

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CÀM MÁU BẰNG KẸP CLIP KẾT HỢP VỚI ESOMEPRAZOLE TĨNH MẠCH NGẮT QUẢNG Ở BỆNH NHÂN LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG CHẢY MÁU

Trần Văn Huy, Đinh Duy Liêu
Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hiệu quả của kẹp clip qua nội soi cũng như thuốc ức chế bơm proton liều cao liên tục đã được chứng minh. Tuy nhiên các số liệu về phối hợp hemoclip và thuốc ức chế bơm proton tiêm ngắt quãng chưa có nhiều. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát hiệu quả của thuốc ức chế bơm proton liều cao ngắt quãng phối hợp kẹp hemoclip qua nội soi ở các bệnh nhân loét dạ dày tá tràng chảy máu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 34 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng chảy máu, có phân độ Forrest từ IIb trở lên được đưa vào nghiên cứu. Hemoclip được sử dụng của hãng Olympus. Liều Esomeprazole là 80 mg tiêm tĩnh mạch, sau đó tiêm tĩnh mạch 40 mg mỗi 8 giờ trong vòng 72 giờ. **Kết quả:** Cà máu tức thì đạt được ở cả 34 bệnh nhân (100%). Tỷ lệ tái chảy máu sớm gặp ở 1 bệnh nhân (2,9%). Không có tai biến hay tác dụng phụ gì nặng. **Kết luận:** Phối hợp điều trị bằng hemoclip với thuốc ức chế bơm proton liều cao ngắt quãng tỏ ra hữu hiệu và an toàn ở các bệnh nhân loét dạ dày tá tràng chảy máu.

Từ khóa: loét dạ dày tá tràng chảy máu, hemoclip, esomeprazole ngắt quãng.

Abstract

EFFICACY OF ENDOSCOPIC HEMOCLIPS AND INTERMITTENT INTRAVENOUS PPI IN PEPTIC ULCER BLEEDING

Tran Van Huy, Dinh Duy Lieu
Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Efficacy of continuous intravenous proton- pump inhibitors (IV PPI) and hemoclips alone was proved, but data about combination of an application of endoscopy clips and intermittent IV PPI in Vietnam was still limited. This study aimed to assess the efficacy of endoscopy hemoclip combined with intermittent IV PPI in the patients of peptic ulcer bleeding. **Patients and methods:** 34 patients diagnosed as peptic ulcer bleeding, having Forrest classification of Ia, Ib, IIa and IIb, were enrolled. Esomeprazole was administered as 80 mg IV bolus followed by intermittent IV injection of 40 mg/8h during 72h. **Results:** Immediate hemostasis was achieved in all 34 patients. Only 1 patient (2.9%) had early rebleeding. No severe complications was found in this study. **Conclusion:** Combination of endoscopy hemoclips and intermittent PPI showed effective, safe in patients of peptic ulcer bleeding.

Key words: Peptic ulcer bleeding, intermittent PPI, endoscopy hemoclip.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng là một bệnh cấp cứu thường gặp tại các bệnh viện ở Việt Nam cũng như trên thế giới, chiếm tỷ lệ khoảng hơn 50% tổng số chảy máu đường tiêu hóa trên. Nội soi cầm máu ổ loét dạ dày hành tá tràng đã được chứng minh là một biện pháp hiệu quả kiểm soát tình trạng chảy máu, trong đó kỹ thuật dùng clip được dùng rộng rãi nhất vì khả năng cầm máu chắc chắn, tỉ lệ chảy máu tái phát thấp, ít biến chứng [6], [18].

Tuy nhiên, sau nội soi cầm máu thành công vẫn

còn khoảng 15-20% bệnh nhân có nguy cơ chảy máu tái phát. Vì vậy, việc dự phòng tái chảy máu bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) sau nội soi đủ liều trình nhằm dự phòng chảy máu tái phát sau nội soi là cần thiết.

Vai trò của Esomeprazole trong chảy máu tiêu hóa do loét hành tá tràng đã được cầm máu qua nội soi đã được chứng minh bởi nhiều tác giả [15,16]. Tác giả Sung tiến hành nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên tại 91 khoa cấp cứu ở 16 quốc gia khác nhau bằng truyền liều cao, liên tục, kết quả cho thấy giảm

tỷ lệ tái chảy máu tại thời điểm 72 giờ [21].

Tuy nhiên, gần đây đã có một số công trình nghiên cứu đã khẳng định rằng việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton định liều, gián đoạn trong phối hợp điều trị cầm máu ở loét dạ dày- tá tràng thay vì dùng liều bolus và duy trì liều truyền tĩnh mạch cho hiệu quả cao, giảm liều thuốc ức chế bơm proton, giảm giá thành và vật tư tiêu hao trong điều trị. Nghiên cứu của Hamita Sachar và cộng sự cho thấy tỷ lệ nguy cơ tái chảy máu trong vòng 7 ngày của việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton liều gián đoạn so với dùng liều nạp (bolus) cộng với truyền liên tục của PPI là 0,72, tỷ lệ nguy cơ tái chảy máu trong vòng 30 ngày và 3 ngày, tỷ lệ tử vong, và các can thiệp cấp cứu ít hơn cũng như lượng máu truyền máu và thời gian nằm viện cho kết quả thấp hơn [19].

Ở Việt Nam, việc dùng thuốc ức chế bơm proton tĩnh mạch liều cao sau nội soi cầm máu ổ loét dạ dày- tá tràng chảy máu đã được áp dụng tại nhiều Bệnh viện và có kết quả rất tốt [1],[5].

Tuy nhiên chưa có một công bố chính thức nào về việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton liều ngắt quãng thay thế cho liều bolus cộng với truyền liên tục. Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu kết quả điều trị cầm máu bằng kẹp clip kết hợp với esomeprazole tĩnh mạch ngắt quãng ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng chảy máu” tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, với hai mục tiêu sau:

1. *Đánh giá kết quả điều trị cầm máu bằng kẹp clip qua nội soi kết hợp với thuốc esomeprazole tiêm tĩnh mạch ngắt quãng trong vòng 72 giờ ở các bệnh nhân loét dạ dày tá tràng chảy máu theo phân độ Forrest IIb trở lên;*

2. *Khảo sát một số tác dụng phụ và tai biến của phương pháp điều trị này.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng đến khám và điều trị tại khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ tháng 5/2016 đến tháng 8/2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân có triệu chứng chảy máu đường tiêu hóa trên: nôn ra máu, đại tiện phân đen hoặc máu đỏ.

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng nội soi có loét dạ dày hoặc hành tá tràng: đường kính ổ loét $\geq$ 5 mm, phân loại Forrest Ia, Ib, IIa và IIb.

- Tuổi $\geq$ 18.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tổn thương nghi ngờ ung thư dạ dày.

- Bệnh nhân chảy máu tiêu hóa cao do vỡ tĩnh mạch thực quản.

2.1.3. Tổng số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: 34 bệnh nhân

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc.

2.2.2. Các thông số chính nghiên cứu

- Tỷ lệ cầm máu tức thì.

- Tỷ lệ chảy máu tái phát trong 72 giờ.

- Tỷ lệ cần can thiệp ngoại khoa.

- Số lượng máu cần truyền.

- Tỷ lệ cần can thiệp nội soi lần 2.

- Theo dõi các tác dụng phụ:

+ Sốc.

+ Tụt ôxy máu.

+ Thủng ổ loét.

+ Rơi clip.

+ Các tác dụng phụ của thuốc: đau đầu, ỉa chảy, đau cơ, buồn nôn, đầy hơi, táo bón, khô miệng, viêm tắc tĩnh mạch, kích ứng tại chỗ tiêm.

2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu

2.2.3.1 Vật liệu nghiên cứu

- Máy nội soi dạ dày - tá tràng FUJINON của hãng FUJIFILM sản xuất.

- Dụng cụ kẹp clip Olympus; hemoclip (Olympus) các cỡ dài, trung bình và ngắn [3,4].

- Esomeprazole 40 mg:

+ Nhóm thuốc ức chế bơm proton.

+ Dạng lọ tiêm (truyền) tĩnh mạch: mỗi lọ chứa 40 mg dưới dạng muối natri; dạng bào chế (bột pha dung dịch tiêm hoặc truyền).

+ Liều lượng, cách dùng: liều 80 mg tiêm tĩnh mạch pha 5 ml dung dịch tạo dung dịch có nồng độ 8 mg/ml trong thời gian tối thiểu 3 phút. Sau đó tiêm tĩnh mạch 40 mg/8 giờ trong vòng 72 giờ.

* Theo dõi kết quả điều trị:

+ Cầm máu tức thì: đánh giá hết chảy máu trên hình ảnh nội soi sau kẹp clip.

+ Chảy máu tái phát trong 72 giờ: bệnh nhân nôn máu trở lại, đại tiện phân đen, Hồng cầu, Hb giảm, tiến hành nội soi lần 2 phát hiện chảy máu.

+ Theo dõi số lượng máu truyền.

Tiến hành đánh giá kết quả điều trị, hiệu quả cầm máu ghi vào phiếu nghiên cứu.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được phân tích và xử lý theo phần mềm thống kê y học SPSS 16.0

2.4. Đạo đức nghiên cứu

- Đề tài đã được thông qua Hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Dược Huế.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 5/2016 đến tháng 8/2017, tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, chúng tôi thu thập được 34 bệnh nhân đủ điều kiện đưa vào mẫu nghiên cứu và đã đạt được kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

3.1.1 Phân bố tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố tuổi và giới

Giới tính \ Tuổi	N	$\bar{X} \pm SD$
Nam	28	55,25 ± 20,61
Nữ	6	63 ± 16,15
Tổng	34	56,62 ± 19,89

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 56,62 ± 19,89, tuổi trung bình của nam là 55,25 ± 20,61, tuổi trung bình của nữ là 63 ± 16,15.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.2. Lý do vào viện của bệnh nhân

Lý do vào viện	n	Tỷ lệ (%)
Nôn ra máu	10	29,4
Đại tiện phân đen	15	44,1
Nôn ra máu và đại tiện phân đen	9	26,5
Tổng	34	100

Nhận xét: Bệnh nhân vào viện vì đại tiện phân đen chiếm tỷ lệ cao nhất (44,1%), thấp nhất là do nôn ra máu và đại tiện phân đen (26,5%).

3.1.3. Phân loại bệnh nhân tổn thương loét trên hình ảnh nội soi.

Bảng 3.3. Phân loại bệnh nhân tổn thương loét trên hình ảnh nội soi

Tổn thương	N	Tỷ lệ (%)
Dạ dày	16	47,1
Tá tràng	18	52,9
Tổng	34	100

Nhận xét: Bệnh nhân loét dạ dày trên nội soi chiếm tỷ lệ 47,1%, loét tá tràng chiếm tỷ lệ 52,9%.

3.1.4. Đặc điểm tổn thương loét dạ dày tá tràng trên hình ảnh nội soi

Bảng 3.4. Phân độ Forrest của ổ loét dạ dày tá tràng chảy máu

	Forrest								P
	I _A		I _B		II _A		II _B		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Dạ dày	0	0	7	20,6	9	26,5	0	0	> 0,05
Tá tràng	1	2,9	7	20,6	8	23,5	2	5,9	
Tổng	1	2,9	14	41,2	17	50,0	2	5,9	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về phân độ Forrest của ổ loét dạ dày và tá tràng ($X^2=0,03$ p: 0,863)

3.1.5. Điểm Rockall của bệnh nhân của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.5. Điểm Rockall của bệnh nhân

Rockall (điểm) \ Điểm	n	Tỷ lệ (%)	$\bar{X} \pm SD$
< 3	0	0	4 ± 1,13
3- <6	31	91,2	
≥ 6	3	8,8	
> 8	0	0	

- Điểm Rockall trung bình của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 4 ± 1,13 điểm.

- Nhóm bệnh nhân có điểm Rockall từ 3-5 điểm chiếm tỷ lệ cao 91,2%

- Nhóm bệnh nhân có điểm Rockall ≥ 6 điểm chiếm tỷ lệ thấp 8,8%.
- Không có bệnh nhân nào có điểm Rockall > 8 .

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Số lượng Hemoclip dùng để kẹp cầm máu cho 2 nhóm bệnh nhân

Bảng 3.6. Số lượng Hemoclip dùng để kẹp cầm máu cho 2 nhóm bệnh nhân

	Số lượng hemoclip dùng			P
	1 clip	2 clip	3 clip	
Loét dạ dày	6	8	2	> 0,05
Loét tá tràng	9	8	1	
Tổng	15	16	3	

Nhận xét:

- Có 15 bệnh nhân dùng 1 hemoclip, 16 bệnh nhân dùng 2 hemoclip và chỉ 3 bệnh nhân dùng đến 3 hemoclip.
- Không có sự khác biệt về số lượng hemoclip dùng cho 2 nhóm (χ^2 : 0,711, $p=0,40$).

3.2.2. Kết quả điều trị sau 72 giờ

Bảng 3.7. Kết quả điều trị cầm máu sau can thiệp và sử dụng thuốc

Biến số	Loét dạ dày (N= 16)	Loét tá tràng (N=18)	Tổng
Cầm máu lần đầu	16 (47,1%)	18 (52,9%)	34 (100%)
Tái phát sớm < 72 giờ	1 (2,9%)	0 -	1 (2,9%)
Số lượng máu truyền	11 đơn vị	18 đơn vị	29 đơn vị
Phẫu thuật	0%	0%	0%
Tử vong	0%	0%	0%

- Bệnh nhân chỉ can thiệp cầm máu nội soi lần đầu chiếm tỷ lệ cao 97,1%.

- Chảy máu tái phát ở 1 bệnh nhân cần phải can thiệp cầm máu lần 2 chiếm tỷ lệ 2,9%.

Lượng máu truyền cho bệnh nhân

- Lượng máu truyền trung bình $0,76 \pm 0,95$ đơn vị.
- Có 14/34 bệnh nhân cần truyền máu.
- Bệnh nhân không cần truyền máu chiếm tỷ lệ 58,8%.

3.2.3. Tác dụng phụ, tai biến

Không có tai biến khi kẹp clip.

Có 6/34 bệnh nhân dùng thuốc có tác dụng phụ, 3 bệnh nhân có tác dụng phụ tiêu hóa thoáng qua, 3 bệnh nhân phù nề viêm nhẹ tại chỗ.

4. BÀN LUẬN

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị xuất huyết tiêu hóa, tuy nhiên các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ tử vong vẫn còn đáng kể. Việc nghiên cứu sử dụng một phương tiện cầm máu thỏa mãn các tiêu chí hiệu quả, tác dụng bền vững hơn so với tiêm cầm máu cổ điển, dễ thực hiện và không quá đắt tiền vẫn đòi hỏi nhiều nghiên cứu.

Ngoài ra, việc áp dụng liệu trình điều trị ức chế bơm proton liều cao, truyền tĩnh mạch liên tục 72 giờ, tuy hiệu quả chống tái phát sớm đã được chứng minh, nhưng không phải dễ thực hiện với mọi tuyến y tế.

Phương pháp điều trị nội soi cầm máu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy số lượng hemoclip trung bình dùng cho một bệnh nhân là $1,64 \pm 0,65$, tỷ lệ sử dụng 2 hemoclip là 47,1%, 1 hemoclip 44,1% và chỉ 8,8% cần phải sử dụng đến 3 clip. Theo Lê Nhật Huy, tỷ lệ sử dụng 1 hemoclip là 63,3%, 2 hemoclip là 7% và 10% sử dụng 3 clip. Như vậy kết quả nghiên cứu chúng tôi phù hợp với tác giả Lê Nhật Huy về số lượng hemoclip sử dụng 3 chiếm tỷ lệ thấp, 1 và 2 chiếm tỷ lệ cao [2].

Tỷ lệ cầm máu tức thì sau kẹp clip trong nghiên cứu của chúng tôi là 34/34 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 100%. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các nghiên cứu gần đây trong và ngoài nước cho thấy hemoclip là kỹ thuật cầm máu nội soi cho ổ loét da dày tá tràng chảy hiệu quả, an toàn, ít biến chứng, có khả năng ứng dụng rộng rãi cho các cơ sở y tế khác nhau [6], [18].

Sử dụng Esomeprazole dự phòng tái chảy máu trong 72 giờ và lượng máu truyền

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành dùng esomeprazole ban đầu bằng tiêm tĩnh mạch 80 mg, sau đó duy trì tiêm tĩnh mạch 40 mg esomeprazole mỗi 8 giờ cho đến 72 giờ, bảng 3.7 cho thấy tỷ lệ tái chảy máu trong 72 giờ là 1 trường hợp chiếm 2,9%, không có bệnh nhân chuyển phẫu thuật, không có bệnh nhân tử vong, không có biến chứng thủng.

Theo nghiên cứu phân tích có kiểm soát của Hamita Sachar và cộng sự cho thấy tỷ lệ nguy cơ tái chảy máu trong vòng 7 ngày của việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton liều ngắt quãng so với dùng liều nạp (bolus) cộng với truyền liên tục của PPI là 0,72, tỷ lệ nguy cơ tái chảy máu trong vòng 30 ngày và 3 ngày, tỷ lệ tử vong, và các can thiệp cấp cứu ít hơn cũng như lượng máu truyền máu và thời gian nằm viện cho kết quả thấp hơn [19]. Nghiên cứu của Ucbilek trên mẫu gồm 73 bệnh nhân chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng đã được cầm máu bằng nội soi chia thành hai nhóm: nhóm 1 được tiêm tĩnh mạch 80 mg Pantoprazole và truyền tĩnh mạch duy

trì 8 mg/giờ trong 72 giờ, nhóm 2 cũng tiêm 80 mg Pantoprazole sau đó tiêm tĩnh mạch 40 mg/12h. Kết quả cho thấy nhóm dùng liều thấp có tỷ lệ tái chảy máu sau 3 ngày (5,4%) thấp hơn nhóm dùng liều cao (22,2%; $p = 0,032$), tỷ lệ phẫu thuật, tỷ lệ tử vong nhóm 2 so với nhóm 1 lần lượt là (5,6% so với 2,7%; $p = 0,536$) và (5,6% so với 8,1%; $p = 0,65$) [22].

Như vậy, dùng esomeprazole liều ngắt quãng so với liều cao truyền tĩnh mạch liên tục trong dự phòng tái chảy máu do loét dạ dày tá tràng sau cầm máu bằng nội soi có hiệu quả tương tự nhau về tỷ lệ cầm máu, tỷ lệ tái phát, tỷ lệ tử vong và biến chứng. Tuy nhiên, việc sử dụng dùng esomeprazole liều ngắt quãng sẽ giảm nguồn lực y tế: bơm tiêm điện, dịch pha loãng, nhu cầu theo dõi và cả chi phí điều trị.

5. KẾT LUẬN

Phối hợp điều trị bằng hemoclip qua nội soi với thuốc ức chế bơm proton tĩnh mạch liều cao ngắt quãng đường tĩnh mạch tỏ ra hữu hiệu và an toàn ở các bệnh nhân loét dạ dày tá tràng chảy máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Thanh Bình (2009). *Đánh giá kết quả cầm máu bằng tiêm cầm máu qua nội soi kết hợp Nexium (Esomeprazole) liều cao ở bệnh nhân xuất huyết do loét hành tá tràng*. Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Lê Nhật Huy, Nguyễn Văn Hương (2014). "Đánh giá kết quả điều trị nội soi can thiệp cấp cứu xuất huyết tiêu hóa do loét dạ dày- hành tá tràng". *Y học thực hành*, tr.33-36.
3. Trần Văn Huy (2016), Nội soi tiêu hóa cơ bản, *Giáo trình sau đại học*, NXB Đại học Huế, tr.54-59.
4. Trần Văn Huy (2016), Nội soi tiêu hóa nâng cao, *Giáo trình sau đại học*, NXB Đại học Huế, tr.71-85; 134-139.
5. Lê Thành Lý và cs (2009). Đánh giá hiệu quả ban đầu tiêm truyền tĩnh mạch thuốc Esomeprazole trong phòng ngừa chảy máu tái phát sau nội soi điều trị xuất huyết do loét dạ dày tá tràng. *Tạp chí tiêu hóa* tháng 8, tr. 34 – 36
6. Nguyễn Ngọc Tuấn (2012). Kết quả kẹp clip cầm máu trong xuất huyết tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, tr. 137-146.
15. Alan N. Barkun (2010), International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding, *Ann Intern Med*;152:101-113
16. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, et al (2008). High- versus low-dose proton pump inhibitors

after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol*; 103(12):3011–3018.

17. Cheng H C et al (2011), Intravenous proton pump inhibitors for peptic ulcer bleeding: Clinical benefits and limits, *World J Gastrointest Endosc*.; 3(3): 49–56.

18. Guo S B, Ai-Xia Gong, Jing Leng, Jing Ma, and Lin-Mei Ge (2009), Application of endoscopic hemoclips for nonvariceal bleeding in the upper gastrointestinal tract, *World J Gastroenterol*; 15(34): 4322–4326.

19. Hamita Sachar, Keta Vaidya, and Loren Laine (2014). Intermittent vs Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy for High-Risk Bleeding Ulcers. *JAMA Intern Med*. Nov; 174(11): 1755–1762.

20. Hsu YC, Perng CL, Yang TH et al (2010). A randomized controlled trial comparing two different dosages of infusional pantoprazole in peptic ulcer bleeding. *Br J Clin Pharmacol*.;69(3):245-251.

21. Sung J.Y (2009). Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding, *Ann Intern Med*.;150:455-464.

22. Ucbilek E, Sezgin O, Altintas E (2015). Low dose bolus pantoprazole following successful endoscopic for acute peptic ulcer bleeding is effective: a randomized, prospective, double blind, double dummy pilot study. *Gastroenterology*; 144(suppl 1): S506.