 3/8$) پیش آگهی را بدتر می کنند، در عدم وجود بیماری زمینه ای شدید، مرگ و میر ۴٪ بوده است. (۱۴-۱۷)

۳. بیماری کبدی: در سیروز مرگ و میر دو برابر است و مرگ و میر کلی در بیمارانی مبتلا به واریس ۱۴٪ است. (۱۸)

۴. بیماران بستری: ریسک مرگ و میر در بیمارانی که در حین بستری در بیمارستان دچار خونریزی گوارشی فوقانی شده اند در مقایسه با بیمارانی که جدیداً به خاطر خونریزی گوارشی فوقانی بستری شده اند، تقریباً ۳ برابر است، این مورد بخاطر افزایش بیماریهای زمینه ای همراه در بیماران بستری است نه به خاطر شدت بیشتر خونریزی. (۱۵، ۱۹)

۵. شوک اولیه: هیپوتاسیون و تاکی کاردی با افزایش مرگ و میر و نیاز به مداخله درمانی همراه است. ($OR =$)

(۳/۸). (۱۴، ۱۵، ۲۰)

۶. خونریزی طولانی بعد از بستری: با ریسک بالایی برای مداخله درمانی ($OR = 1/8$) و ۵۰ برابر افزایش مرگ و میر همراه است.

(۱۶) هماتر اولیه مرگ و میر را دو برابر (۲۰، ۱۴) و هماتوشزی نیز خطر خونریزی مجدد و مرگ و میر و جراحی را ۲ برابر می کند.

(۲۱) افزایش اوره خون با نیاز به مداخله درمانی مرتبط بوده است. (۲۲)

۷. مصرف NSAID ها و ضد انعقاد ها: پیش آگهی را تحت تأثیر قرار نمی دهد. (۲۴، ۲۳، ۱۸، ۱۴)

۸. درمورد آسپیراسیون از طریق NGT شواهد قطعی وجود ندارد، مابغ آسپیره خونی ممکن است نشانه یک ضایعه پرخطر باشد

(حساسیت ۴۸٪ و ویژگی ۷۶٪) ولی شواهدی مبنی بر اینکه پیش آگهی را تغییر می دهد وجود ندارد. (۲۵، ۲۶)

۲۰۲۰۲ ارزیابی خطر قبل از آندوسکوپی

برای بهترین برخورد درمانی با خونریزی گوارشی فوقانی ، سیستم های نمره دهی آسان و دارای روایی و پایایی مناسب جهت تشخیص بیماران با خطر بالای خونریزی مجدد ، مرگ و میر یا نیازمند به مداخله درمانی مورد نیاز است که به معتبرترین آنها اشاره می شود.

سیستم نمره دهی Rockall در ابتدا به منظور پیش بینی مرگ و میر بر اساس ترکیبی از یافته های بالینی و آندوسکوپی طراحی شده بود. با توجه به اینکه بسیاری از فاکتورهای خطر خونریزی مجدد همان ریسک فاکتورهای مرگ و میر هستند و خونریزی خودش به طور مستقل پیش گویی کننده مرگ است، از سیستم Rockall برای تخمین ریسک خونریزی مجدد هم می توان استفاده کرد . (۲۷)

سیستم نمره دهی Rockall قبل از آندوسکوپی بر اساس سن ، وجود شوک و بیماری زمینه ای است.

نمره صفر می تواند ۱۵٪ از بیماران دچار خونریزی گوارشی فوقانی حاد را که ریسک بسیار پایین برای مرگ و میر (۰/۲٪) و خونریزی مجدد (۰/۲٪) دارند و میتوانند برای ترخیص زودرس و یا درمان سرپایی در نظر گرفته شوند را مشخص کند . (۲۷)

(جدول ۱)

جدول ۱- سیستم نمره دهی Rockall^۴

Rockall score					
متغیر	۰	۱	۲	۳	
سن	سن > ۶۰ سال	۶۰ تا ۷۹ سال	سن ≤ ۸۰ سال		
کرایتريا های نمره دهی	شوک	عدم وجود شوک	تاکیکاردی HR≥100 Sys BP≥100	هیپوتاسیون Sys BP<100	

^۴ Score

کرایت‌های اضافه برای نمره دهی کامل	بیماری زمینه ای	عدم وجود بیماری زمینه ای عمده	وجود نارسایی قلبی ،بیماری ایسکمیک قلبی ، بیماری زمینه ای عمده دیگر	نارسایی کلیه ،نارسایی کبد، بدخیمی گسترده
	تشخیص	پارگی مالوری ویس، عدم یافتن ضایعه به خصوص عدم وجود نشانه عمده مبنی بر خونریزی اخیر	تشخیص های دیگر	بدخیمی دستگاه گوارش فوقانی
	نشانه های عمده مبنی بر خونریزی اخیر	عدم وجود و یا تنها وجود نقاط تیره	وجود خون در دستگاه گوارش فوقانی - لخته چسبنده، رگ خونریزی دهنده	

اگر نمره اولیه (قبل از آندوسکوپی) بالای صفر باشد، مرگ و میر چشمگیری وجود دارد (۲/۴٪ در نمره ۱ و ۵/۶٪ در نمره ۲)، پس تنها نمره صفر می‌تواند با اطمینان در این مرحله ترخیص شود. (۲۷)

یک مطالعه آینده نگر که اعتبار سیستم Rockall اولیه قبل از آندوسکوپی را بررسی نموده، مرگ و میر کمتر از ۱٪ را در بیماران با نمره صفر یا یک نشان داده و یک مرگ در گروه با نمره صفر داشته و تأکید کرده که هیچ نمره ای نمی‌تواند به طور کامل قابل اعتماد باشد. این مطالعه همچنین ارتباطی بین افزایش نمره Rockell اولیه و مرگ و میر را نشان داده و پیشنهاد کرده، برای بیماران می‌توان بر اساس این نمره اولیه سطح متفاوتی از مراقبت را در نظر گرفت. (۲۸)

یک مطالعه آینده نگر دیگر بر روی ۳۸۵ بیمار اعتبار سیستم Rockell اولیه در پیش بینی خونریزی مجدد و مرگ و میر در بیماران دچار واریس مری یا زخم پپتیک را بررسی کرده و نشان داده که در نمره اولیه صفر تا یک هیچ مرگ و میری رخ نداده و ارتباط چشمگیری بین مرگ و میر بیمارستانی و نمره ۲ و بالاتر وجود داشته است. (۲۹)

سیستم نمره دهی Blatchford برای پیش بینی مرگ و میر و نیاز به اقدام درمانی (تزریق خون نیاز به جراحی ، نیاز به اقدام درمانی حین آندوسکوپی) طراحی شده است . اعتبار آن بر روی ۱۹۷ بیمار بررسی شده ، که در پیش بینی نیاز به اقدام درمانی بهتر از سیستم Rockall بوده است . (۲۲) این سیستم از نظر تئوری خوب است چون بنظر می رسد قادر به تشخیص بیمارانی که نیاز به اقدام درمانی دارند در زمان ورود به بیمارستان می باشد .

سیستم نمره دهی Blatchford (یک وسیله غربالگری سرپایی که اوره ، PR،BP،HB را اندازه گیری می کند) ، حساسیت ۹۹٪ در تشخیص بیمارانی که نیازمند اقدام درمانی داشته اما ویژگی آن تنها ۳۲٪ بوده است . (۲۲)

جدول ۲ - سیستم نمره دهی Blatchford

Blatchford score	
نمره ^۵	فاکتورهای خطر در زمان پذیرش
	اوره سرم (mmol/L)
۲	$\leq 6/5$ تا > 8
۳	≤ 8 تا > 10
۴	≤ 10 تا > 25
۶	≤ 25
	هموگلوبین (g/L) در مردان
۱	≤ 120 تا > 130
۳	≤ 100 تا > 120
۶	> 100
	در زنان (g/L) هموگلوبین
۱	≤ 100 تا > 120

۶	۱۰۰>
	(mmHg) فشار خون سیستولیک
۱	۱۰۹-۱۰۰
۲	۹۹-۹۰
۳	۹۰>
	سایر مارکرها
۱	PR≤۱۰۰ بار در دقیقه
۱	پر زانتاسیون بیمار با ملنا
۲	پر زانتاسیون بیمار با سنکوپ
۲	وجود بیماری کبدی
۲	وجود نارسایی قلبی

در پنج مطالعه که تعداد بیماران مورد مطالعه آنها از ۱۶۶ تا ۱۰۸۷ نفر متغیر بودند ، سیستم نمره دهی Rockall را با Blatchford از نظر توانایی پیش بینی نیاز به مداخله درمانی مقایسه کردند. در یک مطالعه مشخص شد که حساسیت Blatchford در پیش بینی نیاز به مداخله درمانی از Rockall قبل ۶ و بعد ۷ از آندوسکوپی بیشتر است. (حساسیت ۹۸/۹٪ در برابر ۸۸/۸٪ و ۷۴/۴٪). (۳۴-۳۰)

در یک مطالعه دیگر Blatchford توانست تمام بیمارانی که بعد از آندوسکوپی نیازمند مداخله آندوسکوپی بودند را مشخص کند (حساسیت ۱۰۰٪) در حالی که در سایر مطالعات حساسیت Rockall در این مورد فقط ۶۳٪ بود.

در مطالعه دیگری با ۱۷۴ بیمار ، دو بیماری که Rockall قبل از آندوسکوپی (اولیه) آنها صفر بود نیاز به مداخله درمانی پیدا کردند، در حالی که هیچ یک از افراد با Blatchford صفر نیاز به مداخله درمانی نداشتند. (Rockall با ۰/۸۱ = AUC در برابر Blatchford ۰/۹۶ = AUC).

در یک مطالعه با ۱۷۵ بیمار هیچ یک از بیمارانی که توسط Blatchford و Rockall قبل آندوسکوپی، low risk تشخیص داده شده بودند ، دچار مرگ یا خونریزی مجدد نشدند، در حالی که ۲ نفر که توسط Rockall بعد از آندوسکوپی low risk تشخیص داده شده بودند، دچار خونریزی مجدد شدند. (۳۵)

Blatchford score با سطح زیر منحنی ۸۶ درصد و قدرت اثر ۹۲ درصد و حساسیت ۹۹/۶ تا ۱۰۰٪ در پیش بینی بیماران پرخطر (نیازمند مداخلات درمانی) در مقایسه با Rockall score قبل از آندوسکوپی و Rockall score بعد از آندوسکوپی، مفید تر است و Rockall score قبل و بعد از آندوسکوپی ، نمی توانند لزوم مداخلات درمانی را پیش بینی نمایند. (۳۶، ۳۲، ۳۱-۴۰)

بررسی نتایج سه مطالعه دیگر مشخص می کند که full Rockall score با سطح زیر منحنی ۷۳٪ تا ۸۵٪ برای پیش بینی مرگ و میر در مقایسه با Blatchford score و initial Rockall score مفیدتر

Initial Rockall score

Full Rockall score

می باشد و Blatchford score و initial Rockall score نمی توانند مرگ و میر را پیش بینی نمایند. سطح زیر منحنی full Rockall score برای پیش بینی خونریزی مجدد ۵۹٪ تا ۷۰٪ می باشد، بنابراین در پیش بینی خونریزی مجدد ضعیف عمل می کند. (۴۱، ۴۰، ۲۹)

توصیه :

برای تمام بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی در زمان پذیرش اولیه، Blatchford score و پس از آندوسکوپی full Rockall score محاسبه شود و بر اساس آن تصمیم گیری شود.	D
---	---

Blatchford score با ترشولد صفر در مقایسه با Rockall score قبل از آندوسکوپی، با قدرت اثر ۹۲ درصد و حساسیت ۹۹/۶ تا ۱۰۰٪ درصد در پیش بینی بیماران پرخطر (نیازمند مداخلات درمانی در بدو پذیرش) مفید تر است. بنابراین بیماران با Blatchford score برابر صفر نیاز به درمان آندوسکوپی ندارند و قابل ترخیص بوده و می توانند بصورت سرپایی درمان شوند. (۳۹، ۳۱، ۳۲)

توصیه :

بیماران با Blatchford score صفر نیاز به بستری ندارند و با توصیه به پیگیری بیماری به صورت سرپایی ترخیص شوند.	D
---	---

سیستم نمره دهی قبل از آندوسکوپی دیگری در بیمارستان addenbrook می باشد که بر اساس یافته های بالینی در دسترس در زمان پذیرش است (۲۰). بیماران را به گروه های کم خطر، با خطر متوسط و پرخطر تقسیم می کند اما به دلیل عدم وجود اعتبار داخلی در حال حاضر توصیه نمی شود.

یک پروتکل کلی بر اساس شواهد در دسترس و تجربیات نویسندگان راهنمای بالینی در جدول ۳ خلاصه شده است.

جدول ۳- پروتکل بررسی اولیه خونریزی گوارشی فوقانی حاد

در نظر گرفتن بیماران برای ترخیص یا پیگیری به صورت سرپایی اگر:

BUN <18	✓
Hb ≥ 13 در آقایان و Hb ≥ 12 در خانمها	✓
Sys BP ≥110	✓
PR <100	✓
عدم وجود بیماری زمینه ای عمده : نارسایی کبدی، نارسایی قلبی	✓
عدم پرزانتاسیون بیمار با ملنا	✓
عدم پرزانتاسیون بیمار با سنکوپ	✓

تمام بیماران فوق نمره Blatchford صفر دارند .

از قضاوت بالینی در حین به کار گرفتن این توصیه ها استفاده می شود.

در نظر گرفتن بیمار برای بستری و انجام آندوسکوپی زودرس (و سپس محاسبه نمره Rockall کامل پس از آندوسکوپی) اگر:

نمره بیشتر از صفر بر اساس نمره دهی Blatchford وجود دارد.
--

۳,۲,۲ ارزیابی خطر بعد از آندوسکوپی

همانطور که در جدول ۱ نشان داده شد، سیستم نمره دهی Rockall کامل با اضافه کردن دو معیار دیگر به سیستم نمره دهی قبل از آندوسکوپی بدست می آید و حداکثر نمره آن ۱ است این دو معیار دیگر عبارتند از: تشخیص آندوسکوپی (۰ - ۱ - ۲) و نشانه های موجود در آندوسکوپی مبنی بر خونریزی اخیر (۰-۲)

حدودیک سوم بیماران خونریزی گوارشی فوقانی در یک مطالعه در سیستم Rockall کامل نمره ≥ 2 گرفتند. در این بیماران مرگ و میر پایین (۱٪) و خونریزی مجدد (۳/۴٪) در فاز حاد بود. آندوسکوپی زودرس گروهی از بیماران را که در ریسک پائینی برای مرگ و میر یا خونریزی مجدد قرار دارند را تشخیص می دهد که می توانند برای ترخیص زودرس و پیگیری مناسب سرپایی در نظر گرفته شوند و صرفه جویی در منابع را به دنبال داشته است. (۴۲)

اعتبار سیستم Rockall کامل در چندین مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته است در یک مطالعه در هلند بر روی ۹۵۱ بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی فوقانی که مرگ و میر کلی آنها ۱۴٪ بوده، سیستم Rockall در پیش بینی مرگ و میر خوب بوده است (مرگ و میر در افراد دارای نمره Rockall کامل کمتر از ۲، صفر بوده و در نمره کمتر از ۳، ۰/۸ درصد بوده) اما در پیش بینی خونریزی مجدد مناسب نبوده است (خونریزی مجدد در افراد دارای نمره Rockall کامل کمتر از ۳، ۶/۷٪ بوده است). (۴۰)

۳

در یک مطالعه آینده نگر در استرالیا اعتبار سیستم Rockall کامل در بیماران خونریزی گوارشی فوقانی مورد ارزیابی قرار گرفت و در بیماران با نمره کمتر از ۳ مرگ و میر صفر بود و پیش بینی برای خونریزی مجدد خوب نبود.

مطالعه دیگری خطر مرگ و میر ۱۱٪ و خونریزی مجدد ۱۶٪ را در کسانی که نمره Rockall کامل آنها ۵ بود را نشان داد که به خطر مرگ و میر ۴۶٪ و خونریزی مجدد ۲۷٪ در بیمارانی که نمره ≤ 8 داشتند افزایش می یافت. پیش بینی خونریزی مجدد با استفاده از Rockall از نظر آماری رضایت بخش نبود. (۴۱)

۳

در مطالعات مختلف میزان مرگ و میر و خونریزی مجدد گزارش شده برای نمرات بالا در Rockall کامل تفاوت قابل توجهی با مطالعه Rockall اولیه دارد، که می توانند پیشنهاد دهنده این موضوع باشد که سیستم Rockall در پیش بینی مرگ و میر در بیماران با ریسک بالاتر قابل اعتماد نباشد و احتمالاً در تریاژ بیماران به سطح مراقبت ویژه و یا مراقبت استاندارد ارزشمند نیست. (۲۷)

۳

بنابراین نمره Rockall کامل (بعد از آندوسکوپی) پیش بینی کننده مرگ و میر در بیماران با خونریزی حاد گوارشی فوقانی بوده که شامل بیماران دچار زخم یا واریس است (۲۳-۲۶) ولی در پیش بینی خونریزی مجدد کمتر رضایت بخش است. (۴۰، ۴۲)

۳

تقریباً ۳۰٪ تمام بیمارانی که تحت آندوسکوپی زودرس قرار می گیرند. نمره Rockall کامل کمتر از ۳ دارند این بیماران مرگ و میر اندک $> ۱٪$ و خونریزی مجدداً اندک تقریباً ۵٪ دارند و می توانند برای ترخیص زودرس و پیگیری سرپایی در نظر گرفته شوند. (۴۰-۴۲)

یک ارتباط کلی بین افزایش نمره Rockall و مرگ و میر و خونریزی مجدد در نمره های بالاتر از ۲ وجود دارد (۴۲). اگر چه این مورد در مطالعات مختلف متفاوت است. (۲۹، ۴۰) هیچ مطالعه ای اعتبار تریاژ بیماران به سطوح مختلف مراقبت بر اساس سیستم نمره دهی Rockall را مورد بررسی قرار نداده است و در حال حاضر نمره Rockall برای انجام این منظور توصیه نمی شود.

توصیه ها:

توصیه می شود بیماران با Blatchford score بالاتر از صفر بستری و آندوسکوپی شوند و پس از انجام آندوسکوپی بیماران با (post-endoscopic) Rockall score کمتر از ۳ که ریسک کمی برای خونریزی مجدد یا مرگ و میر دارند به طور زودرس ترخیص و سرپایی پیگیری شوند.	D
برای در نظر گرفتن سطوح مختلف مراقبت برای بیماران نمره Rockall باید همراه سایر فاکتورهای کلینیکی مدنظر قرار گیرد و نباید به تنهایی برای اختصاص سطوح بالای مراقبت به بیماران مورد استفاده قرار گیرد.	D

شواهدی برای درمان بیماران با خونریزی گوارشی در سطح مراقبت های اولیه وجود ندارد و در حال حاضر تمام بیماران برای بررسی به بیمارستان ارجاع می شوند. در عرض ۱۰-۱۵ سال گذشته مدل های مختلفی برای بهبود پیش آگهی این بیماران پیشنهاد شده است که برجسته ترین آنها سرویس های اختصاصی خونریزی گوارشی بوده است.

۳،۲ سرویس های اختصاصی بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی

- واحدهای اختصاصی خونریزی گوارشی فوقانی دارای خصوصیات زیر هستند:
- یک منطقه خاص از بخش به این بیماران اختصاص یابد.

- پرسنل پرستاری با تجربه در مراقبت از بیماران خونریزی گوارشی فوقانی با توانایی کنترل علائم حیاتی حداقل هر یک ساعت وجود داشته باشد .
- وجود راهنمای بالینی واحد برای برخورد و درمان خونریزی گوارشی فوقانی
- مشاوره گوارش ۲۴ ساعته به صورت آنکال امکان پذیر بوده و امکان انجام اندوسکوپی مداخله ای فوری در صورت نیاز وجود داشته باشد.
- تعییه و نگهداری راه وریدی مرکزی امکان پذیر باشد.

توصیه :

بیماران دچار خونریزی گوارشی فوقانی باید بستری شده و تحت بررسی و درمان در واحدهای اختصاص خونریزی گوارش قرار بگیرند.	D
--	---

۳ احیاء و اقدامات اولیه

۱,۳ راه هوایی، تنفس و گردش خون

بیماران با خونریزی حاد گوارشی باید تحت ارزیابی مداوم و مراقبت مناسب از نظر راه هوایی، تنفس و گردش خون قرار گیرند. پرسنلی که درگیر مراقبت اینگونه بیماران هستند، باید از جهت شناسایی تهدید راه هوایی و مدیریت آن با مانورهای اولیه راه هوایی توانمند باشند. آنها باید در موارد نیاز به برقراری راه هوایی پیشرفته امکان دسترسی تلفنی مناسب به افراد مجرب داشته باشند .

۲,۳ احیاء با مایعات

شوکت در بیماران دچار خونریزی گوارشی حاد با خطر مرگ و میر بیشتری همراه است ، یک نکته کلیدی در درمان اولیه شوکت، شناسایی زودرس آن و احیاء تهاجمی سریع است.

۱,۲,۳ احیای اولیه

راهنمای بالینی مدیریت خونریزی گوارشی حاد مربوط به کمیته بریتانیایی استانداردهای هماتولوژی توصیه به افزایش سریع حجم به جهت حفظ اکسیژناسیون بافتی و پرفیوژن می نمایند. (۴۳) در صورت از دست دادن ۳۰-۴۰ درصد از حجم داخل عروقی ترانسفوزیون گلوبول قرمز ضروری است.

۲,۲,۳ مایعات کلئوئید و کریستالوئید

هیچ مطالعه ای که اثرات مایع درمانی با محلولهای کلئوئید و کریستالوئید را در بیماران با خونریزی گوارشی به طور مناسب مقایسه کرده باشند وجود ندارد. اما با بررسی شواهد موجود مربوط به مطالعه در مورد سایر بیماران بدحال یک متآنالیز و یک کارآزمایی بالینی به دست آمد که تفاوتی بین محلولهای کریستالوئید و کلئوئید وجود نداشته است. (۴۴,۴۵)

جایگزینی حجم با کلئوئید در مقایسه با کریستالوئید در بیماران با خونریزی گوارشی از نظر خطر مرگ و میر تفاوت معنی داری ندارد. (۴۴)

توصیه:

قبل از تزریق خون برای جایگزینی حجم در بیماران می توان از کلئوئید یا کریستالوئید استفاده کرد.	B
--	---

۳,۲,۳ بکارگیری پروتکل های خونریزی شدید

استفاده از پروتکل های خونریزی شدید بخش لاینفک مدیریت بیماران خونریزی گوارشی فوقانی حاد است. پروتکل های خونریزی شدید در ۱۰ سال گذشته بخش رایجی از طبابت گردیده است. مستنداتی در مورد توصیف استفاده از پروتکل های خونریزی های عمده در مدیریت بیماران با خونریزی گوارش حاد وجود ندارد.

تزریق خون در بیماران با خونریزی گوارشی، خطر خونریزی مجدد را ۲۶/۲ تا ۷۵/۹ و خطر مرگ و میر را ۲۸/۱ تا ۴/۵ برابر افزایش می دهد اما با توجه به وضعیت بالینی و همودینامیک بیمار باید تصمیم گیری صورت گیرد. (۴۶,۴۷)

توصیه ها:

A	در بیماران با خونریزی گوارشی، تجویز خون در صورت از دست رفتن ۳۰ درصد یا بیشتر از حجم خون در گردش یا بر اساس پروتکل های منطقه ای باید انجام شود. تصمیم برای انتقال خون بر اساس تابلوی بالینی کلی بیمار گرفته شود و توجه شود که تجویز بیش از اندازه خون به اندازه تجویز کمتر از حد لازم خون، آسیب زننده است.
C	تجویز پلاکت در بیمارانی که خونریزی فعال و پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ دارند توصیه می شود.
C	تجویز FFP به این بیماران توصیه می شود: سطح فیبرینوژن <1g/litre و INR یا PTT >۱.۵ برابر نرمال
D	تجویز کنستانتره کمپلکس پروترومبین به بیمارانی که تحت درمان با وارفارین هستند و خونریزی فعال دارند توصیه می شود و بعد از قطع خونریزی وارفارین طبق پروتکل وارفارین ادامه یابد.
A	عدم تجویز فاکتور VII نو ترکیب مگر در صورت شکست سایر روشهای درمانی باید صورت گیرد.

۳.۳ مداخله آندوسکوپی زودرس

آندوسکوپی یک اقدام مؤثر برای خونریزی حاد گوارشی و تست تشخیصی اصلی برای بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی، است و علت خونریزی را در بیش از ۹۵٪ موارد مشخص می کند. زمان مناسب برای آندوسکوپی تعیین نشده است و تعریف مشخصی از اقدام "زودرس" یا "تاخیری" وجود ندارد. براساس متون آندوسکوپی زودرس شامل ۱ تا ۲۴ ساعت از تظاهر اولیه است. آندوسکوپی ندرتاً با عوارضی از جمله عوارض ناشی از داروهای سداتیو، آسپیراسیون، پرفوراسیون و خونریزی همراه است. بنابراین تا زمانی که بیمار از نظر همودینامیک پایدار نباشد، نباید آندوسکوپی انجام گردد.

۱,۳,۳ زمانبندی آندوسکوپی خونریزی گوارشی فوقانی حاد

در طبابت بالینی بطور رایج آندوسکوپی در ۲۴ ساعت اول بعد از بروز تظاهرات انجام می شود. آندوسکوپی زودرس امکان تخمین خطر برای بیماران دچار خونریزی را می دهد. بیماران با خطر پایین خونریزی که امکان ترخیص زودرس آنها از بیمارستان وجود دارد، شناسایی می شوند و لذا هزینه های آنها کاهش می یابد. (۴۸)

هیچ شواهدی مبنی بر اینکه آندوسکوپی فوری بر روی مرگ و میر تأثیر می گذارد وجود ندارد ولی در یک بررسی سیستماتیک نشان داده شده، آندوسکوپی زودرس با کاهش نیاز به ترانسفوزیون و کاهش مدت زمان بستری بیماران با خطر بالای خونریزی غیر واریسی همراه است. زمانبندی آندوسکوپی در این مطالعه بین ۴ تا ۱۲ ساعت بود. (۴۹)

در تمامی بیماران با خونریزی گوارشی، آندوسکوپی زودرس (بلافاصله بعد از احیا) در مقایسه با آندوسکوپی تاخیری، شانس خونریزی مجدد و نیاز به جراحی را ۳۰٪ درصد و مدت بستری را ۳۱٪ کاهش می دهد. (۵۰)

مطالعه دیگری نشان داد آندوسکوپی زودرس (در ۱۲ ساعت اول از زمان پذیرش بیمار) در مقایسه با آندوسکوپی بعد از ۱۲ ساعت در بیماران خونریزی گوارشی فوقانی پر خطر، از نظر خطر خونریزی مجدد و مرگ و میر در طی یک ماه و نیاز به جراحی تفاوت نداشته ولی در مدت بستری بیمار تفاوت معنی داری دارد (۱۴/۵ روز در مقابل ۴ روز). (۵۱)

در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی با وضعیت پایدار، آندوسکوپی زودرس (در دوش ساعت اول از زمان پذیرش) در مقایسه با آندوسکوپی تاخیری (۴۸ ساعت اول از زمان پذیرش) از نظر خطر خونریزی مجدد و مرگ و میر تفاوت معنی داری ندارد. (۵۲، ۵۳)

توصیه ها:

B	در بیماران ناپایدار از نظر همودینامیک و خونریزی شدید گوارشی، بلافاصله بعد از احیا، آندوسکوپی انجام شود.
C	تمام بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی باید در بخش ویژه ، پذیرش ، ارزیابی و درمان شوند و در ۲۴ ساعت اول از زمان پذیرش اولیه آندوسکوپی شوند.
D	در مراکزی که سالانه بیشتر از ۳۳۰ نفر پذیرش می کنند، باید لیست روزانه آندوسکوپی وجود داشته باشد، مراکزی که کمتر از ۳۳۰ نفر سالانه پذیرش دارند باید بر اساس شرایط محلی خدماتشان را تنظیم کنند.

۴ مدیریت درمان خونریزی گوارشی فوقانی غیر واریسی حاد

میزان گزارش شده خونریزی گوارشی غیر واریسی به علت های خاص متفاوت است ، که نشان دهنده تعاریف و متدولوژی های مختلف است . شایعترین علت خونریزی غیر واریسی در دنیا ، بیماری زخم پپتیک است که تقریباً نیمی از موارد یافته شده در آندوسکوپی اورژانس می باشد .

۱,۴ طبقه بندی خطر

شواهد آندوسکوپی درست منطبق بر سیستم نمره دهی Rockall است. زخمهای با پایه تمیز^۸، نقاط سیاه یا قرمز، خطر خونریزی مجدد جزئی دارند. (۵۵،۵۴) خطر خونریزی مجدد در بیمارانی که لخته خون چسبنده دارند تقریباً ۳۵٪ است، در حالیکه در مورد بیمارانی که عروق قابل مشاهده بدون خونریزی دارند ۴۰-۵۰٪ می باشد. (۵۰، ۵۷، ۵۶) ۸۰٪ بیمارانی که دچار شوک شده اند و در آندوسکوپی خونریزی فعال دارند در خطر خونریزی مجدد هستند، مگر اینکه مداخله آندوسکوپی صورت گیرد.

۲,۴ آندوسکوپی

در حالی که میزان خونریزی مجدد، نیاز به تزریق خون و اقدامات جراحی بطور معنی داری توسط درمان های آندوسکوپی کاهش یافته است، اثر آن در کاهش مرگ و میر معنی دار نیست. (۵۶) تنها ضایعات پرخطر (خونریزی شریانی فعال ۹، عروق مشاهده غیر خونریزی دهنده ۱۰ یا لخته خون چسبنده ۱۱) باید توسط آندوسکوپی درمان شوند. چون تنها این موارد هستند که در خطر خونریزی مجدد قرار دارند. (۵۰) نقاط سیاه یا قرمز یا زخم با پایه تمیز با ترشحات شامل مواردی که مداخله آندوسکوپی لازم دارند نیست و این ضایعات بدون مداخله پیش آگهی عالی دارند.

توصیه:

انديکاسيونهای درمان اندوسکوپي در بیماران با خونريزي گوارشي فوقانی:	
D	- خونريزي فعال از ضایعه
	- عروق قابل مشاهده
	- مشاهده لخته چسبيده به زخم

^۸ Clean base

^۹ Active arterial bleeding

^{۱۰} non-bleeding visible vessels

^{۱۱} adherent blood clot

۱,۲,۴ تزریق

تزریق در حین اندوسکوپی در اطراف و داخل محل خونریزی، میزان خونریزی در بیماران با عروق قابل مشاهده غیر خونریزی دهنده را تقریباً از ۵۰٪ به ۱۵-۲۰٪ کاهش می دهد. (۵۶) خونریزی مجدد به دنبال تزریق داخل زخم در لخته خون چسبیده نیز تقریباً از ۳۵ به ۱۰٪ کاهش یافت. (۵۷،۵۸) معمول ترین دارو جهت تزریق، آدرنالین ۱:۱۰۰۰۰ می باشد.

+۱

یک کار آزمایی بالینی تصادفی اثر حجم های مختلف آدرنالین تزریق شده بر روی هموستاز و میزان عوارض را در بیماران با زخم های خونریزی دهنده فعال مقایسه کرده است. (۵۹) تفاوت معنی داری در میزان هموستاز بین سه گروه با ۲۰، ۳۰، ۴۰ میلی لیتر تزریق در حین اندوسکوپی از محلول آدرنالین ۱۰ و ۱۰۰۰۰ وجود نداشت. میزان سوراخ شدن زخم پپتیک در گروهی که ۴۰ میلی لیتر آدرنالین دریافت کردند بیشتر بود

++۱

($p > 0.05$) میزان عود خونریزی در گروهی که ۲۰ میلی لیتر آدرنالین دریافت کردند (۲۰/۳٪) بیشتر از گروه ۳۰ میلی لیتر (۵/۳٪) و ۴۰ میلی لیتر (۲/۸٪) بود ($p < 0.01$).

درمیزان های مرگ و میر ، نیاز به مداخله جراحی، نیاز به انتقال خون ،روزهای بستری بین سه گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت،نسبت بیمارانی که به علت تزریق درد اپی گاستر داشتند در گروه ۴۰ میلی لیتر (۶۷٪) بیشتر از ۲۰ میلی لیتر (۳٪) و ۳۰ میلی لیتر (۷٪) بود. ($p > 0.001$)

++۱

این مطالعه نشان می دهد میزان مطلوب و مناسب آدرنالین جهت تزریق با اندوسکوپی ۳۰ میلی لیتر می باشد.

خونریزی را در بیماران پرخطر زخم پپتیک کاهش دهد و این میزان بهتر از مقدارهای کم آدرنالین (۵-۱۰ میلی لیتر) است. (۶۰)

عوارض آدرنالین شامل تاکی کاردی و آریتمی می باشد.

۲,۲,۴ حرارتی

کوآگولاسیون با استفاده از پروب گرمادهنده یا کوآگولاسیون چند قطبی نیز کارایی مشابه تزریق دارند. (۶۱)

۱++

عوارض شامل سوراخ شدن مخاط بسیار نادر است (۶۲،۶۳) درمان باید تا جایی انجام شود که ناحیه درمان شده سیاه و حفره دار شود.

۳،۲،۴ مکانیکی

یک متاآنالیز به مقایسه کارایی کلیپس اندوسکوپي در مقابل تزریق در بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی پرداخت . تعداد ۱۵۶ بیمار در ۱۵ کارآزمایی بالینی بطور تصادفی بررسی شدند. هموستاز قطعی با کلیپس (۸۶/۵٪) نسبت به تزریق (۷۵/۴٪) بیشتر بود (RR: 1.14, 95% CI: 1-1.3). استفاده از کلیپس در مقایسه با تزریق بطور معناداری خطر خونریزی مجدد را ۵۱٪ کاهش داد (۹،۵٪ در مقابل ۱۹،۶٪) (RR: 0.49, 95% CI: 0.3-0.79). نیاز به جراحی نیز کاهش یافت، (۲/۳٪ در مقابل ۷/۴٪). RR: 0.37, (95% CI: 0.15-0.9) و در هیچ گروهی تفاوتی در مرگ و میر دیده نشد. (۶۴)

۱++

۴،۲،۴ درمانهای ترکیبی

دو متاآنالیز نشان دادند که ترکیب درمانهای اندوسکوپي نسبت به استفاده از یک مدل در درمان بهتر است و درمان ترکیبی خطر عوارض را افزایش نمی دهد .

یک متاآنالیز از ۱۶ کارآزمایی بالینی نشان می دهد که اضافه کردن مداخله اندوسکوپي ثانویه (حرارتی-مکانیکی یا تزریقی) به دنبال تزریق آدرنالین حین اندوسکوپي احتمال خونریزی از ۱۸/۴٪ به ۱۰/۶٪

۱++

(OR: 0.53, 95% CI: 0.4-0.69) و جراحی اورژانس را از ۱۱/۳٪ به ۷/۶٪ کاهش می دهد

(OR: 0.64, 95% CI: 0.46-0.9)، مرگ و میر از ۵/۱٪ به ۲/۶٪ کاهش یافته است. (OR: 0.51, 95% CI: 0.31-)

(۶۵). (0.84)

یک متا آنالیز دیگر نشان داد ، هموستاز قطعی در تزریق همراه با کلیس (۸۸/۵٪) بیش از درمان تزریق به تنهایی (۷۸/۱٪) می باشد. (RR:1.13,95% CI: 1.03-1.23). درمان ترکیبی خطر خونریزی مجدد را ۵۳٪ (۸/۳٪ در مقابل ۱۸٪) (RR:0.47,95% CI: 0.28-0.76) و خطر نیاز به جراحی را ۷۷٪ (۱/۳٪ در مقابل ۸/۳٪) (RR:0.23,95% CI: 0.08-0.7) کاهش می دهد. در مرگ میر بین دو گروه اختلافی وجود نداشت. (۶۴)

در ۴ کارآزمایی بالینی دیگر ، استفاده از درمان ترکیبی در مقایسه با مونوتراپی خطر خونریزی مجدد را ۶۰٪ تا ۸۲٪ کاهش داد. (۶۶-۶۹)

منافع جانبی درمان اندوسکوپي شامل کاهش مدت بستری ، کاهش میزان اعمال جراحی ، افزایش رضایتمندی بیماران، امکان بازگشت سریعتر به زندگی عادی، کاهش بار مراجعات بعدی بیماران، کاهش درد و رنج بیماران می باشد.

توصیه:

در درمان اندوسکوپي بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی غیر واریسی از درمان اندوسکوپی با آدرنالین به تنهایی (مونوتراپی) استفاده نشود و از درمانهای اندوسکوپي ترکیبی شامل: ۱- روشهای مکانیکال (مانند کلیس با یا بدون آدرنالین) ۲- روشهای انعقادی حرارتی + آدرنالین ۳- فیبرین یا ترومبین + آدرنالین استفاده شود.	A
---	-----------------

۵,۲,۴ آندوسکوپی مجدد

ارزش آندوسکوپی مجدد به دنبال درمان آندوسکوپی برای خونریزی زخم پپتیک در یک متآنالیز از ۴ کارآزمایی بالینی شامل ۷۸۵ بیمار نشان داده شده است. بیمارانی که تحت آندوسکوپی مجدد^{۱۲} با درمان بیشتر قرار گرفتند، میزان خونریزی مجدد کمتری^{۱۲} در مقابل ۱۸/۲٪ در مقایسه با بیمارانی که تحت یک عمل مداخله ای تنها قرار گرفتند داشتند (-0.44, 95% CI: 0.64, OR: 0.95, P<0.001)، میزان مرگ و میر و نیاز به جراحی کاهش نیافت. (۷۰)

۱++

یک متآنالیز از ۱۰ مطالعه شامل ۱۲۰۲ بیمار نیز، ۳۱٪ کاهش خونریزی مجدد در بیمارانی که تحت آندوسکوپی مجدد قرار گرفته بودند را نشان داد (۱۱,۴٪ در مقابل ۱۵,۷٪) (OR=0.69, CI 0.49-0.96). (۶۴)

یک مطالعه دیگر نشان داد، درمان آندوسکوپی مجدد در عرض ۲۴ ساعت از درمان آندوسکوپی اولیه، در مقایسه با پیگیری معمول بیماران، خطر خونریزی مجدد را ۶۷ درصد (RR=0.33, 95% CI (0.1–0.96) و نیاز به جراحی را ۸۵٪ (RR: 0.15, 95% CI (0.02–1.26) و خطر مورتالیتی را ۷ درصد

۱++

(RR:0.93, 95% CI: 0.13–6.80) کاهش می دهد. (۷۱)

این موارد نشان می دهد که تکرار آندوسکوپی مزایایی در زمینه کاهش خونریزی مجدد دارد ولی در بقا تاثیری ندارد و تکرار آندوسکوپی ایمن بوده و عوارض آن بسیار اندک می باشد.

توصیه :

در بیماران خونریزی گوارشی غیر واریسی فوقانی پرخطر (با خطر خونریزی مجدد)، خصوصاً در صورت شک به عدم هموستاز کافی در اولین درمان آندوسکوپی، آندوسکوپی مجدد (second look endoscopy) و درمان آندوسکوپی مجدد در عرض ۲۴ ساعت از آندوسکوپی اولیه توصیه می شود.	B
---	-----------------

۶,۲,۴ خونریزی مجدد به دنبال درمان آندوسکوپی

بیمارانی که پس از درمان اندوسکوپي دچار خونريزي می شوند مرگ ومير را افزايش می دهند ونياز مند مداخله سريع می باشند (۱۶ ، ۷۲) مدیریت درمان مناسب بر اساس قضاوت بالینی و نظر متخصصین می باشد و بهترین حالت آن پس از بحث بین جراحان و پزشکان صورت می گیرد.

۱++

در یک کار آزمایي ۱۰۰ بیمار که به دنبال درمان آندوسکوپي برای خونريزي زخم دچار خونريزي مجدد شده بودند را بطور تصادفی در دو گروه مداخله جراحی یا اندوسکوپي مجدد قرار داده و مرگ مير طی ۳۰ روز ونياز به انتقال خون در هر دو گروه کم و مشابه بود اگرچه عوارض در گروه جراحی ۳/۴۵ برابر بیشتر بود. (۷۳) این کار آزمایي در یک مرکز ارجاع سطح سوم توسط متخصص ماهر انجام شده است و نتایج آن را نمی توان به مراکز دیگر با افراد کم مهارت نسبت داد.

۱++

استفاده از آنژیوگرافي^{۱۳} برای مشخص کردن محل خونريزي و آمبوليزه کردن از طریق کاتتر فنري همزمان با استفاده از فنر ماریچ و پلی وینیل الکل و اسفنچ ژلاتینی در مطالعات کوهورت کوچک ذکر شده است و این موارد نشان دهنده میزان موفقیت بیشتر تکنیکال ۹۸٪، عدم خونريزي مجدد در طی ۳۰ روز ۶۸ تا ۷۶٪ و عوارض کمتر (۴-۵٪) می باشد. (۷۴، ۷۶، ۷۵) یک مطالعه گذشته نگر نیز همان میزان موفقیت با آمبوليزه کردن با استفاده از N بوتیل سیانواکریلات گزارش کرده است. (۷۷)

۳

یک مطالعه گذشته نگر که به مقایسه آمبوليزه کردن و جراحی پرداخته ، هیچ تفاوتی در خونريزي مجدد یا مرگ ومير علی رغم سن بیشتر و شیوع بیشتر بیماری قلبی در گروه آمبوليزه کردن را نشان نداد. (۷۸) آمبوليزه کردن برای علل وسیعتر خونريزي گوارشی فوقانی غیر دارویی شامل خونريزي مری (۷۹) جراحی گوارشی (۸۰) پانکراتیت (۸۱) همویلی (۸۲) مورد استفاده قرار گرفته است.

۳

یک مطالعه گذشته نگر شامل ۱۶۳ بیمار با خونريزي گوارشی حاد فوقانی و آمبوليزه کردن از طریق کاتتر به بررسی فاکتورهای در ارتباط با موفقیت بالینی پرداخته است و اینطور نتیجه گیری می کند که این درمان ها یک اثر مثبت بر روی بقا دارند و این اثر غیر وابسته به وضعیت بالینی است. (۷۵)

۲ مطالعه دیگر نشان دادند درمان جراحی در مقایسه با آمبولیزه کردن، از نظر مرگ میر تفاوت معنی داری ندارند. (۸۳۸۴)

توصیه ها:

بیماران با خونریزی گوارشی غیر واریسی فوقانی و همودینامیک ناپایدار که با درمان اندوسکوپی خونریزی قابل کنترل نمی باشد، باید جهت آمبولیزاسیون شریانی ارجاع داده شوند.	D
بیماران با خونریزی گوارشی غیر واریسی فوقانی که با درمان اندوسکوپی، خونریزی قابل کنترل نمی باشد، در صورت عدم امکان آمبولیزاسیون شریانی جهت جراحی فوراً باید ارجاع داده شوند.	D

۳,۴ درمانهای دارویی

۱,۳,۴ درمان آنتی اسید

بیماران پرخطر برای خونریزی مجدد (خونریزی فعال شریانی، عروق قابل مشاهده غیر خونریزی دهنده ولخته های چسبیده به زخم) جهت ایجاد هموستاز نیاز به درمان اندوسکوپی دارند، و بدنبال آن برای بهبود تشکیل لخته خون بر روی محل که مسئول خونریزی است، سرکوب کننده های اسید با دوز بالا دریافت می کنند. اگرچه شواهد بهبود پیش آگهی کلینیکی در اثر درمان دارویی بعد از انجام آندوسکوپی در بیماران با خطر بالا برای خونریزی مجدد وجود دارد، ولی شواهدی مبنی بر فایده درمان با

1++

PPI^{۱۴} قبل از آندوسکوپی وجود ندارد. درمان اضافی سرکوب اسید در این گروه از بیماران منجر به نگه داشتن P.H داخل معده بالای ۶، پایداری لخته ها و جلوگیری از خونریزی مجدد می شود. (۸۵،۸۶)

هدف درمان سرکوب اسید در بیمارانی که اندیکاسیون درمان اندوسکوپی ندارند، شروع کردن دوز درمانی معمول PPI خوراکی برای آغاز فرایند بهبود زخم است. این بخش به بررسی تاثیر عوامل سرکوب کننده اسید بر مرگ و میر، خونریزی مجدد یا نیاز به جراحی در بیماران با خونریزی گوارشی غیر واریسی می پردازد.

درمان آنتی اسید در بیماران با خونریزی گوارشی قبل از آندوسکوپی

نتایج به دست آمده از یک کارآزمایی بالینی، پیشنهاد می کند که انفوزیون دوز بالای امپرازول قبل از آندوسکوپی، بهبود علائم خونریزی را تسریع کرده و احتمال نیاز به درمان اندوسکوپی را ۳۳٪ درصد کاهش می دهد (RR:0.67, 95%CI:0.51-0.90) (۸۷)

۱++

در یک متاآنالیز درمان با PPI قبل از تشخیص آندوسکوپی در بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی فوقانی هیچ ارجحیتی از نظر میزان مرگ و میر (۶/۱٪ در برابر ۵/۵٪)، (OR: 1.12; 95% CI: 0.72- 1.7)، خونریزی مجدد (OR: 0.81, 95%CI: 0.61 - 1.09 یا نیاز به جراحی (OR: 0.96, 95% CI: 0.68- 1.35) نشان نداده است. (۸۸)

۱++

همچنین درمان با لانزوپرازول قبل از انجام آندوسکوپی در مقایسه با پلاسبو از نظر خطر خونریزی مجدد و مرگ و میر تفاوت معنی داری ندارد. (۸۹)

-۱

درمان با PPI قبل از آندوسکوپی بر روی پیامدهای بالینی تاثیری ندارد و نباید جایگزین آندوسکوپی سریع شود. زخمها با پایه تمیز نیاز به درمان آندوسکوپی ندارند. فواید درمان با PPI در بیماران آسیایی بیشتر می باشد ولی دوز مناسب PPI نامشخص است و باید در یک جمعیت غیر آسیایی مورد ارزیابی قرار گیرد. (۸۶)

1++

درمان دوز بالای PPI قبل از آندوسکوپی تعداد بیمارانی را که نیاز به درمان آندوسکوپی دارند کاهش می دهد ولی مستنداتی دال بر اینکه پیامدهای مهم بالینی را تغییر دهد وجود ندارد و شواهد کافی برای حمایت از این عملکرد موجود نیست .

توصیه :

D	مهارکننده های پمپ پروتون قبل از انجام آندوسکوپی بصورت تزریقی جهت کاهش خطر خونریزی فعال و افزایش زخمهای با پایه تمیز توصیه می شود.
---	---

درمان آنتی اسید در بیماران با خونریزی گوارشی بعد از آندوسکوپی

یک متآنالیز از ۲۴ کارآزمایی بالینی شامل ۴۳۷۳ بیمار تائید می کند PPI بطور معنی داری میزان خونریزی مجدد ، نیاز به جراحی، نیاز به درمان آندوسکوپی را کاهش می دهد، ولی بر مرگ و میر کلی تاثیر نداشته است. یک متآنالیز به روز رسانی شده و آنالیز زیر گروه ها کاهش در مرگ و میر را در ۷ کارآزمایی در بیماران پرخطر (خونریزی فعال یا عروق قابل مشاهده غیر خونریزی دهنده) که تحت درمان آندوسکوپی قرار گرفتند ، نشان می دهد. (۸۶)

۱++

درمان با امپرازول یا پنتوپرازول با دوز ۸۰ میلی گرم بولوس با انفوزیون ۸ میلی گرم در ساعت به مدت ۷۲ ساعت در مقایسه با پلاسبو در بیماران با خونریزی زخم پپتیک ، پس از انجام درمان آندوسکوپی و ایجاد هموستاز، خطر خونریزی مجدد در طی دو هفته تا یک ماه را ۶۵٪ تا ۷۵٪ کاهش می دهد و درمان با امپرازول با دوز ۴۰ میلی گرم خوراکی هر ۱۲ ساعت برای ۵ روز در مقایسه با پلاسبو، بعد از درمان آندوسکوپی و ایجاد هموستاز شانس خونریزی مجدد را ۶۹٪ کاهش می دهد. (۹۰-۹۲)

۱+

۱++

درمان با پنتوپرازول تزریقی با دوز ۸۰ میلی گرم بولوس با انفوزیون ۸ میلی گرم در ساعت به مدت ۷۲ ساعت در مقایسه با امپرازول خوراکی با دوز ۸۰ میلی گرم BID به مدت ۷۲ ساعت در بیماران با خونریزی زخم پپتیک، پس از انجام درمان اندوسکوپی و ایجاد هموستاز، از نظر خطر خونریزی مجدد، نیاز به جراحی، ترانسفوزیون خون و مرگ و میر با هم تفاوت معنی داری ندارد. (۹۳)

۱-

همچنین درمان با مهارکننده های پمپ پروتون (پنتوپرازول یا امپرازول) در مقایسه با H2 بلاکرها (رانیتیدین یا سایمتیدین) در بیماران با خونریزی زخم پپتیک، پس از انجام درمان اندوسکوپی و ایجاد هموستاز، خطر خونریزی مجدد را ۷۳٪ تا ۸۴٪ کاهش می دهد. (۹۴-۹۶)

۱+

تقریباً ۳/۱ بیماران با زخم خونریزی دهنده در طی دو سال دچار عود خونریزی می شوند. (۹۷)

۱+

عوارض داروهای مهارکننده پمپ پروتون عبارتند از:

عوارض شایع شامل: سردی، ادم، سرگیجه، افسردگی، راش، درد شکم، اسهال، یبوست، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی، تاری دید،

ترومبوفلیت، آرترالژی

عوارض نادر شامل: شوک، آنژیوادم، اپیدرمال نکروزیس توکسیک، استیون جانسون

توصیه ها:

مهارکننده های پمپ پروتون در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی غیر واریسی بعد از انجام اندوسکوپی تشخیصی و وجود شواهدی از خونریزی اخیر توصیه می شود.

A

درمان با دوز بالای مهارکننده های پروتون پمپ در بیماران با خونریزی زخم پپتیک ماژور (خونریزی فعال یا وجود عروق قابل مشاهده غیر خونریزی دهنده) بعد از درمان اندوسکوپی و ایجاد هموستاز توصیه می شود. (دوز PPI توصیه شده: پنتوپرازول ۸۰ میلی گرم بولوس با انفوزیون ۸ میلی گرم در ساعت به مدت ۷۲ ساعت)

A

۲,۳,۴ سوماتوستاتین و آنالوگ های آن

نقش سوماتوستاتین در خونریزی گوارشی غیر واریسی نامشخص است. کارآزمایی های کوچک نتایج غیر همگن با تفاوت در متدولوژی ها را نشان می دهند. یک متا آنالیز که قبل از درمان آندوسکوپی انجام شده به مقایسه سوماتوستاتین ۲۵۰ میکروگرم در ساعت، اکتروتاید، آنتاگونیست گیرنده H2 یا پلاسبو در گروه کنترل می پردازد. (۹۸) سوماتوستاتین خطر خونریزی ادامه یابنده یا خونریزی مجدد (NNT=5)^{۱۵} و نیاز به جراحی (NNT=8) را کاهش می دهد. مدرک کافی برای توصیه استفاده از سوماتوستاتین یا آنالوگ های سنتتیک آن در درمان خونریزی گوارشی غیرواریسی وجود ندارد.

۱-

۱-

۴,۴ هلیکوباکتر پیلوری^{۱۶}

۱,۴,۴ پیشگیری از خونریزی

نقش ریشه کنی هیلوکوباکتر پیلوری در کاهش میزان عود زخم پتیک بدون عوارض کاملاً مشخص شده است. در زخمهای پتیک خونریزی دهنده درمان ریشه کنی H.P در پیشگیری از عود خونریزی موثر است. (۹۹)

یک بررسی نظام مند حاوی دو متا آنالیز که به مقایسه درمان ریشه کنی HP با درمان غیر ریشه کنی و ضد ترشح^{۱۷} پرداخته، اینطور نتیجه گیری می کند که ریشه کنی HP موثرتر از درمان غیر ریشه کنی و ضد ترشحی (با یا بدون درمان ضد ترشح نگهدارنده) در پیشگیری از عود خونریزی زخم پتیک عمل می کند. (۹۸) NNT با درمان ریشه کنی برای پیشگیری از یک اپیزود خونریزی مجدد در مقایسه با درمان ضد ترشح طولانی مدت ۲۰ و در مقایسه با موارد بدون درمان نگهدارنده طولانی مدت ۶ بود.

۱++

^{۱۵} Number Need to Treat

^{۱۶} Helicobacter Pylori

^{۱۷} antisecretory

طول مدت دوره پیگیری در این مطالعات حداقل ۶ ماه بوده است. بیماران که NSAID می گرفتند از این مطالعات خارج شدند (به علت عوارض احتمالی قابل انتساب به این داروها).

شواهدی مبنی بر قطع درمان مهارکننده اسید پس از یک هفته درمان ریشه کنی در زخم پپتیک بدون عارضه وجود دارد. اما مدت زمان بهبودی زخم در مطالعات مختلف متاآنالیز متفاوت بود. یک کارآزمایی بالینی تصادفی ثابت کرد که به دنبال ریشه کنی موفق و سه هفته درمان با امپرازول ۲۰ میلیگرم روزانه در بیماران با خونریزی زخم پپتیک و تست هلیکوباکتر پیلوری مثبت و بدون سابقه مصرف NSAIDs هیچ تفاوتی بین عود زخم یا عفونت مجدد با HP در طی دوره پیگیری ۵۶ ماهه بین گروهها (درمان نگهدارنده با آنتی اسید ۱۶ هفته، کلوتید بیسموت ۳۰۰ میلی گرم ۴ بار در روز، فاموتیدین ۲۰ میلیگرم دوبار در روز یا پلاسبو) وجود نداشت. (۱۰۰)

این مطالعه نشان میدهد که نیازی به درمان نگهدارنده در بیماران با خونریزی زخم پپتیک و تست هلیکوباکتر پیلوری مثبت و بدون سابقه مصرف NSAIDs پس از دوره درمان ۴ هفته ای نیست. در نبود شواهد کافی برای درمان کوتاهتر ۳ هفته دوز بهبودی معمول PPI پس از یک هفته رژیم ریشه کنی HP باید تجویز شود.

هیچ شواهدی مبنی بر اینکه ریشه کنی HP میزان خونریزی مجدد در فاز حاد خونریزی زخم پپتیک را تحت تاثیر قرار دهد، وجود ندارد. یک مطالعه آینده نگر کوهورت نشان داد که ریشه کنی زودرس HP هیچ تاثیری در خونریزی مجدد در طی ۳ هفته از خونریزی اولیه ندارد. (۱۰۱)

۲,۴,۴ تشخیص هلیکوباکتر پیلوری

وجود H.P باید در زمان اندوسکوپی تایید شود، چون درمان با PPI در کاهش حساسیت به تست H.P موثر است. بیوپسی مخاط باید از انتروم و بدنه معده قبل از شروع درمان با PPI انجام شود. (۱۰۲) درمان با PPI با دوز بالا میزان تشخیص عفونت H.P را نسبت به درمان با دوز معمول به میزان بیشتری کاهش می دهد.

دقت تستهای تشخیصی H.P در بیماران با خونریزی زخم پپتیک در مقایسه با بیماران مبتلا به دیس پپسی یا زخم پپتیک بدون عارضه بطور کامل کمتر مورد ارزیابی قرار گرفته است. یک متاآنالیز پیشنهاد می کند روشهای اندوسکوپی حساسیت کمتری در تشخیص H. P در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی دارند، تست اوره آز سریع نتایج منفی کاذب زیادی دارد. (۱۰۲)

۱+

۱+

۱+

۲++

به نظر می رسد روشهای غیر تهاجمی کمتر با خونریزی گوارشی فوقانی تحت تاثیر قرار میگیرد و این متاآنالیز مشخص می کند که تست تنفسی اوره حساسیت و ویژگی مطلوبی در مقایسه با روشهای بیوپسی و سرولوژی یا تست مدفوع دارد، اما ممکن است مشکلات کاربردی مثل درخواست از بیمار با حالت تهوع برای نوشیدن محلول آزمایشی و دمیدن داخل لوله داشته باشد.

تست اوره آز سریع بهترین تست به علت سریع، آسان و ارزان بودن می باشد، استفاده از PPI با نتایج منفی کاذب تست اوره آز^{۱۸} سریع همراه می باشد. بنابراین در صورت منفی شدن تست اوره از بیوپسی باید انجام شده و از نظر بافتی مورد ارزیابی قرار گیرد. (۱۰۲) در صورت عدم امکان بیوپسی، تست تنفسی اوره-کربن ۱۳ اندیکاسیون دارد و میزان نتایج منفی کاذب را کاهش می دهد. (۱۰۴-۱۰۲).

۲++

آزمایش غیر تهاجمی تاخیری (۲ هفته پس از توقف درمان PPI) بصورت سرپایی موجب بهتر شدن تشخیص H.P در بیمارانی شده که دراندوسکوپی اولیه تست منفی داشته اند. (۱۰۵)

تست اوره از، هیستولوژی و ترکیبی از این دو روش، دارای ویژگی ۱۰۰ درصد ولی حساسیت به ترتیب، ۷۶٪، ۷۸٪ و ۸۶٪ در تشخیص اولیه عفونت هلیکوباکتر می باشند. بنابراین به علت حساسیت پایین (منفی کاذب زیاد) این روشها، باید تشخیص هلیکوباکتر هر چه سریعتر قبل از شروع درمان انجام شود و همچنین مجدداً بعد از درمان وجود هلیکوباکتر پیلوری بررسی شود. (۱۰۵)

۳

نتایج تست های آنتی ژن مدفوع^{۱۹} مورد بحث است. حساسیت تجمعی ۸۷٪ و ویژگی ۷۰٪ مطالعات بیشتر با استفاده از آزمایش ایمونولوژیک آنزیمی مونوکلونال تست آنتی ژن مدفوع را قبل از اینکه این روش به عنوان روش تشخیصی H.P در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی توصیه شود، می طلبد. (۱۰۲)

۲++

^{۱۸}Rapid urease test

^{۱۹}Stool antigen tests

میزان عفونت H.P در بیماران با خونریزی زخم پپتیک برابر ۷۹٫۸٪ (95%CI: 78%-81%) از ۳۲ مطالعه با ۳۵۹۷ بیمار محاسبه

شده است. (۱۰۶) تست های تاخیری میزان شیوع را بالاتر نشان می دهند. (۱۰۴، ۱۰۵)

هیچ شواهدی مبنی بر درمان ریشه کنی تجربی H.P در بیماران با زخم پپتیک خونریزی دهنده وجود ندارد. پزشکان عمومی باید

خطر اندک عوارض آنتی بیوتیک را در صورتی که این درمان انجام شود در نظر داشته باشند.

ریشه کنی موفق H.P باید به وسیله تست تنفسی یا بیوپسی تایید شود تا خطر خونریزی مجدد از زخم پپتیک کاهش یابد.

تست H.P برای تایید ریشه کنی موفق باید تنها پس از اتمام و قطع درمان با مهار کننده پمپ پروتون و درمان آنتی بیوتیک انجام

شود، چون انجام تست در طی دو هفته پس از این درمان ها منجر به یافته منفی کاذب می شود. پیگیری با اندوسکوپی باید برای تایید

بهبود زخم های معده در صورتی که شک به بدخیمی باشد انجام شود.

توصیه ها :

بیماران با خونریزی از زخم پپتیک باید با روش بیوپسی یا تست تنفسی اوره از بررسی شوند و برای حد اقل یک هفته درمان ریشه کنی هلیکوباکتر برای کسانی که تست مثبت داشتند شروع شود و متعاقبا برای ۳ هفته درمان بهبود زخم ادامه یابد.	A
در بیماران مبتلا به زخم پپتیک و بدون سابقه مصرف NSAIDs، بعد از بهبودی زخم پپتیک و ریشه کن شدن هلیکوباکتر، درمان نگهدارنده آنتی اسید لازم نیست ادامه یابد.	A
نمونه بیوپسی قبل از شروع مهار کننده پمپ پروتون در اولین اندوسکوپی جهت بررسی هلیکوباکتر باید گرفته شود و در صورت منفی شدن تست اوره از نظر هیستولوژی نیز بررسی شود.	B

۵,۴ ادامه درمان برای سایر شرایط طبی

قبل از اپی زود خونریزی گوارشی، بیماران ممکن است داروهای دیگری را که منجر به افزایش خونریزی شوند، استفاده کنند. در این قسمت به معرفی راهکارهای لازم برای کاهش عوارض ناشی از داروها در خونریزی گوارشی می پردازیم.

داروهایی که خطر عوارض گوارشی فوقانی را افزایش می دهند، باید به صورت تک دارویی و با کمترین دوز موثر تجویز شوند تا از خطر عوارض گوارشی فوقانی کاسته شود.

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)

چهار برابر افزایش در خونریزی گوارشی فوقانی و سوراخ شدگی زخم پپتیک در بیمارانی که داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (آسپرین و NSAIDs غیر آسپرین) دریافت می کنند در مقایسه با افرادی که این داروها را نمی گیرند وجود دارد (Pooled RR:3.8, 95% CI: 3.6- 4.1). عوامل بالینی که در این افزایش خطر گزارش شده، شامل سابقه زخم یا خونریزی GI، افزایش سن، مصرف همزمان ضد انعقادها یا درمان با کورتیکواستروئید و استفاده از دوز بالای NSAIDs می باشد. (۱۰۷)

بیماران با سن بالا و سابقه زخم پپتیک عارضه دار شده با یا بدون سابقه مصرف NSAIDs، در معرض خطر بالاتر برای عوارض گوارشی هستند. افزایش خطر قطعی خونریزی گوارشی در مصرف کنندگان NSAIDs با سابقه زخم پپتیک عارضه دار شده

۲++

۲++

بیشتر از افراد بدون سابقه زخم پپتیک می باشد (خونریزی گوارشی در ۲۵-۳۰ مورد از هر ۱۰۰۰ بیمار با مصرف NSAIDS و سابقه

زخم پپتیک عارضه دار شده مشاهده شده است).

خطر خونریزی گوارشی تا دوماه بعد از قطع داروهای NSAIDS همچنان وجود دارد. (۱۰۷)

تعدادی مطالعه نقش عوامل محافظ معده ای^{۲۱} را در کاهش خطر عود خونریزی گوارشی در بیماران نیازمند ادامه درمان با

NSAIDS را مورد بررسی قرار دادند .

در یک کارآزمایی بالینی، محافظت معده ای و ریشه کنی عفونت هیلوکوباکتر پیلوری بررسی گردید، در این مطالعه درمان با ۲۰mg امپرازول روزانه با درمان ریشه کنی هیلوکوباکتر برای جلوگیری از خونریزی گوارشی فوقانی در مصرف کننده های آسپرین با دوز پایین (۸۰ میلی گرم) و بیماران مبتلا به آرتریت با مصرف ۵۰۰ میلی گرم ناپروکسن دوبار در روز مقایسه گردید، بعد از ۶ ماه پیگیری، احتمال خونریزی مجدد در گروه مصرف کننده آسپرین بعد از درمان ریشه کنی هیلوکوباکتر ۱/۹٪ بود و در گروه درمان شده با امپرازول ۰/۹٪ بود. در میان مصرف کنندگان ناپروکسن احتمالاً خونریزی مجدد بعد از درمان ریشه کنی هیلوکوباکتر ۱۸/۸٪ و بعد از درمان با امپرازول ۴/۴٪ بود. (۱۰۸)

۱+

بنابراین جهت پیشگیری از خونریزی مجدد در بیماران با مصرف ترکیبات NSAIDS غیر آسپرین، امپرازول مفید تر از درمان ریشه کنی هیلوکوباکتر می باشد و در افراد با مصرف دوز پایین آسپرین، درمان ریشه کنی هیلوکوباکتر به اندازه درمان امپرازول در جلوگیری از خونریزی معده ای روده ای فوقانی موثر می باشد.

مهار کننده های COX2

^{۲۱}Gastroprotective

بی خطر بودن داروهای مهارکننده COX2 یا ترکیب داروهای NSIDS غیر انتخابی به همراه مهارکننده های پروتون پمپ در ۳ کارآزمایی بالینی تصادفی مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعات فراوانی خونریزی مجدد و عوارض زخم پپتیک در بیماران با خونریزی زخم پپتیک قبلی و بدون سابقه بیماری یا فاکتور خطر دیگر ارزیابی شدند.

در طی ۶ ماه پیگیری درد و گروه میزان خونریزی مجدد از زخم مشابه بود، ۶٪ در گروه دریافت کننده ترکیب دیکلوفناک (۷۵ میلی گرم دوبار در روز) به همراه امپرازول (۲۰ میلی گرم روزانه) و ۴/۹٪ در گروه دریافت کننده سلکسیب^{۲۲} (۲۰۰ میلی گرم دوبار در روز). (۱۰۹) در مطالعه مشابه دیگری احتمال خونریزی مجدد در گروه دریافت کننده سلکسیب ۲۴٪ و در گروه درمان شده با ترکیب دیکلوفناک و امپرازول ۳۲٪ بود. (۱۱۰)

۱++

مطالعه دیگری درمان با سلکسیب ۲۰۰ میلی گرم روزانه با تریکب ناپروکسن ۷۵۰ میلی گرم روزانه علاوه بر لانزوپرازول ۳۰ میلی گرم، بعد از بهبودی زخم عارضه دار شده به علت مصرف NSIDS و ریشه کنی هیلوکوباکتر پیلوری بررسی نمود. این مطالعه نشان داد، استفاده از مهارکننده های COX2 به تنهایی مفیدتر از ترکیب NSAIDS غیر انتخابی و مهارکننده های پمپ پروتون نمی باشد و بعد از ۴ هفته عوارض زخم در ۳/۷٪ گروه سلکسیب در مقایسه با ۶/۳٪ ناپروکسن و لانزوپرازول ایجاد گردید. (۱۱۱)

۱++

یک کارآزمایی بالینی ترکیب سلکسیب ۲۰۰ میلی گرم همراه با امپرازول ۲۰ میلی گرم دوبار در روز با سلکسیب به تنهایی، جهت پیشگیری از عود خونریزی زخم پپتیک در بیماران با سابقه خونریزی زخم به علت مصرف NSAIDS که درمان با NSAIDS را ادامه داده بودند، مورد بررسی قرار داد. به دنبال پیگیری ۱۳ ماهه میزان عود خونریزی زخم ۸/۹٪ (۱۲۰ مورد) در گروه دریافت کننده سلکسیب و هیچ بیماری در گروه درمان ترکیبی خونریزی مجدد از زخم را نداشتند، بنابراین طبق نتایج این مطالعه، درمان با مهارکننده پروتون پمپ، بعد از منفی شدن تست هلیکوباکتر در بیماران با مصرف مهارکننده COX2 در مقایسه با پلاسبو خطر خونریزی مجدد زخم پپتیک را کاهش می دهد. (۰٪ در مقابل ۸/۹٪). (۱۱۲)

۱++

۱++

دوز مناسب مهارکننده پمپ پروتون جهت پیشگیری از عوارض زخم پپتیک ناشی از مصرف NSAIDs نامشخص است.

دریک مطالعه شامل بیماران با خطر بالای عوارض گوارشی (سن بالای ۶۰ سال و یا بیماری زخم پپتیک قبلی) بدون سابقه خونریزی گوارشی اخیر، مهارکننده های COX2 با ترکیب NSAIDs غیرانتخابی همراه با امپرازول ۲۰ میلی گرم، ۴۰ میلی گرم و پلاسبو مقایسه شدند، این مطالعه نشان داد، امپرازول با دوز ۲۰ میلی گرم به اندازه امپرازول با دوز ۴۰ میلی گرم در پیشگیری از زخم پپتیک موثر است و همچنین درمان با مهارکننده پروتون پمپ، در بیماران با مصرف مهارکننده های COX2 یا NSAIDs در مقایسه با پلاسبو احتمال ایجاد زخم پپتیک را ۷۶ تا ۹۵ درصد کاهش می دهد. (۱۱۳)

همچنین آنالیز زیرگروهی از این مطالعه نشان داد، در بیماران بدون سابقه عوارض زخم، مصرف مهارکننده های COX2 در مقایسه با ترکیب NSAIDs غیرانتخابی همراه با امپرازول در پیشگیری از زخم پپتیک اختلاف معنی داری ندارند.

اگرچه میزان خونریزی مجدد در میان مطالعات مختلف متفاوت است، برای بیماران مستعد خطر بالای عوارض زخم ناشی از مصرف NSAID (سابقه ی خونریزی زخم)، خطر عود خونریزی در صورت مصرف مهارکننده های COX-2 یا ترکیب NSAID همراه با PPI کاهش می یابد.

بیمارانی که سابقه خونریزی زخم داشته و نیازمند ادامه مصرف NSAIDs جهت درمان آرتریت هستند، معمولاً افراد مسن تر با سابقه بیماری قلبی - عروقی می باشند. خطر بیماری قلبی - عروقی در صورت استفاده از مهارکننده های COX-2 و NSAID باید در نظر گرفته شوند:

- در بیمارانی که خطر بیماری قلبی - عروقی در آن ها قابل توجه است، ناپروکسن به همراه مهارکننده پمپ پروتون در زمان شکست سایر درمان های تسکین دهنده توصیه می شود.
- مهارکننده های COX-2 در بیمارانی که مستعد بیماری قلبی - عروقی هستند توصیه نمی شود.

توصیه :

در بیماران با مصرف مهارکننده های COX2 یا NSAIDS در صورت بهبود زخم خونریزی کننده که از نظر هلیکوباکتر تست منفی داشته باشند باید روزانه درمان با مهارکننده پروتون پمپ دریافت کنند.	A
---	----------

آسپرین و کلوییدوگرل

دوز روزانه ۷۵ mg آسپرین با افزایش دو برابر خطر عوارض گوارشی فوقانی در مقایسه با افرادی که آسپرین مصرف نمی کنند همراه است (RR: 2.0, 95% CI: 1.6 - 2.6)، این خطر از طریق ترکیبات آسپرین enteric coated کاهش نمی یابد. (۱۱۴)

همچنین سابقه مصرف دوز پایین آسپرین (حداقل ۵ روز در هفته)، احتمال بستری به علت خونریزی گاستریک یا دئودنال اولسرا ۲/۳ برابر افزایش می دهد (OR: 2.3, 95% CI: 1.2- 4.4). (۱۱۵)

۴

۲+

۲+

مصرف دوز پایین آسپرین (۷۵ میلی گرم) همراه با پنتازول در بیماران با خونریزی زخم پپتیک پس از درمان اندوسکوپی در مقایسه با پلاسبو و پنتازول، از نظر احتمال خونریزی مجدد گوارشی تفاوت معنی داری ندارد ولی میزان مرگ و میر ناشی از حوادث عروقی را ۹۰ درصد کاهش می دهد. (۱۱۶)

۱++

یک کارآزمایی بالینی نشان داد، درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری به تنهایی به اندازه درمان نگهدارنده با امپرازول در پیشگیری از خونریزی مجدد در مصرف کنندگان دوز پایین آسپرین موثر است. (۱۰۸) احتمال خونریزی مجدد پس از درمان ریشه کنی ۱/۹٪ و پس از درمان با امپرازول ۰/۹٪ است.

۱+

(Absolute.Difference= 1%; 95% CI: -1.9 to 3.9%)

ایمنی کلوییدوگرل در مقایسه با ترکیب آسپرین و امپرازول در دو کارآزمایی برای بیمارانی با سابقه خونریزی زخم پپتیک ناشی از آسپرین ارزیابی شده است. (۱۱۷، ۱۱۸) ریشه کنی هلیکوباکتریلوری و درمان زخم قبل از تصادفی سازی تأیید شده است. در یکی از مطالعات انسیدانس تجمعی خونریزی مجدد در طی ۱۲ ماه پیگیری برابر ۸/۶٪ (95% CI: 4.1-13.1) در گروه کلوییدوگرل و

۱++

در گروه آسپرین و امپرازول برابر ۰/۷٪ (95% CI: 0 - 2.0) بود. Difference: 7.9%, 95% CI: 3.4 - 12.4, (p=0.001)(۱۱۸).

در مطالعه دیگر دوز 100 mg آسپرین و 20 mg امپرازول یکبار در هفته با 75 mg روزانه کلپیدوگراول مورد مقایسه قرار داد و ثابت کرد، در بیماران با سابقه خونریزی زخم ناشی از آسپرین ترکیب آسپرین و امپرازول در جلوگیری از خونریزی زخم مفیدتر از کلپیدوگراول به تنهایی است. (۰ در برابر ۹ نفر)

پیشگیری از خونریزی مجدد در بیماران با سابقه خونریزی زخم ناشی از آسپرین می باشد. (۱۱۷) Absolute difference: 13.6%, 95% CI: 6.3 - 20.9, P=0.0019)، بنابراین دوز ۲۰ میلی گرم امپرازول، دوز موثر

توصیه ها :

در صورت مراجعه بیمار با خونریزی از زخم پپتیک باید آسپرین، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) و مهارکننده های COX2 قطع شوند.	A
دوز پایین آسپرین برای پروفیلاکسی ثانویه از حوادث عروقی در بیماران با خونریزی فوقانی دستگاه گوارش که هموستاز برقرار شده است باید ادامه یابد.	A
منافع و مضرات ادامه درمان با کلپیدوگراول و داروهای مشابه ضد پلاکتی در بیماران با خونریزی فوقانی دستگاه گوارش با متخصص مربوطه (کاردیولوژیست و نورولوژیست) و با بیماران باید مورد بحث قرار گیرد	A
آسپرین و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، بعد از اثبات ریشه کنی و بهبود هلیکوباکتر پیلوری، فقط در صورت اندیکاسیون لازم باید تجویز شود.	A

آنتی کوآگولانها و کورتیکواستروئیدها

مصرف همزمان کورتیکواستروئید و NSAIDs، خطر عوارض گوارشی را ۸/۵ برابر افزایش می دهد (RR:8.5)

(95% CI: 3.9 - 18.9)، همچنین مصرف همزمان کورتیکواستروئید و آسپرین خطر عوارض گوارشی را ۳/۱ برابر افزایش می دهد (RR:3.1, 95% CI: 1.2–8.1). (۱۱۴)

مصرف همزمان ضد انعقادی های خوراکی و NSAIDs خطر خونریزی زخم پپتیک را ۱۲/۷ برابر افزایش می دهد، RR: 12.7 (95% CI: 6.3 - 25.7). (۱۱۹)

۱++

۴

۲+

توصیه :

D	مصرف ضد انعقادی های خوراکی یا کورتیکواستروئید در بیماران با خطر خونریزی گوارشی وبخصوص در صورت مصرف همزمان آسپیرین و NSAIDs باید دقت شود.
---	--

۶,۴ پروفیلاکسی اولیه خونریزی گوارشی فوقانی در بیماران بدحال یا بستری در بخش مراقبتهای ویژه

میزان مرگ و میر بیمارستانی در بیماران بستری به دنبال ایجاد خونریزی گوارشی فوقانی ۲۵٪ می باشد و این میزان بالا به علت وجود بیماریهای زمینه ای در بیماران بستری بوده و علت شایع خونریزی گوارشی در این بیماران زخمهای پپتیک (زخم دئودنوم یا زخم معده) می باشد. اکثر مرگ میر ها در این بیماران ناشی از استرس فیزیکی خونریزی یا درمانهای انجام شده خصوصا عمل جراحی است. داروهای قابل استفاده جهت پیشگیری از خونریزی در این بیماران شامل ،آنتاگونیستهای گیرنده H2 ، مهارکننده های پمپ پروتون و سوکرافیت می باشد.

پروفیلاکسی اولیه از خونریزی گوارشی فوقانی در بیماران بدحال یا بستری در بخش مراقبتهای ویژه با استفاده از آنتاگونیست گیرنده H2 (سایمتیدین ،رانیتیدین) در مقایسه با پلاسبو خطر خونریزی گوارشی رابیشتر از ۵۸٪ کاهش میدهد (۱۲۰-۱۲۲) در یک سری مطالعات دیگر، استفاده از آنتاگونیست گیرنده H2 (سایمتیدین ،فاموتیدین) یا مهارکننده های پمپ پروتون (امپرازول) یا سوکرافیت در مقایسه با پلاسبو از نظر کاهش خطر خونریزی گوارشی فوقانی تفاوت معنی داری ندارند. (۱۲۳-۱۲۶) همچنین استفاده از مهارکننده های پمپ پروتون (امپرازول) در مقایسه با آنتاگونیست گیرنده H2 (سایمتیدین ،رانیتیدین) خطر خونریزی گوارشی فوقانی را ۴۰ تا ۸۱ درصد کاهش می دهد. (۱۲۷،۱۲۸)

در مطالعه دیگری که به مقایسه رانیتیدین با سوکرافیت جهت پیشگیری زخم پپتیک در بیماران بستری بخش مراقبتهای ویژه پرداخته ،نشان داد سوکرافیت در پیشگیری زخم پپتیک موثرتر از رانی تیدین می باشد (موارد ایجاد زخم پپتیک در گروه سوکرافیت ۱۸٪ در برابر گروه رانیتیدین ۳۲٪). (۱۲۹)

۱-

۱-

منافع جانبی پروفیلاکسی اولیه از خونریزی گوارشی در بیماران بدحال یا بستری در بخش مراقبتهای ویژه شامل ، امکان مدیریت بیماری در سطوح پایین تر ارائه خدمت ، کاهش مدت بستری، افزایش رضایتمندی بیماران و امکان بازگشت سریعتر به زندگی عادی می باشد.

توصیه ها :

برای پروفیلاکسی اولیه از خونریزی گوارشی فوقانی در بیماران بدحال یا بستری در بخش مراقبتهای ویژه تجویز آنتی اسید(آنتاگونیست گیرنده H2 یا مهارکننده های پروتون پمپ)، در صورت امکان تجویز فرم خوراکی آنتی اسید صورت گیرد.	C
بررسی نیاز احتمالی به داروهای ساپرس کننده اسید برای پروفیلاکسی اولیه از خونریزی گوارشی در بیمارانی که شدیداً بیمارند در زمان ترخیص از بیمارستان یا در زمان بهبودی باید انجام شود.	C

۵ مدیریت خونریزی گوارشی فوقانی واریسی حاد

خونریزی واریسی در وریدهای متسع (واریسی) در محل اتصال بین سیستم وریدی سیستمیک و پورتال و اکثراً در محل مری تحتانی و یا قسمت فوقانی معده اتفاق می افتد و گاهی واریس های جداگانه ای در دیستال معده ، روده کوچک و بزرگ مشاهده می شود .اکثر بیماران با خونریزی واریسی مبتلا به بیماری کبدی مزمن می باشند. بیماران با خونریزی واریسی اغلب با خونریزی گوارشی فوقانی شدید به صورت هماتمز و ملنا و گاهی با یک بیماری کبدی مزمن پیشرفته شامل آنسفالوپاتی یا با آنمی تظاهر پیدا می کنند .

در حدود 11% بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی خونریزی واریسی دارند .(۱۸)از این میان اکثراً(۹۰٪ موارد) خونریزی واریسی مربوط به واریس مری می شود . خونریزی واریسی پیش آگهی بسیارضعیفی داشته و نیازمند درمان مداخله ای فوری می باشد .

فراوانی نسبی خونریزی گوارشی واریسی

فراوانی نسبی (%)	خونریزی واریسی
۹۰٪	واریسهای مری
۸٪	واریسهای معده
۲٪	واریسهای اکتویک

وضعیت بیماران با خونریزی واریسی به شدت بیماری کبدی زمینه ای مرتبط می باشد. (۱۳۰)، شدت بیماری کبدی با گرید child-pugh طبقه بندی می شود.

میزان مرگ و میر در طی سه سال بعد از درمان اندوسکوپی در بیماران مبتلا بیماری کبدی الکلی که تحت درمان اسکروتراپی به علت خونریزی واریس مری قرار گرفتند ۳۲٪ گرید childs A، ۴۶٪ گرید childs B و ۷۹٪ گرید childsC بود، میزان بقا با افزایش مدت زمان پیگیری بیماران کاهش یافت. (۱۳۰) شواهدی مبنی بر بهبود پیامدهای بیماران مبتلا به خونریزی واریسی با پیشرفت استراتژیهای درمانی بعنوان مثال باندلیگاسیون واریسی و داروهای وازواکتیو وجود دارد. (۱۳۱، ۱۳۲)

بیماران مبتلا به خونریزی واریسی باید مانند سایر بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی فوقانی ارزیابی و احیا شوند، در بیمار با خونریزی گوارشی فوقانی در صورت وجود سابقه خونریزی واریسی قبلی، بیماری کبدی شناخته شده و یا شواهدی از بیماری کبدی مزمن یا هیپرتانسیون پورتال (وجود ایکتر، آسیت، اسپلنومگالی، انسفالوپاتی کاپوت مدوزا) خونریزی واریسی باید در نظر گرفته شود. رویکرد اولیه در درمان بیماران مبتلا به خونریزی واریسی شامل درمان اندوسکوپی، درمان دارویی و بالن تامپوناد می باشد.

۱،۵ درمان اندوسکوپی خونریزی واریسی حاد

۱،۱،۵ واریسهای مری

در یک متآنالیز از ۷ کارآزمایی بالینی که به مقایسه باند لیگاسیون واریس مری با اسکلو تراپی پرداخته، باند لیگاسیون در مقایسه با اسکلو تراپی، احتمال خونریزی مجدد را ۴۸٪ (OR:0.52, 95%CI:0.37-0.76)، مرگ و میر کلی ۳۳٪ (OR:0.67, 95%CI:0.46-98%) و مرگ به علت خونریزی را ۵۱٪ (OR:0.49, 95%CI:0.24-0.996) در بیماران با خونریزی واریسی فوقانی کاهش می دهد. (۱۳۳)	۱++
کارآزمایی بالینی دیگری، نشان داد باند لیگاسیون در کنترل خونریزی واریسی در مقایسه با اسکلو تراپی موثرتر می باشد (۷۶٪ برابر ۹۷٪، $p=0.12$) و عوارض بدنال اسکلو تراپی خصوصاً سپسیس بیشتر از باند لیگاسیون است. (۱۳۴)	۱+
احتمال هموستاز اولیه خونریزی واریسی با استفاده از باند لیگاسیون بیشتر از درمان با اسکلو تراپی- (OR :2.4, 95% CI: 1.1-4.9) و همچنین میزان بقا بدون خونریزی حاد در طی ۶ هفته بطور معنی داری در باند لیگاسیون بیشتر بود. (۱۳۵)	۱+
در یک کارآزمایی بالینی بررسی اسکلو تراپی در مقایسه با درمان داروهای وازواکتیو نتایج مشابهی در ایجاد هموستاز، مرگ و میر و خونریزی مجدد داشته ولی عوارض جانبی در اسکلو تراپی بیشتر بوده است. (OR:0.14, 95%CI:0.07-0.22). (۱۳۶) مقایسه باند لیگاسیون با سوماتواستاتین در یک کارآزمایی بالینی نشان داده که احتمال شکست درمان بطور واضحی در باند لیگاسیون کمتر است (۴،۸٪ در برابر ۳۱،۷٪، $p=0.0001$). (۱۳۷)	۱++
در ۴ کارآزمایی بالینی دیگر، در بیماران با خونریزی واریسی مری، خطر خونریزی مجدد در باند لیگاسیون در مقایسه با اسکلو تراپی بطور معنی داری کمتر بود. (۱۳۸-۱۴۲)	
بطور کلی باند لیگاسیون در مقایسه با اسکلو تراپی در بیماران با خونریزی واریس مری خطر خونریزی مجدد را ۲۵٪ تا ۴۸٪ و خطر مرگ و میر را ۳۳٪ تا ۳۸٪ کاهش می دهد. همچنین احتمال کنترل خونریزی واریسی با استفاده از باند لیگاسیون ۱/۲۷ برابر بیشتر از درمان با اسکلو تراپی و خطر شکست درمان در اسکلو تراپی ۲/۴ برابر بیشتر از باند لیگاسیون است، احتمال عوارض در اسکلو تراپی ۵/۸ برابر باند لیگاسیون می باشد. (۱۳۳-۱۴۲، ۱۳۵)	۱+ ۱++

توصیه :

در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی واریسی با منشأ مری ، درمان باند لیگاتور توصیه می شود.	A
---	---

۲,۱,۵ واریسهای معده

دو کارآزمایی بالینی، اثر بخشی و عوارض سیانواکریلات و باند لیگاسیون در درمان خونریزی واریس معده را مورد بررسی قرار دادند، سیانو اکریلات در درمان اندوسکوپی واریس معده موثرتر از باند لیگاسیون بوده (۱۴۳) و میزان موفقیت در ایجاد هموستاز برای ۷۲ ساعت بعد از درمان در گروه تزریق ۸۷٪ و در گروه باند ۴۵٪، میزان عود خونریزی نیز در گروه باند بیشتر بوده است ۵۴٪ در مقابل ۳۱٪ ($p=0.0005$, $OR=2.45$). (۱۴۴)

تزریق ترومبین در یک مطالعه با ۹۴٪ موفقیت کنترل هموستاز و مرگ و میر در طی ۶ هفته ۸٪ بوده

بود. (۱۴۵)

در یک مطالعه گذشته نگر که تزریق سیانواکریلات با TIPSS مورد مقایسه قرار گرفت و نشان داد تزریق سیانواکریلات در مقایسه با TIPSS هزینه اثربخش تر است ولی در خونریزی مجدد و مرگ و میر اختلاف معنی داری ندارند. (۱۴۶)

توصیه :

بیمارانی که خونریزی از واریس معده ثابت شده دارند باید در قدم اول درمان اندوسکوپی با تزریق سیانواکریلات داشته باشند.	B
---	---

۲,۵ درمان با داروهای وازواکتیو در خونریزیهای حاد واریسی

در یک مطالعه مروری نظاممند شامل هفت کارآزمایی بالینی که به مقایسه ترلیپروسین با پلاسبو در درمان خونریزیهای واریسی پرداخته، (۱۴۷) اثرات مفید و موثری در کاهش مرگ و میر با ترلیپروسین دیده شد، بطوریکه ترلیپروسین در مقایسه با پلاسبو مرگ و میر را ۳۴٪ کاهش می دهد. (RR:0.66, 95%CI:0.49 - 0.88) همچنین این مطالعه نشان داد، ترلیپروسین در مقایسه با اکروتاید،سوماتوستاتین و وازوپرسین،در بیماران با خونریزی واریس مری،قبل از اندوسکوپی، در کاهش مرگ و میر اختلاف معنی داری ندارد.(۱۴۷)

++۱

در یک مطالعه مرورنظاممند از ۲۱ کارآزمایی بالینی که آنالوگهای سوماتوستاتین در مقایسه با پلاسبو مورد بررسی قرار گرفت، کاهشی در مرگ و میر دیده نشد (95% CI: 0.75 - 1.25 , RR:0.97%).(۱۴۸)

ولی موفقیت در ایجاد هموستاز اولیه در استفاده از درمان دارویی بیشتر بود.

(RR:0.68, 95% CI: 0.54 - 0.87)

در هیچیک از این متآنالیزها اشاره به استفاده از دارو قبل از اندوسکوپی یا بعد از اندوسکوپی و تشخیص قطعی استفاده از ترکیب درمان دارو و اندوسکوپی در بیماران با خونریزی واریسی نشده است،به همین علت کارآزمایی های مرتبط با این وضعیت بالینی بطور جداگانه مورد بررسی قرار خواهند گرفت .

۱,۲,۵ درمان با داروهای وازواکتیو قبل از اندوسکوپی

در مطالعات بررسی شده، دارو با شک خونریزی واریسی و قبل از تشخیص قطعی برای تمامی بیماران با خونریزی واریسی شروع شده و با قصد درمان اندوسکوپی با باند لیگاسیون یا اسکروتراپی مورد اندوسکوپی قرار گرفتند .

ترلیپرو سین^{۲۳}

در یک کارآزمایی بالینی درمان ترکیبی با ترلیپرو سین و گلیسریل تری نترات^{۲۴} با پلاسبو در بیماران مشکوک به خونریزی واریسی قبل از اندوسکوپی مورد مقایسه قرار گرفت و کنترل خونریزی با درمان دارویی بطور معنی داری افزایش ($p=0.034$) و مرگ و میر در روز ۱۵ هم بطور معنی داری کاهش یافت ($p=0.035$) ولی این اثر مفید درمان دارویی در زمان طولانی تر اثبات نشد. (۱۴۹)

۱+

سوماتواستاتین و آنالوگهای آن^{۲۵}

در دو کارآزمایی بالینی دیگر اثر سوماتواستاتین با پلاسبو قبل از اندوسکوپی در بیماران با خونریزی واریسی مقایسه شد. میزان موفقیت در ایجاد هموستاز با سوماتواستاتین افزایش یافت.

(RR:0.63, 95% CI: 46% - 97%) ولی کاهشی در عود خونریزی و مرگ و میر دیده نشد. (۱۵۰)

۱+

در دو مطالعه کارآزمایی بالینی اختلاف معنی داری در ایجاد هموستاز و عود خونریزی و یا مرگ و میر بین گروهی که سوماتواستاتین قبل از اندوسکوپی دریافت کرده بودند و پلاسبو وجود نداشت. (۱۵۱)

هیچ شواهدی از اثرات مفید اکروتاید (آنالوگ سوماتواستاتین)^{۲۶} قبل از اندوسکوپی وجود ندارد. (۱۵۲)

در صورت عدم دسترسی به ترلیپرو سین در مواردی که حدس خونریزی واریسی می زنیم اکروتاید باید قبل از اندوسکوپی شروع شود.

عوارض سوماتواستاتین و آنالوگهای آن عبارتند از:

^{۲۳}Terlipressin

2glyceryl trinitrate (GTN)

^{۲۵}Somatostatin and analogues

عوارض شایع: قلبی عروقی (CP)، سردرد، سرگیجه ، خستگی،خارش، راش،دردشکم،اسهال،تهوع

عوارض متوسط: هیپرتانسیون،آریتمی،آنمی،اضطراب ، کنفوزیون،سرفه ،فارنژیت

عوارض نادر: CHF ، آنژین،ادم ،فلاشینگ،فلیت، هماتوم،هیپوکلسمی و هیپوکالمی، اختلال دید ،برونشیت ،اپیستاکسی

توصیه ها:

به بیماران مشکوک به خونریزی واریسی در زمان مراجعه و قبل از آندوسکوپی ترلیپرو سین یا اکتروتاید تجویز شود.	A
بعد از برقرار شدن هموستاز و بعد از ۵ روز درمان با ترلیپرو سین یا اکتروتاید قطع شود، مگر اندیکاسیون دیگری برای تجویز آن وجود داشته باشد.	D

۲,۲,۵ درمان با داروهای وازواکتیو بعد از تشخیص اندوسکوپی خونریزی حاد واریسی ترلیپرو سین

در مورد استفاده از داروهای وازواکتیو بعد از انجام اندوسکوپی در دو مطالعه ترلیپرو سین با پلاسبو مقایسه شد. (۱۵۳،۱۵۴) در یک مطالعه بهبود در کنترل هموستاز دیده شد(RR: 0.29, 95% CI: 0.09 - 0.94). (۱۵۴) و در مطالعه دیگر علیرغم بهبود کنترل خونریزی حاد، ترلیپرو سین در مقایسه با پلاسبو در کنترل هموستاز اختلاف معنی داری نداشتند (۶۰٪ در برابر ۳۷٪). (۱۵۳)

مقایسه ترلیپرو سین با وازوپرسین در مطالعات مختلف انجام شده (۱۵۵،۱۵۶) و تفاوت معنی داری در کنترل خونریزی نداشته اند، در حالی که به علت افزایش احتمال ایسکمی و آریتمی استفاده از وازوپرسین محدود شده است (۱۵۷) و در یک مطالعه موفقیت ترلیپرو سین در کنترل هموستاز بیشتر از وازوپرسین بوده است

(OR: 0.09, 95% CI :0.002- 0.48). (۱۵۵)

۱+

۱+

مقایسه ترلیپروستین با اکتروتاید نیز در کنترل هموستاز بعد از انجام اندوسکوپی هم صورت گرفته که اکتروتاید در ایجاد هموستاز موثرتر بود (OR: 2.74, 95% CI: 1.01 - 6.16)

ولی عود خونریزی در ترلیپروستین کمتر بود، بطوریکه ترلیپروستین احتمال خونریزی مجدد را کاهش می دهد (OR: 0.38, 95% CI: 0.14 to 1.01) و هیچکدام در افزایش میزان بقا ارجحیت نداشتند. (۱۵۸)

مطالعه دیگری نشان داد، اکتروتاید در مقایسه با ترلیپروستین اختلاف معنی داری در ایجاد هموستاز و عود خونریزی و مرگ و میر نداشتند. (۱۵۹)

سوماتواستاتین

در یک مطالعه میزان خونریزی مجدد و مرگ و میر در استفاده از سوماتوستاتین در مقایسه با پلاسبودر بیماران با خونریزی واریسی حاد بعد از تشخیص اندوسکوپی اختلاف معنی داری نداشت. (۱۶۰)

در یک کارآزمایی بالینی دوز بالای ۷۵۰ میکروگرم در ساعت سوماتوستاتین و ادامه آن برای ۲ روز در مقایسه با دوز ۲۵۰ میکروگرم در ساعت در ایجاد هموستاز در خونریزی حاد واریسی (۸۲٪ در برابر ۶۰٪) و افزایش میزان بقا (۹۳٪ در برابر ۷۰٪) موثرتر بوده است (۱۶۱)

درمان ترکیبی داروهای وازواکتیو و درمان اندوسکوپی

در یک متآنالیز شامل ۸ کارآزمایی بالینی درمان ترکیبی اندوسکوپی با سوماتوستاتین - اکتروتاید با درمان اندوسکوپی به تنهایی (در تمام مطالعات بجز یکی درمان اندوسکوپی باند لیگاسیون بود) مورد مقایسه قرار گرفت، درمان ترکیبی در ایجاد هموستاز با OR: 1.12, 95% CI: 1.02 - 1.23 و جلوگیری از خونریزی زود رس با (OR: 1.28, 95% CI: 1.18 - 1.39) موثرتر بود ولی در میزان بقا اثری نداشته است. (۱۶۲)

درمان ترکیبی اکتروتاید ۵۰ میکروگرم بولوس و ۵۰ میکروگرم در ساعت برای ۵ روز به همراه باند لیگاسیون در ایجاد هموستاز در روز ۵ موثرتر از اکتروتاید به تنهایی بوده است (RR: 1.58, 95% CI: 1.19- 2.08)

(۱۶۳).

در ۴ مطالعه اکتروتايد و اسکلو تراپی با اسکلو تراپی تنها مقایسه شد. (۱۶۵-۱۶۸) ۲ مطالعه بهبود هموستاز با درمان ترکیبی را ثابت کرد، به ترتیب $RR: 0.47, 95\%CI: 0.22-0.97$ و $RR: 0.26, 95\%CI: 0.08 - 0.9$ (۱۶۴، ۱۶۵)

1-

و ۲ مطالعه کاهش عود خونریزی با درمان ترکیبی را نشان دادند، بطوریکه درمان ترکیبی اکتروتايد و باند لیگاسیون خطر خونریزی مجدد را ۷۸٪ تا ۸۵٪ کاهش می دهد، به ترتیب $RR: 0.15, 95\% CI: 0.03$

۱-

و $RR: 0.22, 95\% CI: 0.05 - 0.99$ (۱۶۶، ۱۶۷) ولی هیچکدام بهبود میزان بقا با درمان ترکیبی را ثابت نکردند. (۱۶۴، ۱۶۵)

یک مطالعه ارجحیتی در استفاده اکتروتايد و اسکلو تراپی بر اسکلو تراپی تنها در ایجاد هموستاز، کاهش خونریزی مجدد و میزان بقا نشان نداد. (۱۶۷)

۱+

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی اثر مفید دوز بالای سوماتوستاتین برای ۵ روز همراه با اسکلو تراپی با درمان اسکلو تراپی به تنهایی در کاهش عود خونریزی در بیماران با سیروز پیشرفته را نشان داد ($OR: 0.3, 95\% CI: 0.1-0.9$) (۱۶۸)

در یک مطالعه کاهش مرگ میر ($OR: 0.26, 95\% CI: 0.08 - 0.82$) و بهبود هموستاز

($OR: 0.19, 95\% CI: 0.06- 0.6$) در درمان ترکیبی ترلیپوسین و اسکلو تراپی دیده شده است. (۱۶۹)

توصیه :

بعد از درمان اندوسکوپی خونریزی حاد واریس مری بیماران باید داروهای وازواکتیو مثل ترلیپوسین برای ۴۸ ساعت یا اکتروتايد با دوز ۵۰ میکروگرم در ساعت و یا سوماتوستاتین ۳-۵ روز دریافت کنند.

A

۳.۵ درمان با آنتی بیوتیکها

یک مطالعه متا آنالیز نشان داده است ، استفاده از آنتی بیوتیکها در بیماران مزمن کبدی با خونریزی فوقانی خطر مرگ و میر را ۲۷٪، خطر مرگ و میر به دنبال عفونت باکتریال را ۶۹٪ و خطر ابتلا به عفونت باکتریال را ۶۰٪ کاهش می دهد، به ترتیب ، $OR: 0.73$ ، $RR: 0.31, 95\%CI: 0.09- 1.04$ ، $95\% CI: 0.55- 0.95$ ، $RR: 0.40, 95\%CI: 0.32-0.51$ (۱۷۰) در یک مطالعه کارآزمایی بالینی که نورفلوکساسین با سفتری اکسون مقایسه شد، اثرات مشابه و ارجحیتی نداشتند ولی اپیزودهای سپتیک با سفتری اکسون کمتر بوده است. (۱۷۱)

۱++

تجویز آنتی بیوتیک پروفیلاکسی، سفوتاکسیم ۷۵٪ و افلوکساسین ۶۲٪، خطر خونریزی مجدد زودرس (در طی یک هفته) را در بیماران با خونریزی واریسی و یا سابقه بیماری مزمن کبدی کاهش می دهد، ولی از نظر مرگ و میر تفاوت معنی داری ندارد. (۱۷۲، ۱۷۳)

۱+

توصیه :

در بیماران با خونریزی گوارشی فوقانی مشکوک به خونریزی واریسی و یا سابقه بیماری مزمن کبدی، آنتی بیوتیک پروفیلاکسی در زمان پذیرش اولیه توصیه می شود.	A
---	---

۴.۵ بالن تامپوناد

در ۶ مطالعه کارآزمایی بالینی، بالن تامپوناد با درمانهای مختلف دارویی در کنترل خونریزی حاد واریسی مورد مقایسه قرار گرفته و نشان داده شد ، استفاده از بالن تامپوناد در مقایسه با درمانهای دارویی (ترلیپروستین ± نیتراها یا ترکیبات سوماتواستاتین) احتمال هموستاز را ۱/۳ برابر افزایش می دهد و از نظر میزان خونریزی مجدد و مرگ و میر تفاوت معنی داری ندارند. و خطر عوارض درمانی را ۲/۸ تا ۴/۳ برابر افزایش می دهد. همچنین استفاده از بالن تامپوناد در مقایسه با درمانهای اندوسکوپی در درمان خونریزی واریس مری از نظر میزان خونریزی مجدد و مرگ و میر تفاوت معنی داری ندارد ولی خطر عوارض درمانی را ۲/۸ برابر افزایش می دهد.

۱-

۱+

(۱۷۴، ۱۷۵- ۱۷۸)

۵.۵ خونریزیهای واریسی کنترل نشده با اندوسکوپی

کنترل خونریزی در این شرایط شامل دو مرحله است، اول کنترل خونریزی و بعد رفع علت ایجاد آن. میزان هموستاز با بالن تامپوناد حدود ۸۰ تا ۹۵٪ هم در واریسهای مری و هم در واریسهای معده است. ولی عوارض آن شامل پنومونی و پارگی مری و ناراحتی بیمار بیشتر از درمان دارویی و اسکروتراپی است. (۱۷۹) بالن تامپوناد یک اقدام موقتی برای کنترل خونریزی شدید واریسهای که به درمان اندوسکوپی جواب نداده اند می باشد تا اقدام قطعی، اندوسکوپی یا جراحی یا شنت ترانس ژوگولار در قدم بعدی انجام می شود. (۱۸۰)

شنت اثر بهتری در میزان بقای بیمار نسبت به جراحی دارد و مرگ و میر آن کمتر است (۴۲٪ در برابر ۷۹٪). (۱۸۱)

در یک مطالعه نتایج مفیدتری در استفاده از شنت پورتوکاو از ترانس ژوگولار پورتو سیستمیک^{۲۷} مشاهده شده ولی تعداد بیماران در این گروه بسیار کمتر می باشد و تجربه و مهارت انجام هم محدودتر هست لذا انتخاب این بیماران شنت ترانس ژوگولار پورتو سیستمیک می باشد.

درمان انتخابی در خونریزیهای واریسی کنترل نشده بعد از گذاشتن موقتی بالن تامپوناد، شنت ترانس ژوگولار پورتو سیستمیک می باشد.

توصیه:

شنت اینترهپاتیک ترانس ژوگولار جهت درمان انتخابی خونریزی واریسی کنترل نشده، توصیه می شود.	C
بالن تامپوناد را برای درمان موقتی نجات دهنده از خونریزی واریسی کنترل نشده باید در نظر داشت.	D

۶ پیشگیری از عود خونریزی واریسی

هرگاه کنترل خونریزی واریسی موفقیت آمیز بود، احتمال عود خونریزی واریسی در چند روز اول به دنبال اپی زودحاد بالاتر از ۵۰٪ و در طی یکسال ۸۰٪ می تواند باشد. (۱۸۲،۱۸۳) به علت خطر مرگ و میر بالا، پیشگیری ثانویه از خونریزی واریسی باید مورد توجه قرار گیرد.

۱،۶ درمان با داروهای وازواکتیو

۱.۱.۶ واریس های مری

در یک متاآنالیز از ۱۲ کارآزمایی بالینی (۸۹۵ بیمار) که پروپرانولول^{۲۸} با پلاسبو را به عنوان پروفیلاکسی ثانویه در خونریزی واریسی مورد مقایسه قرار داد، ثابت کرد مونوتراپی با پروپرانولول مفیدتر از پلاسبو بوده و خطر مرگ و میر را ۳۵٪ pooled risk (differences: -5%, 95%CI: -9% to -1%, P<0.002) و خطر خونریزی مجدد را ۳۹٪ pooled risk (differences: 25%, 95%CI: 39%-10%, P<0.001) کاهش می دهد. (۱۸۴)

همچنین ترکیب بتابلاکرونیترات موثرتر از درمان با بتابلاکر به تنهایی و با اثر مشابه به باند لیگاسیون در پیشگیری ثانویه خونریزی واریس مری می باشد، بطوریکه پروفیلاکسی ثانویه خونریزی از واریس مری با بتا بلاکرهاى غیر انتخابی و نیتراتها در مقایسه با استفاده از باند لیگاسیون در کاهش خطر خونریزی مجدد گوارشی و واریس مری، مرگ و میر، عوارض جانبی اختلاف آماری معنی داری ندارد. (۱۸۵،۱۸۶)

شواهدی به نفع مفید بودن اکروتاید در پیشگیری ثانویه خونریزی واریسی وجود ندارد.

۲،۱،۶ واریسهای معده

هیچ مطالعه کنترل دارونمایی اثر داروهای بتابلاکرهاى غیر انتخابی را در پیشگیری خونریزی واریس معده مشخص نکرده است.

۲,۶ درمان اندوسکوپي

۱,۲,۶ واریسهای مری

پیشگیری ثانویه از خونریزی واریسی با استفاده از درمان اندوسکوپي اسکروتراپی یا باند لیگاتور قابل دستیابی است.

در یک متاآنالیز (۱۱۱ بیمار) شامل مطالعاتی که پیشگیری ثانویه خونریزی واریس مری را بررسی نمودند، اسکروتراپی در کاهش خطر خونریزی مجدد ($OR:0.63, 95\%CI:0.49-0.79$) و مرگ و میر ($OR:0.77, 95\%CI:0.61-0.98$) در مقایسه با پلاسبو موثرتر بود. ۹ کارآزمایی (۷۸۷ بیمار) پیشگیری ثانویه خونریزی واریس مری را بوسیله اسکروتراپی با داروهای بتابلاکر مقایسه نمودند، خطر خونریزی مجدد بطور معنی داری با استفاده از اسکروتراپی کاهش یافت ($OR:0.71, 95\%CI:0.51-$) $P=0.07, (0.99)$. (۱۸۸)

این متاآنالیز همچنین نشان داد، باند لیگاسیون در پیشگیری خونریزی مجدد مفیدتر از اسکروتراپی می باشد ($OR:0.49, 95\%CI: 0.51 - 0.78$). (۱۸۷)

یک متاآنالیز دیگر شامل ۷ کارآزمایی بالینی (۵۴۷ بیمار)، اسکروتراپی واریسی را با باند لیگاسیون مورد مقایسه قرار داد. استفاده از باند لیگاسیون میزان خونریزی مجدد را ۴۸٪ ($OR:0.52, 95\% CI:0.37-0.74$) و مرگ و میر را ۳۶٪ ($OR:0.64, 95\% CI:0.46-$) و عوارض را ۹۰٪ ($OR: 0.10, 95\% CI: 0.03 - 0.29$) کاهش میدهد. (۱۳۳)

یک متاآنالیز شامل ۸ کارآزمایی بالینی که ترکیب اسکروتراپی و باند لیگاسیون را با باند لیگاسیون به تنهایی در پیشگیری خونریزی مجدد واریسی بررسی نمود، میزان خونریزی مجدد ($RR:0.99, 95\% CI:0.67-1.64 p=0.83$) و مرگ و میر

($RR:0.99, 95\% CI:0.68-1.44$) در بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت. (۱۸۸)

در ۲ کارآزمایی بالینی، ترکیب نادولول^{۲۹} (بتابلاکر غیر انتخابی) و باندلیگاسیون واریسی در کاهش خطر خونریزی مجدد مفیدتر از باندلیگاسیون به تنهایی بود. میزان عود خونریزی استفاده از درمان ترکیبی نادولول و باندلیگاسیون به ترتیب ۱۲٪، ۱۴٪ و در گروه باندلیگاسیون به تنهایی ۲۹٪، ۳۸٪ بود، بطوریکه پروفیلاکسی ثانویه خونریزی از واریس مری با استفاده از ترکیب باند لیگاسیون همراه با بتا بلاکرها در مقایسه با باند لیگاسیون به تنهایی خطر خونریزی مجدد را ۶۴ درصد کاهش داد. (به ترتیب $p=0.006$, $p=0.001$) (۱۸۹، ۱۹۰)

توصیه ها :

باند لیگاتور واریس مری همراه با استفاده از بتا بلاکرها به عنوان پروفیلاکسی ثانویه از خونریزی از واریس مری توصیه می شود.	A
در بیمارانی که مناسب برای باند لیگاتور واریس مری نیستند ترکیب بتا بلاکرها با غیرانتخابی و نیتراها به عنوان جلوگیری از عود خونریزی از واریس مری (پروفیلاکسی ثانویه) توصیه می شود.	A

۲،۲،۶ واریسهای معده

یک کارآزمایی بالینی نشان داد، درمان اندوسکوپی تزریقی با هیستواکریل گلو^{۳۰} در پیشگیری ثانویه خونریزی واریسی مفیدتر از بتابلاکرها غیر انتخابی نمی باشد. (۱۹۱)

۳.۶ شتتهای پرتوسستمیک^{۳۱}

۱,۳,۶ واریسهای مری

متاآنالیزی شامل ۲۲ کارآزمایی بالینی، شتتهای پرتوسستمیک (TIPSS و شتتهای جراحی) را با درمان اندوسکوپیک مقایسه نمود، شنت در مقایسه با درمان اندوسکوپیک، خطر خونریزی مجدد را ۷۶٪ کاهش داد

(OR:0.24,95% CI:0.18-0.30) ولی این درمان با افزایش هپاتو انسفالوپاتی مزمن (OR:2.07,95% CI:1.20-3.1) بدون هیچ اختلاف معنی داری در مرگ و میر همراه بود. (۱۹۲)

۱++

در مطالعه فوق موارد زیاد اختلال عملکرد شنت (۵۹٪/با محدودده ۱۸٪ تا ۷۲٪)، منجر به نیاز به مداخله درمانی مجدد در بیمارانی که تحت درمان با TIPSS قرار گرفته بودند، شد و با موارد اختلال عملکرد شنت (۷/۸٪/با محدودده ۳/۸٪-۱۳/۹٪) در بیمارانی که تحت عمل جراحی با شنت اسپلنورنال دیستال قرار گرفته بودند، مقایسه گردید. (۱۹۲)

میزان خونریزی مجدد و انسفالوپاتی در درمان با شنت جراحی و TIPSS مشابه یکدیگر بود ولی TIPSS با میزان بالاتر اختلال عملکرد شنت همراه می باشد. (۱۹۳)

۱++

یک کارآزمایی بالینی نشان داد، ترکیب پروپرانولول و نیترات در مقایسه با TIPSS در پیشگیری از عود خونریزی واریسی تاثیر کمتری دارد (TIPSS در مقایسه با درمانهای دارویی خطر خونریزی مجدد از واریس مری را ۶۷٪ درصد کاهش می دهد) ولی میزان هپاتو انسفالوپاتی و هزینه های درمانی کمتر از درمان با TIPSS می باشد، این در حالی است که میزان بقا و تغییر نمره دهی child – Pugh^{۳۲} در هر دو گروه مشابه می باشد. (۱۹۴)

۱-

به علت اینکه شتتهای جراحی در حال حاضر قابل دسترس نبوده و نیازمند مهارتهای جراحی خاص می باشند و بسیاری از بیماران با بیماری مزمن کبدی برای جراحی وسیع مناسب نمی باشند، جهت پیشگیری از عود خونریزی واریس مری، در صورت در دسترس نبودن یا عدم تحمل و یا شکست درمان باندلیگاتور یا ترکیبات دارویی از TIPSS می توان استفاده نمود.

توصیه :

شنت اینتراهپاتیک ترانس ژوگولار برای جلوگیری از عود خونریزی از واریس مری در کسانی که منع مصرف یا عدم تحمل و یا عدم موفقیت درمان اندوسکوپیک یا دارویی دارند توصیه می شود.	A
---	---

۲,۳,۶ واریس های معده

یک کارآزمایی بالینی ثابت کرد ، TIPSS مفیدتر از تزریق سیانو اکریلات^{۳۳} در پیشگیری عود خونریزی واریس معده می باشد، این درحالی است که میزان بقا و عوارض هر دو درمان مشابه می باشد.(۱۹۵)

پس از متوسط پیگیری ۳۳ ماهه، خونریزی مجدد واریس معده در ۱۱٪ بیماران دریافت کننده TIPSS و در ۳۸٪ بیماران با تزریق سیانو اکریلات مشاهده گردید (OR:3.6,95% CI: 1.2-11.1, p=0.014)، نیاز به ترانسفوزیون خون در گروه درمان شده با TIPSS کمتر از گروه سیانو اکریلات بود ($p<0.01$) . میزان بقا و عوارض در بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت.(۱۹۵)

۱++

توصیه :

شنت اینتراهپاتیک ترانس ژوگولار برای جلوگیری از عود خونریزی از واریس معده و یا در صورت عدم کنترل خونریزی از واریس معده با تزریق سیانو اکریلات توصیه میشود.	B
---	---

1. [Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding.\(105\).Edinburgh,UK: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008 :P1-3](#)
2. [Lain L.gastrointestinal bleedingin:Longo D, Kasper DL, Jameson JL , Fanci A, Hanser SL , LoschalzoJ.Harrison's principle s of internal medicine .18thed .United states of American.McGraw-hill; 2012:p320](#)
3. [Moor c,TsengC.C,Wolf M.M.gastrointestinal hemorrhage in :Andereoli T, Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ.Cecil essential s of medicine .8thed.China; 2010:p385](#)
4. [Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC, Collier K, Mayoral W, Al-Kawas F, et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated.GastrointestEndosc. 2004; 59\(7\):788](#)
5. [Crooks C,CardT,WestJ.Reductions s in 28-days mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology. 2011 Jul; 141\(1\):62-70.](#)
6. [Felman M, Friedman L, Brandt LJ.Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease.9thEd; 2010: 285-293](#)
7. [Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J.Acute upper gastrointestinal hemorrhage in west of Scotland:Case ascertainment study. BMJ 1997;315\(7107\):510-514.](#)
8. [Mousavi SH,Alaavitoosi J, Zahmatkesh M ,Fatemi R, Babaei M , Rabizade M.A. Evaluation of change in etiology and epidemiology of upper GI bleeding in a population study.Govaresh Journal .summer 2006;11\(2\):80-85](#)
9. [Nahon S, et al.Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding.Endoscopy journal. 2012;44\(11\):998-1006](#)
10. [Guidelinesfor acute upper gastrointestinal bleeding management. published by the national clinical guideline center at the Royal collage of physicians,Regents Park, London;2012.](#)
11. [Wilkins T, et al .Diagnosis and management of gastrointestinal Bleeding. American family physician; 2012:P 469-476.](#)
12. [Longstreth GF.Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterology. 1995; 90\(2\):206.](#)
13. [Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. Gastroenterology 1988;95\(6\):1569-74.](#)
14. [Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. BMJ 1997;315\(7107\):510-4.](#)
15. [Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee](#)

and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. BMJ 1995;311(6999):222-6.

16. Zimmerman J, Siguencia J, Tsvang E, Beeri R, Arnon R. Predictors of mortality in patients admitted to hospital for acute upper gastrointestinal hemorrhage. Scand J Gastroenterol 1995;30(4):327-31.
17. Lecleire S, Di Fiore F, Merle V, Herve S, Duhamel C, Rudelli A, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study. J Clin Gastroenterol 2005;39(4):321-327.
18. UK comparative audit of upper gastrointestinal bleeding and the use of blood. London: British Society of Gastroenterology; 2007. Available from http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/blood_audit_report_07.pdf: [Accessed. 19 August 2008].
19. Klebl FH, Bregenzer N, Schofer L, Tamme W, Langgartner J, Scholmerich J, et al. Comparison of inpatient and outpatient upper gastrointestinal haemorrhage. Int J Colorectal Dis 2005;20(4):368-75.
20. Cameron EA, Pratap JN, Sims TJ, Inman S, Boyd D, Ward M, et al. Three-year prospective validation of a pre-endoscopic risk stratification in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14(5):497-501.
21. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis G. A prospective characterization of upper gastrointestinal hemorrhage presenting with hematochezia. Am J Gastroenterol 1997;92(2):231-5.
22. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. Lancet. Vol. 2000;356(9238):1318-21.
23. Wilcox CM, Clark WS. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with outcome in upper and lower gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci 1997;42(5):985-9.
24. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, Gatopoulou AG, Kartalis GN, Nikolopoulou VN. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. World J Gastroenterol 2005;11(9):1365-8.
25. Cuellar RE, Gavalier JS, Alexander JA, Brouillette DE, Chien MC, Yoo YK, et al. Gastrointestinal tract hemorrhage. The value of a nasogastric aspirate. Arch Intern Med 1990;150(7):1381-4.
26. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper- GI bleeding. Gastrointest Endosc 2004;59(2):172-8.
27. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut 1996;38(3):316-21.
28. Phang TS, Vornik V, Stubbs R. Risk assessment in uppergastrointestinal haemorrhage: implications for resource utilisation. N Z Med J 2000;113(1115):331-3.

29. Sanders DS, Carter MJ, Goodchap RJ, Cross SS, Gleeson DC, Lobo AJ. Prospective validation of the Rockall risk scoring system for upper GI hemorrhage in subgroups of patients with varices and peptic ulcers. Am J Gastroenterol 2002;97(3):630-5.
30. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. Lancet. 2000; 356(9238):1318-1321
31. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. American Journal of Emergency Medicine. 2007; 25(7):774-779
32. Pang SH, Ching JY, Lau JY, Sung JJ, Graham DY, Chan FK. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage. Gastrointestinal Endoscopy. 2010; 71(7):1134-1140
33. Srirajaskanthan R, Conn R, Bulwer C, Irving P. The Glasgow Blatchford scoring system enables accurate risk stratification of patients with upper gastrointestinal haemorrhage. International Journal of Clinical Practice. 2010; 64(7):868-874
34. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. Lancet. 2009; 373(9657):42-47
35. Gralnek IM, Dulai GS. Incremental value of upper endoscopy for triage of patients with acute non-variceal upper-GI hemorrhage. Gastrointestinal Endoscopy. 2004; 60(1):9-14
36. Dicu RN Da, Pop RN Fe, Ionescu Da, Dicu Ti. Comparison of risk scoring systems in predicting clinical outcome at Upper Gastrointestinal bleeding patients in an emergency unit. American Journal of Emergency Medicine 2013; 31: 94–99
37. Church NI, Dallal HJ, Masson J, Mowat NA, Johnston DA, Radin E et al. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective cohort study. Gastrointestinal Endoscopy. 2006; 63(4):606-612
38. Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN, Armstrong D, Gregor JC, Fedorak RN et al. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. World Journal of Gastroenterology. 2006; 12(48):7779-7785
39. Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2007; 22(9):1404-1408
40. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EA, Bartelsman JF, Meulen JH et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. Gut. 1999; 44(3):331-335
41. Camellini L, Merighi A, Pagnini C, Azzolini F, Guazzetti S, Scarcelli A, et al. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Dig Liver Dis. 2004; 36(4):271-7.

42. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1996;347(9009):1138-40.
43. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton P. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006;135(5):634-41.
44. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. London: John Wiley & Sons Ltd.
45. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-56.
46. Jairath V, Hearnshaw S, Brunskill SJ, Doree C, Hopewell S, Hyde C et al. Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(9):CD006613
47. Hearnshaw SA, Logan RF, Palmer KR, Card TR, Travis SP, Murphy MF et al. Outcomes following early red blood cell transfusion in acute upper gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 32(2):215-224
48. Cooper G, Chak A, Connors A, Harper D, GE R. The effectiveness of early endoscopy for upper gastrointestinal hemorrhage. *Med Care* 1998;36(4):462-74.
49. Spiegel BMR, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: Is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161(11):1393-404.
50. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139(10):843-57
51. Lin HJ, Wang K, Perng CL, Chua RT, Lee FY, Lee CH et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1996; 22(4):267-271
52. DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004; 60(1):1-8 and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(11):1263-71.
53. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, Vigil H, Azari R, Melnikoff N et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial (DARE structured abstract). *Gastrointestinal Endoscopy*. 1999; 50(6):755-761
54. Consensus conference: Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *JAMA* 1989;262(10):1369-72.
55. Lau J, Chung S, Leung J, Lo K, Yung M, Li A. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1989;30(6):513-8.

56. Rollhauser C, Fleischer DE. Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14(3):391- 410
57. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJY, Bleau BL, Hye KJ, Eckert G, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129(3):855-62.
58. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;56(1):1-6.
59. Liou TC, Lin SC, Wang HY, Chang WH. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2006;12(18):3108-13.
60. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002;55(6):615-9.
61. Sofia C, Portela F, Gregorio C, Rosa A, Camacho E, Tome L, et al. Endoscopic injection therapy vs. multipolar electrocoagulation vs. laser vs. injection + octreotide vs. injection + omeprazole in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2000;47(35):1332-6.
62. Chung S, Leung J, Sung J, Lo K, Li A. Injection or heat probe for bleeding ulcer. *Gastroenterology* 1991;100(1):33-7.
63. Choudari C, Rajgopal C, Palmer K. Comparison of endoscopic injection therapy versus the heater probe in major peptic ulcer haemorrhage. *Gut* 1992;33(9):1159-61
64. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007;56(10):1364-73.
65. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004;126(2):441-50.
66. Chung SS, Lau JY, Sung JJ, Chan AC, Lai CW, Ng EK et al. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *British Medical Journal*. 1997; 314(7090):1307-1311
67. Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Comparison of adrenaline injection and bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding. *Gut*. 1999; 44(5):715-719
68. Lo C-C, Hsu P-I, Lo G-H, Lin C-K, Chan H-H, Tsai W-L et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers {A figure is presented}. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006; 63(6):767-773
69. Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of hemostasis plus epinephrine injection to

- epinephrine injection alone for bleeding peptic ulcer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004; 60(2):173-179
- 70.Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003;57(1):62-7.
 - 71.Chiu PW, Lam CY, Lee SW, Kwong KH, Lam SH, Lee DT et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut*. 2003; 52(10):1403-1407
 - 72.Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, Yung MY, Wong SKH, Wu JCY, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343(5):310-6.
 - 73.Lau JY , Sung JJ , Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al.Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340(10):751-6.
 - 74.Rima A, Oliva VLMD, Therasse EMD, Perreault PMD, Bui BTMD,Dufresne M-PMD, et al. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(2):195-200
 - 75.Schenker MP, Duszak R, Jr., Soulen MC, Smith KP, Baum RA, Cope C, et al. Upper gastrointestinal hemorrhage and transcatheter embolotherapy: clinical and technical factors impacting success and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(11):1263-71.
 - 76.Defreyne L, Vanlangenhove P, De Vos M, Pattyn P, Van Maele G, Decruyenaere J, et al. Embolization as a first approach with endoscopically unmanageable acute nonvariceal gastrointestinal hemorrhage. *Radiology* 2001;218(3):739-48.
 - 77.Lee CW, Liu KL, Wang HP, Chen SJ, Tsang YM, Liu HM.Transcatheter arterial embolization of acute upper gastrointestinal tract bleeding with N-butyl-2-cyanoacrylate. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(2):209-16.
 - 78.Ripoll C, Banares R, Beceiro I, Menchen P, Catalina MV,Echenagusia A, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(5):447-50.
 - 79.Vogten JM, Overtoom TT, Lely RJ, Quispel R, de Vries JP. Superselective coil embolization of arterial esophagealhemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2007 18(6):771-3.
 - 80.Beattie GC, MacDonald A, Powell JJ , Redhead D, Siriwardena AK.Angiographic embolization for major haemorrhage after upper gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2000;87(3):362-73.
 - 81.de Perrot M, Berney T, Bühler L, Delgadillo X, Mentha G, Morel P. Management of bleeding pseudoaneurysms in patients with pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86(1):29-32.

82. Nicholson T, Travis S, Ettles D, Dyet J, Sedman P, Wedgewood K, et al. Hepatic artery angiography and embolization for hemobilia following laparoscopic cholecystectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22(1):20-4.
83. Eriksson LG, Ljungdahl M, Sundbom M, Nyman R. Transcatheter arterial embolization versus surgery in the treatment of upper gastrointestinal bleeding after therapeutic endoscopy failure. *Journal of Vascular Interventional Radiology*. 2008; 19(10):1413-1418
84. Defreyne L, De S, I, Decruyenaere J, Van MG, Ceelen W, De LD et al. Therapeutic decision-making in endoscopically unmanageable nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2008; 31(5):897-905
85. Green FW, Jr., Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74(1):38-43.
86. 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(3):286-96.
87. Lau JY, Leung WK, Wu JC, Chan FK, Wong VW, Chiu PW, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007;356(16):1631-40.
88. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, Howden CW, Moayyedi P, Forman D. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. London: John Wiley & Sons Ltd.
89. Hawkey GM, Cole AT, McIntyre AS, Long RG, Hawkey CJ. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points. *Gut*. 2001; 49(3):372-379
90. Connolly M, Bhatt A, Wechowski J, Colle I. An economic evaluation of vasoactive agents used to treat acute bleeding oesophageal varices in Belgium. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2008; 71(2):230-236
91. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336(15):1054-1058
92. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 21(4):716-721.
93. Mostaghni AA, Hashemi ST, Heydari ST. Comparison of oral and intravenous proton pump inhibitor on patients with high risk bleeding peptic ulcers: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2011; 13(7):458-463
94. Hsu P-I, Lo G-H, Lo C-C, Lin C-K, Chan H-H, Wu C-J et al. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for prevention of rebleeding after endoscopic

- hemostasis of bleeding peptic ulcers. *World Journal of Gastroenterology*. 2004; 10(24):3666-3669
95. Lin HJ, Lo WC, Lee FY, Perng CL, Tseng GY. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Archives of Internal Medicine*. 1998; 158(1):54-58
 96. Lin H-J, Lo W-C, Cheng Y-C, Perng C-L. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: A prospective randomized comparative trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(3):500-505
 97. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory noneradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005. London: John Wiley & Sons Ltd.
 98. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H₂ antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997;127(12):1062-71.
 99. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2006. London: John Wiley & Sons Ltd.
 100. Liu CC, Lee CL, Chan CC, Tu TC, Liao CC, Wu CH, et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163(17):2020-4.
 101. Schilling D, Demel A, Nusse T, Weidmann E, Riemann JF. *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(5):393-96.
 102. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4):848-63.
 103. Udd M, Miettinen P, Palmu A, Julkunen R. Effect of short-term treatment with regular or high doses of omeprazole on the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(6):588-93.
 104. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13Curea Breath Test during Hospitalization for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Peptic Ulcer Bleeding *Helicobacter* 2007;12(3):231-7.
 105. Guell M, Artigau E, Esteve V, Sanchez-Delgado J, Junquera F, Calvet X. Usefulness of a delayed test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(1):53-9.

106. Gisbert J, Pajares J. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scand J Gastroenterol* 2003;38(1):2-9.
107. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2093-9.
108. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344(13):967-73.
109. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347(26):2104-10.
110. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127(4):1038-43.
111. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005;118(11):1271-8.
112. Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, Wu JCY, Ching JY L, Hung LCT, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369(9573):1621-6.
113. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4):701-10.
114. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001;3(2):98-101.
115. Weil Jo, Colin-Jones Du, Langman Mi, Lawson Da. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. 1995;310:827-829.
116. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. [Summary for patients in *Ann Intern Med*. 2010 Jan 5;152(1):I-20; PMID: 19949137]. *Annals of Internal Medicine*. 2010; 152(1):1-9.
117. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):860-5.
118. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352(3):238-44.

119. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153(14):1665-70.
120. Burgess P, Larson GM, Davidson P, Brown J, Metz CA. Effect of ranitidine on intragastric pH and stress-related upper gastrointestinal bleeding in patients with severe head injury. *Digestive Diseases and Sciences*. 1995; 40(3):645-650
121. Halloran LG, Zfass AM, Gayle WE, Wheeler CB, Miller JD. Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury: a controlled trial of cimetidine prophylaxis. *American Journal of Surgery*. 1980; 139(1):44-48
122. Martin LF, Booth FV, Karlstadt RG, Silverstein JH, Jacobs DM, Hampsey J et al. Continuous intravenous cimetidine decreases stress-related upper gastrointestinal hemorrhage without promoting pneumonia. *Critical Care Medicine*. 1993; 21(1):19-30
123. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, Touchette M, Zarowitz BJ, Hadzijahic N et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study. *Annals of Internal Medicine*. 1994; 121(8):568-575
124. Groll A, Simon JB, Wigle RD, Taguchi K, Todd RJ, Depew WT. Cimetidine prophylaxis for gastrointestinal bleeding in an intensive care unit. *Gut*. 1986; 27(2):135-140
125. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Hepato-Gastroenterology*. 2004; 51(57):757-761
126. Misra UK, Kalita J, Pandey S, Mandal SK, Srivastava M. A randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfate in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005; 239(1):5-10
127. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, Hata JS, Frank WO et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2005; 33(4):760-765
128. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Digestive Diseases and Sciences*. 1997; 42(6):1255-1259
129. Eddleston JM, Vohra A, Scott P, Tooth JA, Pearson R, Mc Cloy Mortaon AK, Dorran BH. A comparison of the frequency of stressintensive care unit patients. *Crit Care Med* 1991;19:1491– 6.
130. Krige JEJ, Kotze UK, Bornman PC, Shaw JM, Klipin M. Variceal recurrence, rebleeding, and survival after endoscopic injection sclerotherapy in 287 alcoholic cirrhotic patients with bleeding esophageal varices. *Ann Surg* 2006;244(5):764-70.
131. Thomopoulos K, Theocharis G, Mimidis K, Lampropoulou-Karatza C, Alexandridis E, Nikolopoulou V. Improved survival of patients presenting with acute variceal

- bleeding. Prognostic indicators of short- and long-term mortality. *Dig Liver Dis* 2006;38(12):899-904.
132. Stokkeland K, Brandt L, Ekbom A, Hultcrantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 2006;43(3):500-5.
 133. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123(4):280-7.
 134. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997;25(5):1101-4.
 135. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gomez C, Lopez-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45(4):560-7.
 136. D'Amico G, Pagliaro LLP, Pietrosi GGP, Tarantino IIT. Emergency sclerotherapy versus medical interventions for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. London: John Wiley & Sons.
 137. Chen WC, Lo GH, Tsai WL, Hsu PI, Lin CK, Lai KH. Emergency endoscopic variceal ligation versus somatostatin for acute esophageal variceal bleeding. *J Chin Med Assoc* 2006;69(2):60-7.
 138. Baroncini D, Milandri GL, Borioni D, Piemontese A, Cennamo V, Billi P et al. A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy*. 1997; 29(4):235-240
 139. Bhuiyan MMR, Rahman MM, Kibria MG, Hasan M. Comparative study of endoscopic band ligation and sclerotherapy for treatment of oesophageal varices in cirrhotic patients. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*. 2007; 33(1):31-39
 140. Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ, Hayllar K, Harrison PM, Williams R et al. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet*. 1993; 342(8868):391-394
 141. Laine L, El-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Annals of Internal Medicine*. 1993; 119(1):1-7
 142. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *New England Journal of Medicine*. 1992; 326(23):1527-1532
 143. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001;33(5):1060-4.
 144. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006;43(4):690-7.

145. Przemioslo R, McNair A, Williams R. Thrombin is effective in arresting bleeding from gastric variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 1999;44(4):778-81.
146. Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel D, Davies MH, Millson CE. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98(12):2688-93.
147. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005. London: John Wiley & Sons Ltd.
148. Gotzsche PC, Hrobjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. London: John Wiley & Sons.
149. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346(8979):865-8.
150. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350(9090):1495-9.
151. Gotzsche PC, Gjørup I, Bonnen H, Brahe NE, Becker U, Burcharth F. Somatostatin v placebo in bleeding oesophageal varices: randomized trial and meta-analysis. *BMJ* 1995;310(6993):1495-8.
152. Cales P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbodec N, et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2001;344(1):23-8.
153. Freeman JG, Cobden I, Record CO. Placebo-controlled trial of terlipressin (glypressin) in the management of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1989;11(1):58-60.
154. Walker S, Stiehl A, Raedsch R, Kommerell B. Terlipressin in bleeding esophageal varices: a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1986;6(1):112-5.
155. Freeman JG, Cobden I, Lishman AH, Record CO. Controlled trial of terlipressin ('Glypressin') versus vasopressin in the early treatment of oesophageal varices. *Lancet* 1982;2(8289):66-8.
156. Chiu KW, Sheen IS, Liaw YF. A controlled study of glypressin versus vasopressin in the control of bleeding from oesophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5(5):549-53.
157. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(3):922-38.
158. Silvain C, Carpentier S, Sautereau D, Czernichow B, Metreau JM, Fort E, et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs. octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 1993;18(1):61-5.

159. Pedretti G, Elia G, Calzetti C, Magnani G, Fiaccadori F. Octreotide versus terlipressin in acute variceal hemorrhage in liver cirrhosis. Emergency control and prevention of early rebleeding. *Clin Investig* 1994;72(9):653-9.
160. Valenzuela JE, Schubert T, Fogel MR, Strong RM, Levine J, Mills PR, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of somatostatin in the management of acute hemorrhage from esophageal varices. *Hepatology* 1989;10(6):958-61.
161. Moitinho E, Planas R, Banares R, Albillos A, Ruiz-del-Arbol L, Galvez C, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001;35(6):712-8.
162. Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruizdel-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a metaanalysis. *Hepatology* 2002;35(3):609-15.
163. Sung JJ, Chung SC, Yung MY, Lai CW, Lau JY, Lee YT, et al. Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 1995;346(8991-8992):1666-9.
164. Freitas DS, Sofia C, Pontes JM, Gregório C, Cabral JP, Andrade P, et al. Octreotide in acute bleeding esophageal varices: a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2000;47(35):1310-4.
165. Farooqi JI, Farooqi RJ, Haq N, Siddiq Ur R, Mahmood S. Treatment and outcome of variceal bleeding - A comparison of two methods. *J Coll Physicians Surg Pak* 2000;10(4):131-3.
166. Shah HA, Mumtaz K, Jafri W, Abid S, Hamid S, Ahmad A, et al. Sclerotherapy plus octreotide versus sclerotherapy alone in the management of gastro-oesophageal variceal hemorrhage. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005;17(1):10-4.
167. Morales GF, Pereira Lima JC, Hornos AP, Marques DL, Costa CSD, Pereira Lima L, et al. Octreotide for esophageal variceal bleeding treated with endoscopic sclerotherapy: A randomized, placebocontrolled trial. *Hepatogastroenterology* 2007;54(73):195-200.
168. Palazon JM, Such J, Sanchez-Paya J, Company L, de Madaria E, Sempere L, et al. A comparison of two different dosages of somatostatin combined with sclerotherapy for the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98(4):249-54.
169. Soderlund C, Magnusson I, Torngren S, Lundell L. Terlipressin (triglycyl-lysine vasopressin) controls acute bleeding oesophageal varices. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(6):622-30.
170. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005. London: John Wiley & Sons Ltd.
171. Fernandez J, del Arbol LR, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs Ceftriaxone in the Prophylaxis of Infections in Patients With Advanced Cirrhosis and Hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131(4):1049-56.

172. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 2004; 39(3):746-753
173. Jun CH, Park CH, Lee WS, Joo YE, Kim HS, Choi SK et al. Antibiotic prophylaxis using third generation cephalosporins can reduce the risk of early rebleeding in the first acute gastroesophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized study. *Journal of Korean Medical Sciences*. 2006; 21(5):883-890
174. McKee RF, Garden OJ, Anderson JR, Carter DC. A comparison of SMS 201-995 and oesophageal tamponade in the control of acute variceal haemorrhage. *HPB Surg* 1992;6(1):7-17.
175. Teres J, Planas R, Panes J, Salmeron JM, Mas A, Bosch J, et al. Vasopressin/nitroglycerin infusion vs. esophageal tamponade in the treatment of acute variceal bleeding: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1990;11(6):964-8.
176. Fort E, Sautereau D, Silvain C, Ingrand P, Pillegand B, Beauchant M. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1990;11(4):678-81.
177. Garcia-Compean D, Blanc P, Bories JM, Michel J, Desprez D, Pageaux GP, et al. Treatment of active gastroesophageal variceal bleeding with terlipressin or hemostatic balloon in patients with cirrhosis. A randomized controlled trial. *Arch Med Res* 1997;28(2):241-5.
178. Lo GH, Lai KH, Ng WW, Tam TN, Lee SD, Tsai YT, et al. Injection sclerotherapy preceded by esophageal tamponade versus immediate sclerotherapy in arresting active variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1992;38(4):421-4.
179. Panes J, Teres J, Bosch J, Rodes J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci* 1988;33(4):454-9.
180. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. London: British Society for Gastroenterology; 2000. Available from http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/vari_hae.pdf: [Accessed. 19 August 2008. 2008.]
181. Jalan R, John T, Redhead D, Garden O, Simpson K, Finlayson N, et al. A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transaction in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995;90(11):1932-7.
182. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensate cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31 (5):468-75.
183. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80(4):800-980.
184. Cheng JW, Zhu L, Gu MJ, Song ZM. Meta analysis of propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2003;9(8):1836-9.

185. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002;123(3):728-34.
186. Romero G, Kravetz D, Argonz J, Vulcano C, Suarez A, Fassio E, et al. Comparative study between nadolol and 5-isosorbide mononitrate vs. endoscopic band ligation plus sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: A randomized controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Vol.2006;24(4):601-11.
187. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22(1):332-54.
188. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BMR, Suttrop MJ, Edelstein MA, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005;50(2):399-406.
189. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000;32(3):461-5.
190. de la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005;41(3):572-8.
191. Evrard S, Dumonceau JM, Delhaye M, Golstein P, Deviere J, Le Moine O. Endoscopic histoacryl obliteration vs. propranolol in the prevention of esophagogastric variceal rebleeding: a randomized trial. *Endoscopy* 2003;35(9):729-35.
192. Khan S, Tudur SC, Williamson P, Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. London: John Wiley & Sons Ltd.
193. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkens LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006;130(6):1643-51.
194. Escorsell A, Bañares R, García-Pagán JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;35(2):385-92.
195. Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007;39(8):679-85.

پیوست شماره ۱

کلید ارزیابی شواهد و درجه توصیه ها

سطوح شواهد^{۳۴}

۱++ متاآنالیز با کیفیت بالا، مرور نظام مند، مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT)، RCT ها با خطای بسیار

ناچیز

۱+ متاآنالیز خوب طراحی شده، مرور نظام مند، مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT)، RCT ها با خطای

اندک

۱- متاآنالیزها، مرور نظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT)، RCT ها با احتمال خطای بالا

۲++ مرور نظام مند با کیفیت بالا از مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت، مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت با

کیفیت بالا و با احتمال بسیار ناچیز خطا و مخدوش شدگی و احتمال زیاد اینکه رابطه علیتی است.

۲+ مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت خوب طراحی شده با احتمال کم خطا و مخدوش شدگی و احتمال

متوسط اینکه رابطه علیتی است.

۲- مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت با احتمال زیاد خطا و مخدوش شدگی و خطر بارزی که رابطه علیتی

نیست.

۳ مطالعات غیر تحلیلی مثل گزارش موارد و گزارش موردی

۴ نظر متخصصین

درجه توصیه ها^{۳۵}

مربوط به قدرت شواهد مطالعاتی که توصیه براساس آنها می باشد، است و نشانگر اهمیت بالینی توصیه نمی باشد.

^{۳۴} Level of Evidence

^{۳۵} Grade of Recommendation

A - حداقل شامل یک متا آنالیز ، مرور نظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی و یا RCT در سطح ۱++ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و یا مجموعه ای از شواهد شامل مطالعات سطح ۱+ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و در کل نشانگر نتایج مشابه باشند .

B - مجموعه ای از شواهد شامل مطالعات سطح ۲++ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و در کل نشانگر نتایج مشابه باشند و یا منتج از مطالعات سطح ۱+ یا ۱++ باشد.

C - مجموعه ای از شواهد شامل مطالعات سطح ۲+ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و در کل نشانگر نتایج مشابه باشند و یا منتج از مطالعات سطح ۲++ باشد.

D - شواهد سطح ۳ یا ۴ و یا منتج از مطالعات سطح ۲+ باشد.