

Современная фармакотерапия язвенного гастродуоденального кровотечения

С.Г. Шаповальянц, доктор медицинских наук, профессор, заведующий НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития, г. Москва

А.И. Михалев, доктор медицинских наук, профессор, НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития, г. Москва

И.В. Бабкова, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития, г. Москва

Для определения эффективности лечения язвенных кровотечений при высоком риске рецидива после эндоскопического гемостаза применяли интенсивную терапию, включающую антисекреторные препараты: омепразол (лосек), пантопризол (санпраз) и рабепразол (рабелок).

Исследование включало 65 больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Активное кровотечение (Forrest Ia, Ib) было у 15 больных, эффективно остановлено эндогемостазом. У остальных 50 больных с остановившимся кровотечением к моменту обследования, но сохраняющимся высоким риском его возобновления, был проведен превентивный эндоскопический гемостаз.

Парентеральное введение ИПП в максимальных дозах проводили в течение 3 суток сразу после эндоскопического воздействия на язву до исчезновения признаков высокого риска рецидива кровотечения. Контролировали кислотопродукцию с помощью трехсуточного мониторинга внутрижелудочного pH. Динамическая эндоскопия на 2, 4, 7, 14 день была выполнена у всех 65 больных, из них 10 пациентов нуждались в дополнительном эндоскопическом гемостазе и продолжении парентерального введения рабелока у 6, и санпраза у 4 больных. У 84% пациентов отсутствовали признаки высокого риска кровотечения уже на 4 день от начала лечения. За относительно короткий 2-недельный период лечения язва уменьшилась на 50%. Рецидив кровотечения отмечен только в двух случаях в группе, получавшей санпраз, больные были оперированы.

Ключевые слова: язвенное гастродуоденальное кровотечение; эндоскопический гемостаз; омепразол (лосек), пантопризол (санпраз), рабепразол (рабелок),) для парентерального введения.

Ulcer gastroduodenal bleedings. Current pharmacotherapy

S. G. Shapovalyants, A. I. Mikhalev, I. V. Babkova

Scientific and educational center «Abdominal surgery and endoscopy», State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU) City clinical hospital № 31, Moscow, Russian Federation

Shapovalyants Sergey G. MD, PhD, professor, chief of Scientific and educational center «Abdominal surgery and endoscopy», State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU). City clinical hospital № 31, Moscow, Lobachevsky street, 42

Mikhalev Alexander I – MD, PhD, professor, Scientific and educational center «Abdominal surgery and endoscopy», State educational government-financed institution of higher professional education City clinical hospital № 31, Moscow, Lobachevsky street, 42

Babkova Inna V – MD, leading research associate Scientific and educational center «Abdominal surgery and endoscopy», State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU). City clinical hospital № 31, Moscow, Lobachevsky street, 42. Contact information: innababkova1@mail.ru

Annotation. To determine the treatment effectiveness of ulcer gastroduodenal bleedings with high risk of rebleeding after endoscopic hemostasis the intensive therapy was employed, including antisecretory medication (PPI – Proton Pump Inhibitors) : Omeprazol (Losek), Pantoprazol (Sanpraz) and Rabeprazol (Rabelok).

The research included 65 patients with ulcer gastroduodenal bleedings. Active bleeding of 15 patients (Forrest Ia, Ib) was effectively stopped with endoscopic hemostasis. By the time of examination the bleeding of the rest 50 patients has stopped, but the risk of rebleeding was still high, the preventive endoscopic hemostasis was conducted. The maximum doze of parenteral injection of PPI was used during 3 days till the disappearance of rebleeding high risk indication. The control under acidproduction was conducted with the help of 3-days monitoring of endogastric pH. On the 2nd, 4th, 7th and 14th day the dynamic endoscopy was made for all 65 patients. 10 of them were in need of additional endoscopic hemostasis and continuing parenteral injection of Rabelok for 6 patients and Sanpraz for 4 patients. 84% of patients have no symptoms of rebleeding high risk on the 4th day of treatment. The size of ulcer grew down on 50% after quite short period of treatment – 2 weeks. Bleeding relapse was determined in group in 2 cases, both patients were operated.

Важно отметить, что в наши дни абдоминальный хирург, оперирующий больных язвенной болезнью (ЯБ), осложненной кровотечением, как и терапевт-гастроэнтеролог, должны глубоко разбираться в этиологии, патогенезе заболевания и в терапевтических

подходах к лечению. Решающие шаги для разработки действенного консервативного лечения были сделаны в последнюю четверть 20-го века, когда произошло уточнение механизмов кислотной продукции, разработаны новые классы препаратов, определена значимость *H. pylori*.

Хорошо известно, что экстренные операции при язвенных гастродуоденальных кровотечениях (ЯГДК) приносят плохие результаты. При возникновении рецидива кровотечения частота неблагоприятных исходов лечения резко возрастает, общая летальность достигает 15%, а послеоперационная летальность – 40% и более (1–6). Особенно это касается пациентов с повышенным операционно-анестезиологическим риском. На основании коллективного опыта известно, что ЯГДК до 80% случаев останавливаются самостоятельно, а эффективность современной эндоскопической остановки при продолжающемся кровотечении составляет 95–97% (7–13). В исследованиях, проведенных в последние годы, показано, что исходы лечения улучшаются при сочетании эндоскопических и медикаментозных методов лечения (10–13). Целью фармакологического лечения является создание оптимальных условий для гемостаза и заживления язвы, что позволило бы перенести время хирургического вмешательства на этап плановой хирургии, а у ряда больных – избежать его. Тенденция к такому подходу наметилась в крупных хирургических центрах нашей страны. По данным Ермолова А.С. (14) в стационарах Москвы оперативная активность при язвенных кровотечениях в течение 15 лет (1993–2007 гг.) постепенно снизилась с 33,7% до 16,3%. Послеоперационная летальность за 15 лет значительно не изменялась и в разные годы колебалась от 11% до 19%. Основным достижением считается снижение общей летальности с 12,8% до 6%. Предсказать дальнейшее течение ЯБ у конкретного больного после перенесенного язвенного кровотечения весьма непросто. Еще совсем недавно, к примеру, в монографии Майстренко Н.А. и Мовчан К.Н., 2000 г. (15) после неоперативной остановки кровотечения и выписки из стационара через 3 года язвенная болезнь осложнилась: у 72% кровотечением, у 16% перфорацией, а у 12% пилородуоденальным стенозом. В этой связи велика роль терапевтов-гастроэнтерологов, которые продолжают амбулаторное ведение больных после ранее перенесенного кровотечения с позиций современных подходов к лечению ЯБ.

Какова роль современных антисекреторных препаратов в лечении ЯГДК? Обратимся к клинической патофизиологии язвенных кровотечений, представленной рядом работ (16–18). Очевидно, что кровотечение наступает тогда, когда процесс изъязвления захватывает кровеносный сосуд. Причиной повреждения сосуда является дигестивное действие соляной кислоты и пепсина. Одной из причин в прекращении кровотечения является тромбоцитарный тромб. После повреждения сосуда в язве, тромбоциты прикрепляются к коллагену базальной мембраны в области разрушенного эндотелия и при участии многообразных факторов формируют тромбоцитарный тромб, который может сам по себе обеспечить гемостаз на несколько часов, но затем разрушается, если не укрепляется фибрином. Протромбиновое время, которое отражает активность тканевой тромбопластин-индуцируемой свертываю-

щей системы, и активированное частичное тромбопластиновое время, отражающее активность контактно-индуцируемой свертывающей системы, при снижении внутрижелудочного pH с 7,4 до 6,5 увеличиваются на 50%. Снижение pH прогрессивно увеличивает время формирования тромба. Данные исследований *in vitro* показывают, что снижение pH нарушает агрегацию тромбоцитов в присутствии коллагена, адреналина и АДФ. Кроме того, желудочный сок значительно ускоряет фибринолиз. В первую очередь это связано с воздействием пепсина (максимальная его активность при pH 1,6). При повышении pH до 4,0 пепсин находится в неактивной форме. Таким образом, повышение pH свыше 4,0 почти полностью устраняет лизис тромба. Важнейшим компонентом защиты слизистой оболочки от разрушения является слизисто-бикарбонатный барьер. Слизь покрывает образовавшийся тромб, предотвращая его контакт с кислотой и пепсином. Пепсин обладает муколитическим свойством при pH от 1,0 до 5,0; при повышении pH более 6,0, муколитическая активность пепсина практически отсутствует. Суммируя вышеизложенное, желудочный сок не только нарушает формирование тромба, но и ускоряет его разрушение. Кислота играет ключевую роль в разрушении тромба. Для предотвращения рецидива кровотечения с теоретической точки зрения необходимо поддержание pH в желудке 6,0 и выше.

В последние годы для лечения ЯГДК, главным образом, при высоком риске рецидива применяют интенсивную терапию парентеральным введением максимальных доз ингибиторов протонной помпы (ИПП). Одной из сторон механизма действия ИПП является то, что их действие начинается сразу в процессе всасывания в париетальную клетку (так называемый механизм ковалентного действия), за короткий срок снижается кислотопродукция, что особенно важно при остром кровотечении. В начале 2000 г. впервые в нашей стране в клинической практике появилась парентеральная форма омепразола фирмы Astra Zeneca. На сегодняшний день используются 4 поколения ИПП (PPI – Proton Pump Inhibitors) в парентеральной форме: омепразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол.

В настоящей работе представлены результаты сравнительной оценки применения ИПП трех разных поколений при ЯГДК. Первое исследование по применению ИПП для внутривенного введения базировалось на 10 больных, которым применили омепразол (лосек). Накопленный положительный опыт позволил в дальнейшем на протяжении 10 лет успешно использовать данный препарат.

В 2011 году было проведено второе исследование с другой формой ИПП – пантопразолом (санпраз) на 30 больных. И, наконец, в 2013 год был внедрен рабепразол (рабелок). Исследуемая группа с этим препаратом составила 25 больных. Таким образом, в сравнительное исследование были включены 65 пациентов с ЯГДК. Все данные больные были обследованы и пролечены по единому плану.

Методы обследования

Определение лечебной тактики было сформулировано следующим образом: учитывая компенсированность функций основных систем организма, несмотря на перенесенную кровопотерю, больному предполагалось проведение неоперативного гемостаза, включающего в себя активную динамическую эндоскопию, антисекреторную терапию с использованием ИПП и антихеликобактерную терапию. В случае рецидива кровотечения больному было показано экстренное оперативное вмешательство.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: больные с клинической картиной гастродуоденального кровотечения при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, сочетанной форме язвенной болезни, рецидивной пептической язве после ранее выполненных операций на желудке; мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет; наличие при экстренном эндоскопическом исследовании признаков продолжающегося (по классификации Forrest Ia, Ib) или недавно перенесенного кровотечения из язвы с видимым тромбированным сосудом, фиксированным тромбом-сгустком (Forrest IIa, IIb) ; больные с высоким риском рецидива кровотечения по клинко-лабораторным данным, у которых функции основных систем организма находятся в состоянии компенсации, несмотря на кровопотерю.

Методы антисекреторной терапии

Антисекреторная терапия с использованием омепразола (лосек) подразумевала непосредственно после завершения экстренного эндоскопического вмешательства и перевода больного в реанимационное отделение болюсную (в течение 20–30 минут) внутривенную инфузию 40 мг лосека, растворённого в 100 мл физиологического раствора с помощью инфузомата. По окончании болюсной инфузии проводили непрерывное, в течение суток, в/венное капельное введение 160 мг лосека, растворённого в физиологическом растворе. В последующем, ежедневно, проводили постоянное круглосуточное введение 160 мг препарата внутривенно капельно до момента исчезновения высокого риска рецидива кровотечения (как правило, в течение 3–4 суток, но не менее 3-х). В дальнейшем, после исчезновения угрозы повторения кровотечения, осуществляли переход на пероральный приём лосека дозировкой 20 мг дважды в сутки.

Применение пантопразола (санпраз) проводили по аналогичной схеме омепразола (лосек).

Рабепрозол (рабелок) начинали вводить после эндогемостаза в дозировке 20 мг, разведенного в 5 мл физраствора внутривенно в течение 5 минут. В дальнейшем по той же методике повторяли введение препарата кратно каждые 6 часов. Таким образом, суточная доза рабелока составляла 80 мг до исчезновения эндоскопических критериев высокого риска рецидива кровотечения в течение 3 суток. В дальнейшем переходили на однократное внутривенное введение 20 мг рабелока в сутки.

Антихеликобактерную терапию (кларитромицин 500 мг х 2 раза в сутки; амоксициллин 1000 мг х 2 раза в сутки) начинали после завершения первого эндоскопического исследования и продолжали в течение 7 суток.

Эндоскопия

Выбор отдельных методов эндоскопического гемостаза или комбинация их для каждого конкретного больного осуществлялся в соответствии с характеристиками источника кровотечения и особенностями самого метода. При массивном продолжающемся кровотечении (Forrest Ia), когда прицельное воздействие на кровоточащий сосуд было невозможно, независимо от локализации язвы, в первую очередь, использовали инъекционный метод (обкалывание язвы спиртновокаиновой смесью или раствором адреналина). При продолжающемся кровотечении из видимого сосуда (Forrest Ib) гемостаз начинали с инъекционного метода, а затем выполняли аргоно-плазменную коагуляцию (АПК) или клипирование. При остановившемся на момент осмотра кровотечении при наличии в дне язвы тромбированного сосуда (Forrest IIa) или тромба-сгустка (Forrest IIb) паравазально применяли инъекционный метод в комбинации с бесконтактным методом – АПК.

В последующем для контроля эффективности эндоскопического гемостаза и антисекреторной терапии больным проводили цикл динамических ЭГДС на 2, 4, 7, 14 сутки. Во время контрольных эндоскопий оценивали состояние и размеры язвенного дефекта. При наличии сосудов в дне язвы проводили дополнительную эндоскопическую их обработку, как правило, с использованием первоначально примененного метода гемостаза. Данная схема повторных эндоскопических осмотров была осуществлена у всех больных.

72-часовое мониторирование внутрижелудочного pH начиналось тотчас после окончания лечебного эндоскопического вмешательства. С этой целью в верхние отделы пищеварительного тракта через носовой ход устанавливали тонкий хлор-серебряный pH-метрический зонд фирмы «Исток-система». Под эндоскопическим контролем дистальный датчик зонда устанавливали в антральном отделе, средний на уровне тела желудка, проксимальный – в области кардии. Непрерывно в течение 3 суток с помощью регистрирующего устройства «Гастроскан-24» анализу подвергали следующие параметры суточной pH-метрии: среднее, максимальное и минимальное значения pH в различных отделах желудка, тем самым обеспечивая стабильность поддержания безопасного уровня pH.

Результаты исследования

По данным ЭГДС, выполненной у всех 65 больных в течение первых 2-часов от поступления: источником кровотечения у 29 больных послужила язва желуд-

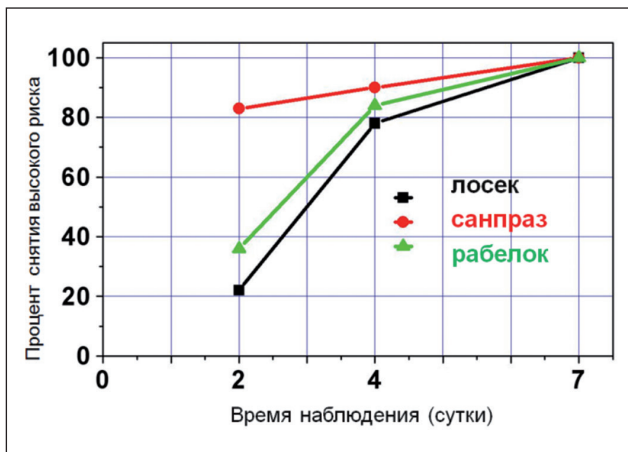


Рис. 1. Процент снятия высокого риска рецидива кровотечения по данным динамической ЭГДС

ка, у 36 больных - язва двенадцатиперстной кишки. Размеры язвы желудка колебались от 4 мм до 80 мм, в среднем составив 17,8 мм. Глубина язвенного поражения была от 1 мм до 7 мм, в среднем 3,3 мм. Размеры язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки ДПК колебались от 6 мм до 30 мм, в среднем составив 13,9 мм, глубина язв – от 2 мм до 6 мм, в среднем 4,1 мм.

Неотложные эндоскопические гемостатические мероприятия при поступлении были выполнены у всех 65 пациентов. Продолжающееся активное кровотечение из крупных сосудов в дне язвы (Forrest Ia) наблюдали у 10 больных. Гемостаз был эффективно осуществлен комбинированным способом (введением раствора адреналина и аргоно-плазменной коагуляцией). Подтекание крови из-под ступка, прикрывающего дно язвы (Forrest I в) выявили у 5 пациентов, также успешно остановлено комбинированным эндогемостазом.

У остальных больных на момент поступления в стационар продолжающегося кровотечения не было, но сохранялся высокий риск его возобновления, в связи с чем проводился профилактический эндогемостаз. Тромбированные сосуды (от 1 до 2,5 мм) в дне язвы (Forrest II а) были обнаружены у 36 пациентов. Профилактику рецидива кровотечения при этом проводили как, правило, комбинированным способом. Фиксированный тромб-струп в язве (Forrest II в) был обнаружен у 14 больных, на который воздействовали АПК.

Динамическую ЭГДС по протоколу нашего исследования провели всем 65 больным. В ходе динамических ЭГДС дополнительные эндоскопические вмешательства на 2 и 4 сутки потребовались 10 больным, несмотря на отсутствие эндоскопических признаков продолжающегося кровотечения: в группе «санпраз» – 6 больным, в группе «рабелок» – 4. Во всех этих случаях показанием для повторного эндогемостаза служили сохраняющиеся тромбированные сосуды в дне язвы.

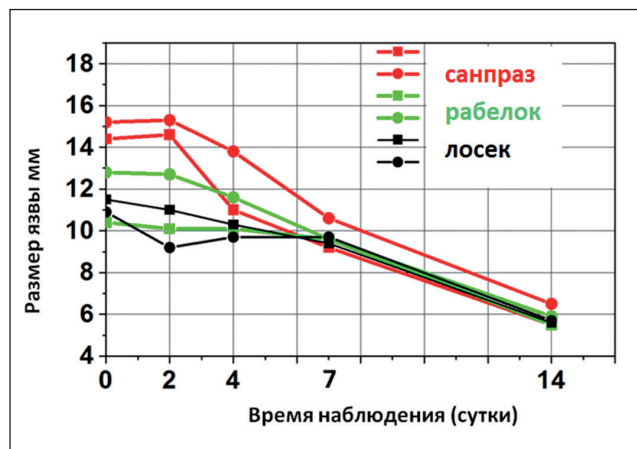


Рис. 2. Динамика изменений средних размеров язвы желудка (круги) и язвы 12-перстной кишки (квадраты) в зависимости от сроков лечения в трех анализируемых группах по данным динамической ЭГДС.

Были проанализированы сроки ликвидации эндоскопических признаков угрозы кровотечения в исследуемых группах больных (Рис. 1). При этом, следует отметить, что в группе «санпраз» уже ко вторым суткам от начала лечения у большинства больных (более 80%) был снят высокий риск рецидива кровотечения, в группах лосек и рабелок аналогичные данные получены только на 4 сутки.

В 7 случаях (1 больной в группе «лосек», 2 - в группе «рабелок» и 4 больных – в группе «санпраз») эндоскопическая угроза повторного кровотечения сохранялась до 7 суток. Всем этим больным проведено дополнительное 3-суточное введение препаратов в максимальных дозах в условиях реанимационного отделения.

Заживление язв оценивали по темпам уменьшения их размеров (Рис. 2). К третьим суткам язвенный дефект, как правило, покрывался пленкой фибрина (Рис. 3). Отсутствовали видимые сосуды.

У большинства больных к 14 суткам лечения было отчетливое уменьшение размеров язвенного дефекта, в среднем более чем вдвое. У 12 больных за две недели отметили полное рубцевание язв.

По темпам заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки существенных различий в зависимости от применяемого препарата в трех группах больных не отмечено.

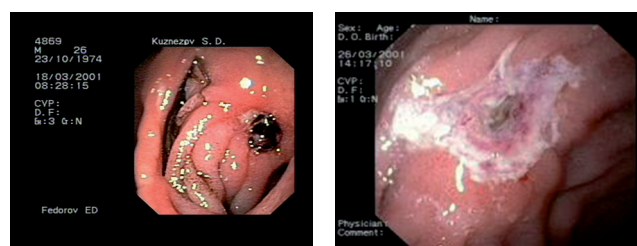


Рис. 3. Динамика изменений язвенного дефекта при лечении в/венным ингибитором протонного насоса (Рабелок). Слева – язвенный дефект стенки желудка с формированием тромба – ступка. Справа – тот же язвенный дефект через 3 суток после начала лечения.

Анализ данных 72-часового мониторинга pH выявил, что в теле желудка среднее значение pH к 3 суткам от начала терапии было достоверно выше в группе «рабелок» ($8,2 \pm 0,26$), чем в группе «лосек» $7,47 \pm 0,21$ и «санпраз» ($6,4 \pm 0,37$). После введения рабелока в максимальной суточной дозе 80 мг в желудке отмечалась стойкая щелочная среда, тогда как в период инфузии лосека и санпраза имели место эпизоды закисления.

В целом после гемостаза и болюсного введения всех видов ИПП кислотопродукция желудка снижалась до безопасного для заживления язвы уровня. Однако, в большей степени подавление желудочной секреции было свойственно рабелоку.

Рецидив кровотечения возник на 6–7 сутки лечения в группе «санпраз» у 2 больных, что потребовало экстренной операции. В последующем благоприятное течение послеоперационного периода.

Выводы

Метод эндоскопического и медикаментозного гемостаза с использованием ИПП :омепразола, рабепразола и пантопразола у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива, позволил в 97% случаев избежать неотложной операции, перенести ее на плановый этап или совсем отказаться от хирургического лечения и проводить противоязвенную терапию под диспансерным наблюдением.

Эффективность терапии язвенной болезни у неоперированных больных, перенесших гастродуоденальные кровотечения с высоким риском рецидива в зависимости от выбранного антисекреторного средства, была различной – в группах больных, получавших омепразол и рабепразол, рецидивов кровотечения не было, при лечении пантопразолом отмечено 2 рецидива.

В целом использование в современных схемах неоперативного способа ведения больных с ЯГДК препаратов лосек, санпраз и рабелок оправдано с позиции антисекреторного эффекта.

Литература

1. Асташов В.Л., Клейн В.Е. Кровотечение из гастродуоденальных язв осложненных стенозом и пенетрацией: хирургическая тактика и результаты лечения. // Сб. тез. Докл. Первый конгресс московских хирургов. -2005. - С. 3-4.
2. Багненко С.Ф., Синеченко Г.И., Вербицкий В.Г., Курыгин А.А. Использование протоколов по организации лечебно-диагностической помощи при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. // Вестник хирургии. -2007. - Т.166, №4. -С. 71-75.
3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Рецидив острых язвенных гастродуоденальных крово-течений. // Хирургия. – 2003. – №7. – С.43-49.
4. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Антисекреторная терапия как составляющая часть гемостаза при острых гастродуоденальных кровотечениях. // Хирургия. -2005. -№8. – С.52-57.
5. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е. Язвенные гастродуоденальные кровотечения в начале 21 века. // Сб. тез докл. Первый конгресс московских хирургов (неотложная и специализированная хирургическая помощь). -2005. – С. 11-12.
6. Луцевич Э.В., Белов И.Н. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии? // Хирургия. -2008. -№ 1. - С.4-7.
7. Панцырев Ю.М. и др. Хирургическое лечение осложненной язвенной болезни. 80 лекций по хирургии. //Под редакцией В.С. Савельева. М.: Триада-Х. -2008. -С.456-468.
8. Lau JYW, Sung JY, Lee KKC, et al. Effect of intraenous omeprazole on recurrent bleed-ing after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. // N Engl J Med. - 2000. -V.343. -P.310–316.
9. Rollhauser C, Fleischer DE. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: an update. // Endoscopy. -1997. –Vol. 29. - P.91-105.
10. Панцырев Ю.М. и др. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т./ под ред. В.С.Савельева, А.И.Кириенко. – М.:ГЭОТАР-Медиа. -2008.-Т.2. - С.317-341.
11. Al-Sabah S., Barkun A., Herba K., et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding.//Source Clinical Gastroenterology & Hepatology. – 2008. – Vol.6, №4. – P.418-425.
12. Andrews CN, Levy A, Fishman M, et al. Intravenous proton pump inhibitors before en-doscopy in bleeding peptic ulcer with high-risk stigmata: a multicentre comparative study.// Can. J. Gastroenterol. -2005. -V.19. - P 667-671.
13. Andriulli A, Annese V, Caruso N, et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcer: a series of meta-analysis.// Am. J. Gastroenterol. -2005. -Vol. 100. -P.207-219.
14. Ермолов А.С., Турко А.П., Андреев В.Г. Неотложная хирургия осложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. // Сб. тез. докл. Всероссийской конференции общих хирургов объединенной спленумом проблемной комиссии РАМН « Неотложная хирургия и инфекция в хирургии» межведомственного научного совета по хирургии. Москва; Ростов-на-Дону. -2008. – С.15-16.
15. Майстренко Н.А., Мовчан К.Н. Хирургическое лечение язвы двенадцатиперстной кишки. – С-П.:Гиппократ, 2000, - 360 С.
16. McCarthy DM. Management of bleeding peptic ulcer: current status of intravenous pro- ton pump inhibitors. // Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology. – 2004. – Vol. 18. - P.7-12.
17. Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. // Gastroenterology. -1978. -№ 74. –P.38–43.
18. Khuroo MS, Farahat KLC, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibi-tors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. // J Gastroenterol Hepatol. - 2005. -V. 20. -P.11–25