



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-65-74

Распространенность острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антикоагулянты и антиагреганты

Полянцев А. А., Фролов Д. В., Линченко Д. В., Карпенко С. Н., Черноволенко А. А., Дьячкова Ю. А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, 400131, г. Волгоград, Россия

The prevalence of acute erosive-ulcerative gastroduodenal lesions in patients with cardiovascular diseases, taking anticoagulants and antiplatelet agents

A. A. Poliantsev, D. V. Frolov, D. V. Linchenko, S. N. Karpenko, A. A. Chernovolenko, Yu. A. Dyachkova

Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russia

Для цитирования: Полянцев А. А., Фролов Д. В., Линченко Д. В., Карпенко С. Н., Черноволенко А. А., Дьячкова Ю. А. Распространенность острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антикоагулянты и антиагреганты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;169(9): 65–74. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-65-74

For citation: Poliantsev A. A., Frolov D. V., Linchenko D. V., Karpenko S. N., Chernovolenko A. A., Dyachkova Yu. A. The prevalence of acute erosive-ulcerative gastroduodenal lesions in patients with cardiovascular diseases, taking anticoagulants and antiplatelet agents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9): 65–74. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-65-74

Полянцев Александр Александрович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии с урологией

Фролов Денис Владимирович, д.м.н., доцент кафедры общей хирургии с урологией, врач сердечно-сосудистый хирург

Линченко Диана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с урологией

Карпенко Светлана Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии с урологией

Черноволенко Андрей Андреевич, ассистент кафедры общей хирургии с урологией

Дьячкова Юлия Александровна, студентка 5 курса Лечебного факультета

Aleksandr A. Poliantsev, Doctor of Medicine, Professor, Head Department of General Surgery with urology, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3035-9148>

Denis V. Frolov, MD, associate professor of the department of general surgery with urology, cardiovascular surgeon, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0018-9822>

Diana V. Linchenko, Ph.D., associate professor of the Department of General Surgery with urology, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9016-8883>

Svetlana N. Karpenko, Ph.D., assistant of the Department of General Surgery with urology

Andrej A. Chernovolenko, assistant of the Department of General Surgery with urology

Yulija A. Dyachkova, 5th year student of the Faculty of Medicine, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8687-4777>

✉ **Corresponding author:**

Фролов Денис Владимирович

Denis V. Frolov

frolden@icloud.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0018-9822>

Резюме

Цель: привлечь внимание к отсутствию рекомендаций по профилактике и лечению острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений (ОЭГП) и их осложнений, связанных с тяжестью состояния пациента, массивностью антиагрегантной и антикоагулянтной терапии и со степенью риска кровотечения.

Материалы и методы: проведён литературный обзор данных отечественных и зарубежных авторов, посвящённых проблеме патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Результаты: нет стандартизированных рекомендаций по профилактике и лечению ОЭГП и их осложнений с учётом индивидуальных особенностей пациента, основанных на доказательных данных.

Заключение: необходимо разработать шкалу, оценивающую риск развития острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений и желудочно-кишечных кровотечений при сердечно-сосудистых заболеваниях, методы лечения и профилактики этих состояний с учётом конкретных параметров пациента.

Ключевые слова: острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика

Summary

Aims: to draw attention to the lack of recommendations for the prevention and treatment of acute erosive-ulcerative gastroduodenal lesions and their complications associated with the severity of the patient's condition, the massiveness of antiplatelet and anticoagulant therapy and the degree of risk of bleeding.

Materials and methods: a literature review was conducted of domestic and foreign authors on the problem of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of lesions of the upper gastrointestinal tract in cardiovascular diseases.

Results: there are no standardized recommendations for the prevention and treatment of OEGP and their complications, taking into account the individual characteristics of the patient, based on evidence.

Conclusion: it is necessary to develop a scale that assesses the risk of OEGP and gastrointestinal bleeding in cardiovascular diseases, methods of treatment and prevention of these conditions, taking into account the specific parameters of the patient.

Keywords: acute erosive and ulcerative gastroduodenal lesions, cardiovascular diseases, prevention

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам ВОЗ, в 2015 году от ССЗ умерло 17,7 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 миллиона человек в результате инсульта [1].

Рост частоты острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений (ОЭГП) у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другой соматической патологией позволяет говорить, фактически, об их эпидемии. По данным разных авторов, частота ОЭГП у таких пациентов достигает 80–90%, а обусловленных ими ЖКК – 45–55% [2–18].

Так, сопоставление результатов исследований частоты ОЭГП по материалам 6900 патологоанатомических вскрытий умерших от различных заболеваний из групп ишемической болезни сердца (ИБС) и церебро-васкулярных болезней (ЦВБ) в многопрофильных скорпомощных стационарах с процентом аутопсий не ниже 80% в 2000–2002 гг. и 2003–2008 гг. продемонстрировало, что за последнее десятилетие она повысилась примерно на треть, несмотря на внедрение в клиническую практику мер по их профилактике, диагностике и лечению [2–8, 10,11,13–17].

Результаты вышеуказанных исследований показали, что частота ОЭГП составила: при инфаркте миокарда в 2000–2002 гг. 10%, а в 2003–2008 гг. – 18%, при хронических формах ИБС с синдромом хронической сердечной недостаточности, соответственно, 6 и 10%, при инсультах – 8 и 14% и при хронических формах ЦВБ – 4 и 9%. В наблюдениях с сочетанием заболеваний из групп ИБС и ЦВБ ОЭГП обнаруживались значительно чаще – в 21%

наблюдений. Рост частоты ОЭГП в 2003–2008 гг. в определенной мере можно объяснить включением в анализируемую группу (по сравнению с 2000–2002 гг.) больных с сахарным диабетом, которые составили 22,7% при ИБС и 10,8% – при ЦВБ [2–8,10,11].

Принимая во внимание особенности клинических проявлений ОЭГП, их своевременная диагностика представляет собой проблему, не решённую до настоящего времени. Для 30–90% больных характерно бессимптомное течение, для 46–58% – отсутствие типичной и выраженной клинической картины, а у 25–42% пациентов преобладают симптомы основного заболевания. В результате ОЭГП часто остаются не диагностированными, пока неожиданно не проявятся кровотечением, нередко опасным для жизни. У больных ИБС и ЦВБ первым проявлением поражения гастродуоденальной слизистой оболочки ЖКК становятся в 25–55% наблюдений, а в большинстве случаев диагноз впервые устанавливается на аутопсии. При этом частота геморрагических осложнений ОЭГП, вплоть до летальных, составляет 39–47% [3,9,11]. Большинство исследователей согласны с тем, что кровотечения, вызванные ОЭГП, развиваются гораздо чаще, чем выявляются [2–17].

Проблема лечения ЖКК при ОЭГП также остается нерешенной. Результаты консервативной терапии острых язв и эрозий, осложненных кровотечением, остаются неудовлетворительными, летальность составляет от 36,4 до 64–80% [3,19]. Исходы хирургического лечения также часто неблагоприятны. Летальность после применения различных способов оперативного вмешательства находится в пределах 24–44% [20–22].

По данным вышеуказанных патологоанатомических исследований, проведенных в 2002–2008 гг. в многопрофильных скорпомощных стационарах, ЖКК разной степени тяжести, связанные с ОЭГП развивались у 67% умерших с ИБС и 55% – ЦВБ, однако их роль в танатогенезе была различной. Частота смертельных ЖКК (непосредственных причин смерти) составила при инфаркте миокарда в 2000–02 гг. 4%, в 2003–08 гг. – 3%, при хронических формах ИБС с синдромом хронической сердечной недостаточности, соответственно, 2 и 2%, при инсультах – 2 и 1%, хронических формах ЦВБ в 2000–02 гг. – 1%, а в 2003–08 гг. таких летальных исходов выявлено не было [10,11,13,14].

Особую группу заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет патология периферических артерий. По данным последнего конгресса европейского общества кардиологов, проходившего в Барселоне (ESC-2017), проблемы возникновения и попыток лечения больных с заболеваниями периферических артерий остаются чрезвычайно актуальными. ESC опубликовало новые рекомендации по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий, которые стали результатом совместной работы с Европейским обществом сосудистых хирургов (ESVS). Проблема очень актуальна: атеросклеротическое поражение периферических артерий наблюдается более чем у 40 млн жителей Европы, что значительно увеличивает риск развития инсультов, инфарктов, инвалидизации и летальных исходов [23].

До настоящего времени различны точки зрения на патогенез язвы у пациентов пожилого и старческого возраста на фоне атеросклероза. Считается, что одними из ведущих причин ОЭГП является нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты. Среди них: повышенная продукция соляной кислоты [24–26]; сочетание нескольких соматических заболеваний в состоянии декомпенсации [27–29]; нарушения в микроциркуляторном русле гастродуоденальной зоны, как проявление общей патологии сосудистой системы: генерализованный атеросклероз с сочетанием повреждения чревного ствола и его ветвей, нарушением проницаемости сосудистой стенки [30,31].

Существует противоположная точка зрения на значение кислотно-пептического фактора в патогенезе острых деструктивных процессов в СОЖ. Поражение чревного ствола и верхней брыжеечной артерии приводит к угнетению активности дуоденальных и пилорических желез, изменению их белковосинтетической и секреторной функции, к снижению продукции эпителиальными клетками защитных мукозосубстанций. Снижение секреторной функции можно объяснить тем, что при хроническом нарушении кровоснабжения желудка наблюдается прогрессирующая инволюция слизистой оболочки в виде атрофии, при этом слизистая антрального отдела желудка поражается чаще [32].

Значительная часть больных (почти 60%) госпитализируется обычно в стадии критической ишемии конечности, которая часто сопровождается болью в покое и трофическими нарушениями на стопе. Подобная ситуация неизбежно приводит к постоянному и длительному, зачастую

бесконтрольному приему НПВС, которые обладают выраженным ulcerогенным воздействием и являются одним из главных факторов риска симптоматических (НПВС-индуцированных) гастропатий. Ко всему перечисленному, критическая ишемия конечностей является одним из факторов длительного стрессового воздействия, адаптивным ответом которому является активация симпатико-адреналовой системы и в конечном итоге перестройка деятельности сердечно-сосудистой системы [33].

Частое сочетание периферического атеросклероза и сахарного диабета 2 типа (16,2% по наблюдениям авторов) в свою очередь может сопровождаться гастроинтестинальными нарушениями, проявляющимися диабетической автономной нейропатией в виде гастропареза и дальнейших соответствующих изменений [34].

Особую роль в лечении пациентов с болезнями системы кровообращения играет прием таких препаратов, как дезагреганты и антикоагулянты в варианте моно-, двойной и тройной терапии, прием НПВС, интервенционные вмешательства малого и большого объема. Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови вместе с исходным фоном повышает риск развития эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, больших и малых кровотечений как из ЖКТ так и других локализаций.

Все выше изложенное формирует преморбидное состояние, при котором у больного инфарктом миокарда острые эрозии и острые язвы протекают на фоне очаговых нарушений по тромбеморрагическому и тромбоишемическому типу [35].

В настоящее время общепризнанной является концепция о ведущей роли инфекции *Helicobacter pylori* (HP) в патогенезе гастродуоденальных расстройств. Вполне вероятно, что патогенность HP, приводящая в конечном итоге к клиническим проявлениям инфицированности, зависит не только от молекулярно-генетических характеристик микроорганизма, но и от уже существующей преморбидной морфологической перестройки слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленной сосудистой и/или диабетической, НПВП-зависимой гастропатией, что приводит к циркуляторно-гипоксическим расстройствам, сопряженным с патоморфологическими изменениями слизистой в виде атрофических и субатрофических изменений. Эрадикационная терапия показана лицам с ЯБ в анамнезе, а также при положительном тесте на хеликобактер, проведенным до начала длительного лечения НПВП. В настоящее время считается, что при наличии инфекции *H. pylori* каждому пациенту следует предложить эрадикационную терапию, однако перед ее проведением врачу следует оценить ряд потенциальных негативных последствий, таких как повышение сердечно-сосудистой смертности в результате применения кларитромицина и гипотетичное повышение смертности из-за развития антибиотикорезистентности. Логично считать, что, если предполагается использовать эрадикационный протокол с кларитромицином, следует исключить у пациента синдром удлинения QT по данным ЭКГ [36].

Длительная персистенция пилорического хеликобактера в гастродуоденальной зоне сопровождается системным воздействием на организм человека. Предположительно *H. pylori* может в определенной степени потенцировать развитие атеросклероза и его основных проявлений (ИБС, ишемический инсульт) [37].

Согласно данным Маастрихтских соглашений 5 находит все большее подтверждение факт увеличения риска эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у больных, принимающих НПВП и инфицированных *Helicobacter pylori*. Прием препаратов, влияющих на первичное или вторичное звено гемостаза повышает вероятность развития ЖКК при ЯБ [38].

У пациентов с хронической ишемией нижних конечностей исследование состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, с последующей коррекцией выявленных нарушений, является важным аспектом в подготовке к реконструктивно-пластическим операциям на аорте и артериях [39]. Актуальность проблемы определяется прежде всего тем, что гастродуоденальные кровотечения нередко осложняют течение послеоперационного периода [40,41], а по тяжести проявлений и вероятности неблагоприятного исхода их последствия вполне сопоставимы с другими системными осложнениями [42]. Интересным представляется эндоскопическое исследование СО желудка и ДПК, в ходе которого у подавляющего большинства обследованных (83%) с атеросклерозом выявлены эрозивный гастрит, бульбит или сочетание патологических процессов, а у 17% – язва желудка или ДПК [39].

В 2002 г. в Руководстве американских кардиологов (American College of Cardiology – ACC и American Heart Association – АНА) с самым высоким уровнем рекомендаций (класс 1А) указывалось, что при невозможности применения АСК из-за отрицательного действия на ЖКТ следует использовать клопидогрель [43]. Такая рекомендация была сделана на основе исследования CARPЕ, в котором сравнивались эффекты АСК (325 мг/сут) и клопидогреля (75 мг/сут) среди больных с риском ишемических событий. В обеих группах частота желудочно-кишечных кровотечений была низкой: в группе АСК – 0,72%, в группе клопидогреля – 0,52%, однако было сделано заключение о преимуществах последнего препарата. Последующие исследования с более продуманным дизайном доказали ulcerогенный эффект антиагрегантов. В исследовании случай–контроль, включавшем 2777 пациентов с выраженными желудочно-кишечными кровотечениями и 5532 больных контрольной группы, установлено, что клопидогрель и тиклопедин имеют сходный относительный риск, равный 2,8 по отношению к АСК и антикоагулянтам [44].

При назначении клопидогреля пациентам с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения следует дополнительно применять пантопразол, но не омепразол. В специальном исследовании у больных с ИБС не обнаружено неблагоприятного действия пантопразола и эзомепразола на агрегацию тромбоцитов [45], и как следствие отсутствовало влияние на процесс свёртывания крови.

Комбинация варфарина с клопидогрелем и варфарина с клопидогрелем и аспирином изучена в исследовании WOEST, в которое включали больных с показаниями к длительному приему варфарина, нуждавшихся в проведении ЧКВ как планового, так и экстренного при ОКС. Терапия варфарином и клопидогрелем оказалась безопаснее тройной (варфарин + аспирин + клопидогрель) и сравнимой по частоте суррогатной конечной точки, включавшей сумму всех смертей, ИМ, инсультов, потребности в реваскуляризации на инфаркт-связанной артерии и тромбозов стента [46].

Мета-анализ исследований комбинированной терапии варфарином и ДАТ после коронарного стентирования, проведенный Gao F. с соавт. показал двукратное увеличение риска больших кровотечений на тройной терапии [47].

Влияние новых оральных антикоагулянтов (НОАК) на ишемические события у больных с ОКС и синусовым ритмом изучалось в нескольких исследованиях. Однако эффективность и коронарную безопасность продемонстрировал только ривароксабан, при приеме которого отмечено снижение частоты сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта на дозах 5 мг 2 раза и 2,5 мг 2 раза в сравнении с плацебо. Эти данные получены в исследовании ATLAS ACS-2-TIMI 51. Больные с желудочно-кишечными кровотечениями, предшествующими ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками и сниженной почечной функцией исключены. Средняя продолжительность лекарственной терапии составила 13,1 месяцев. Эффект наблюдался на обеих дозах: 2,5 мг 2 раза (9,1% против 10,7% в группе плацебо) и 5 мг 2 раза (8,8% против 10,7%). Обе дозы увеличивают риск больших и внутричерепных кровотечений без значимого увеличения фатальных кровотечений. На дозе 2,5 мг 2 раза было меньше фатальных кровотечений, чем на дозе 5 мг 2 раза. Среди больных с имплантацией стента, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день ассоциировалось с меньшей частотой стент-тромбозов и снижением смертности [48].

Тройная терапия с использованием НОАК увеличивает риск кровотечений [49–53], которые в свою очередь повышают риск повторных инфарктов и смерти [54–57]. В связи с этим выбор наиболее безопасного режима терапии при сохранении эффективности является чрезвычайно важным. В настоящее время имеется ряд руководств и согласительных документов по лечению больных с ФП, ОКС, реваскуляризации миокарда, применению НОАК, в которых рассматривается двойная и тройная антитромботическая терапия [58–65]. Для определения риска кровотечения при ФП применяется шкала HAS-BLED. Все больные с ОКС должны получить двойную антитромбоцитарную терапию. С новыми антитромбоцитарными препаратами (тикагрелор, прасугрел) рекомендовано применение варфарина у больных ФП, но не НОАК [60].

Клопидогрель в качестве единственного антиагреганта не рекомендован. У больных с высоким риском кровотечения, ожидающих ЧКВ, возможна

монотерапия аспирином [61]. При ОКС без подъема сегмента ST после прерывания НОАК парентеральные антикоагулянты назначают через 12 часов или позже [61]. При возобновлении приёма оральных антикоагулянтов нет оснований переводить больного на варфарин, если ранее принимался НОАК, однако необходимо снижение доз препаратов: дабигатран 110 мг 2 раза, апиксабан 2,5 мг 2 раза, ривароксабан 15 мг 1 раз [61]. Однако влияние рекомендованных сниженных доз НОАК у больных с нормальной почечной функцией на риск инсульта и тромбоэмболических осложнений не установлено [61]. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза, показавшая эффективность у больных с ОКС для снижения ишемических событий и стент-тромбозов, не может быть рекомендована для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП. Для определения длительности тройной терапии при ФП и ОКС необходимо оценить риск кровотечений по шкале HAS-BLED и риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASC. При невысоком риске кровотечений (HAS-BLED0–2) и умеренном (CHA2DS2-VASC=1 у мужчин) или высоком (CHA2DS2-VASC≥2) риске инсульта длительность тройной терапии составляет 6 месяцев, затем рекомендована двойная терапия ОАК и одним из антитромбоцитарных препаратов (клопидогрель или аспирин) до 12 месяцев, после 12 месяцев больные должны получать ОАК. При высоком риске кровотечения (HAS-BLED ≥ 3) длительность тройной терапии рекомендовано сократить до 4 недель, после чего показана двойная терапия до 12 месяцев, затем монотерапия ОАК [64,66]. В некоторых случаях возможно увеличение длительности тройной терапии вплоть до 12 месяцев (у больных с покрытыми стентами 1 генерации или при очень высоком риске атеротромбоза (GRACE ≥ 118) и низком риске кровотечения (HAS-BLED) [64].

Консенсус 2014 года по антитромботической терапии при ФП и ОКС определяет длительность тройной терапии у больных с высоким риском кровотечения 4 недели независимо от типа стента [64]. Новые исследования показали, что нет отличий между непокрытыми стентами и стентами с покрытием нового поколения при раннем прекращении двойной антитромбоцитарной терапии [67]. В рекомендациях ЕОК 2016 года говорится о необходимости ТАТ в течение месяца независимо от степени риска развития кровотечения. Исследования комбинированной терапии НОАК с антитромбоцитарными препаратами (в том числе новыми – тикагрелор) у больных с ФП и ЧКВ (плановыми и экстренными) проводятся в настоящее время. Результаты этих исследований позволят определить эффективность и безопасность комбинации НОАК с новыми антиагрегантами у больных с ОКС и ФП.

Патогенетически обоснованными при указанных критических состояниях представляются рекомендации Б.Р. Гельфанда: 1) коррекция гипоперфузии и локальной ишемии гастродуоденальной зоны; 2) повышение защитных свойств слизистой оболочки и стимуляция ее репаративного потенциала; 3) ингибирование желудочной секреции. Важнейшим методом профилактики острых

эрозивно-язвенных поражений и их осложнений является антисекреторная терапия. В настоящее время не вызывает сомнения, что гиперацидное состояние и кислотно-пептическая агрессия являются основной причиной повреждений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. При эрозивно-язвенных поражениях они чаще выступают как производящие факторы на фоне ишемии органов. Для антисекреторной медикаментозной терапии доказали свою максимальную эффективность ингибиторы протонной помпы.

Пациентам с высоким желудочно-кишечным риском предпочтительнее назначить малые дозы АСК с ИПП, чем клопидогрель [68], если кардиологическая ситуация позволяет это сделать. Применение ИПП с антиагрегантами снижает частоту образования язв, следовательно, пациентам с высоким желудочно-кишечным риском предпочтительнее назначить малые дозы АСК с ИПП, чем клопидогрель.

В ходе проведения пяти рандомизированных исследований выявлена незначительная в процентном соотношении, но статистически существенная в отношении эффективности схема: «тестируй и лечи» пациентов с диспептическими явлениями, предполагающая первоначальное проведение неинвазивных методов диагностики инфекции НР и назначение медикаментозного лечения [69–73]. Эта концепция наиболее применима для молодых пациентов с неисследованной диспепсией.

В отношении пациентов старших возрастных групп, особенно больных с системным атеросклерозом и коронарным синдромом, лиц с симптомами тревоги необходимой является схема «эндоскопия и лечение», несмотря на высокую материальную затратность (в связи с высоким риском у данных групп пациентов возникновения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, и как следствие жизнеугрожающих осложнений, злокачественных новообразований). В популяциях с низкой распространённостью НР эндоскопия должна включать в себя полный осмотр пищевода, кардии желудка, дна желудка в ретрофлексии, тела желудка, антрального отдела, луковицы 12-перстной кишки, и нисходящего отдела 12-перстной кишки, с прицельной биопсией участков измененной слизистой [38].

Таким образом, накопленный на сегодня научно-практический материал, говорит не только об актуальности проблемы, но и о необходимости практического применения указанных рекомендаций, ко всем пациентам с различными проявлениями атеросклероза и риском желудочно-кишечных кровотечений. Однако, профилактическая гипоацидная терапия рекомендуется далеко не всем пациентам с атеросклерозом и антиагрегантной и (или) антикоагулянтной терапией. ИПП у пациентов, получающих низкие дозы антикоагулянтов и / или аспирина при стабильных сердечно-сосудистых заболеваниях, не снижают риск развития осложнений терапии со стороны верхней части ЖКТ. ИПП могут предотвратить осложнения при язвенной болезни у пациентов с высоким риском их возникновения [74]. Дозировка антисекреторных препаратов не сертифицируется по степени риска для каждого конкретного пациента. А о санации НР и говорить не приходится,

практического применения данные рекомендации не нашли совсем.

С целью оценки риска кровотечений на сегодня широко используется только шкала HAS-BLED. Достоинство данной шкалы: высокая валидность, недостаток: оценивается только риск кровотечения в целом (а не ЖКК), и нет рекомендаций по профилактике и лечению ОЭГП на весь период антиагрегантной и (или) антикоагулянтной терапии, в зависимости от степени риска ЖКК, которая может быть определена только ориентировочно, учитывая факторы риска его развития.

Стремление современной медицины к персонализации лечения каждого пациента должно опираться на научные исследования и вытекающие из них рекомендации, а не на эмпирический опыт отдельного врача. Подобных исследований и рекомендаций для больных атеросклерозом, принимающих антиагреганты и (или) антикоагулянты, по количеству недостаточно. Более того, они не дают отчетливых рекомендаций по профилактике ЖКК в зависимости от тяжести состояния больного и (или) массивности антиагрегантной (антикоагулянтной) терапии.

Литература | References

1. По данным официального сайта ВОЗ: <http://www.whois.com/ru/> статья от 17 мая 2017 г. WHO Available at: <http://www.whois.com/ru/> (accessed 17 May 2017)
2. *Верткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И.* Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с острым коронарным синдромом // *Лечащий врач.* – 2005. – № 1. – С. 66–70.
Vertkin AL, Zajrat'janc OV, Vovk EI. Porazhenie zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom. *Lechashhij vrach.* 2005; 1:66–70.
3. *Верткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И.* Окончательный диагноз. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
Vertkin AL, Zajrat'janc OV, Vovk EI. Okonchatel'nyj diaznoz. Moscow: GJeOTAR-Media; 2008.
4. *Колобов С. В., Зайратьянц О. В., Попутчикова Е. А.* Морфологические особенности острых эрозий и язв желудка у больных инфарктом миокарда при лечении препаратом «Лосек» // *Морфологические ведомости.* – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 80–82.
Kolobov SV, Zajrat'janc OV, Poputchikova EA. Morfologicheskie osobennosti ostryh jerozij i jazv zheludka u bol'nyh infarktomiokarda pri lechenii preparatom «Losek». *Morfologicheskie vedomosti.* 2002; 3(4): 80–82.
5. *Колобов С. В., Зайратьянц О. В., Хохлова Е. Е., Фролова Ю. В.* Острые эрозивно-язвенные поражения желудка при неотложных состояниях у больных терапевтического профиля. Тез. докл. VI Съезда Научного Общества Гастроэнтерологов России. – М. – 2006. – С. 24–25.
Kolobov SV, Zajrat'janc OV, Hohlova EE, Frolova Ju V. Ostrye jerozivno-jazvennye porazhenija zheludka pri neotlozhnyh sostojanijah u bol'nyh terapevticheskogo profilja. In: *Proceedings of the VI Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia.* Moscow; 2006. P. 24–25.
6. *Колобов С. В., Верткин А. Л., Зайратьянц О. В. и соавт.* Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных инфарктом миокарда. Сб. трудов II Съезда Российского общества патологоанатомов. – М. – 2006. – Т. 1. – С. 70–71.
Kolobov SV, Vertkin AL, Zajrat'janc OV et al. Ostrye jerozivno-jazvennye porazhenija verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh infarktomiokarda. In: *Proceedings of the II Congress of the Russian Society of Pathologists.* Moscow; 2006. P. 70–71.
7. *Колобов С. В., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И. и соавт.* Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Сб. трудов «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». – М.: НИИ морфологии человека РАМН, 2006. – С. 17–18.
Kolobov SV, Zajrat'janc OV, Vovk EI et al. Ostrye jerozivno-jazvennye porazhenija verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta. In: *Proceedings "Actual issues of morphogenesis in health and disease".* Moscow: NII morfologii cheloveka RAMN; 2006. P. 17–18.
8. *Колобов С. В., Зайратьянц О. В., Хохлова Е. Е.* Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечные кровотечения у больных инфарктом миокарда. Сб. тез. докл. VII Московской Ассамблеи «Здоровье Столицы». – М. – 2008. – С. 305–306.
Kolobov SV, Zajrat'janc OV, Hohlova EE. Jerozivno-jazvennye porazhenija zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki i zheludochno-kishechnye krvotечения u bol'nyh infarktomiokarda. Сб. тез. докл. VII Московской Ассамблеи «Здоровье Столицы». – М. – 2008. – С. 305–306.
9. *Маев И. В.* Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 6. – С. 53–59.
Mayev IV. Erosive gastritis: discrete nosological item or universal response of mucosa to damage? *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2005;15(6): 53–59.
10. *Хохлова Е. Е., Колобов С. В., Зайратьянц О. В., Зайратьянц Г. О.* Острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения и кровотечения у больных терапевтического и неврологического профиля. Сб. трудов III Съезда Российского общества патологоанатомов. – Самара: СамГМУ, 2009. – С. 325.
Hohlova EE, Kolobov SV, Zajrat'janc OV, Zajrat'janc GO. Ostrye jerozivno-jazvennye gastroduodenal'nye porazhenija i krvotечения u bol'nyh terapevticheskogo i nevrologicheskogo profilja. In: *Proceedings of the III Congress of the Russian Society of Pathologists.* Samara: SamGMU; 2009. P. 325
11. *Ярема И. В., Колобов С. В., Зайратьянц О. В. и соавт.* Острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения у больных ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными болезнями и хроническими обструктивными болезнями легких // *Хирург.* – 2009. – № 12. – С. 5–13.
Yarema IV, Kolobov SV, Zajrat'yants OV et al. Acute erosive ulcer gastro-duodenal defeats at patients with ischemic heart disease, cerebrovascular illness and chronic obstructive pulmonary disease. *Hirurg.* 2009; 12: 5–13.

12. *Ивашкин В. Т., Шептулин А. А.* Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленные нестероидными противовоспалительными препаратами // *Врач.* – 2001. – № 3. – С. 22–23.
Ivashkin VT, Sheptulin AA. Jerozivno-jazvennye porazhenija zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki, obuslovlennye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. *Vrach.* 2001; 3: 22–23.
13. *Зайратьянц О. В., Колобов С. В., Хохлова Е. Е., Попутчикова Е. А.* Острые эрозивно-язвенные гастроуденальные поражения у терапевтических и неврологических больных // Под ред. Акад. РАН и РАМН В. А. Ткачука. Сб. науч. работ конференции памяти Ю. Л. Перова. – М.: Изд-во МГУ, 2009. – С. 35–43.
Zajrat'janc OV, Kolobov SV, Hohlova EE, Poputchkova EA. Ostrye jerozivno-jazvennye gastroduodenal'nye porazhenija u terapevticheskikh i nevrologicheskikh bol'nyh. In: Proceedings of the conference of the memory of Yu. L. Perov. Moscow: Izd-vo MGU; 2009. P. 35–43.
14. *Зайратьянц О. В., Колобов С. В., Полянко Н. И., Хохлова Е. Е.* Острые эрозивно-язвенные кровотечения у больных терапевтического и неврологического профиля. Сб. тез. докл. VIII Московской Ассамблеи «Здоровье Столицы». – М. – 2009. – С. 256–257.
Zajrat'janc OV, Kolobov SV, Poljanko NI, Hohlova EE. Ostrye jerozivno-jazvennye krvotocchenija u bol'nyh terapevticheskogo i nevrologicheskogo profilja. In: Proceedings of the VIII Moscow Assembly "Capital Health". M; 2009. P. 256–257.
15. *Колобов С. В., Зайратьянц О. В., Лоранская И. Д. и соавт.* Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острым инфарктом миокарда // *Неотложная терапия.* – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 63–67.
Kolobov SV, Zajrat'janc OV, Loranskaja ID et al. Jerozivno-jazvennye porazhenija verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh ostrym infarktomiokarda. *Neotlozhnaja terapija.* 2002; 3(4): 63–67.
16. *Колобов С. В., Зайратьянц О. В., Лоранская И. Д. и соавт.* Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при остром инфаркте миокарда // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2003. – № 1. – С. 95–97.
Kolobov SV, Zajrat'janc OV, Loranskaja ID et al. Jerozivno-jazvennye porazhenija zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki pri ostrom infarkte miokarda. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2003;1: 95–97.
17. *Колобов С. В., Верткин А. Л., Зайратьянц О. В. и соавт.* Лечение и профилактика желудочно-кишечных кровотечений у больных с обострением ИБС // *Терапевт.* – 2006. – № 6. – С. 15–28.
Kolobov SV, Vertkin AL, Zajrat'janc OV et al. Lechenie i profilaktika zheludochno-kishechnyh krvotocchenij u bol'nyh s obostreniem IBS. *Terapevt.* 2006; 6: 15–28
18. *Михайлов А. П., Данилов А. М., Напалков А. Н., Шульгин В. Л.* Острые язвы и эрозии пищеварительного тракта: Учебное пособие. – СПб.: Изд-во С.-Петербург. Ун-та, 2004.
Mihajlov AP, Danilov AM, Napalkov AN, Shul'gin VL. Ostrye jazvy i jerozii pishhevaritel'nogo trakta: Uchebnoe posobie. St. Petersburg: Izd-vo S.-Peterb. Un-ta; 2004.
19. *Гельфанд Б. Р., Гурьянов В. А., Мартынов А. Н. и соавт.* Профилактика стресс – поврежденных желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // *Consilium Medicum.* – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 464–471.
Gel'fand B.R., Gur'janov V.A., Martynov A.N., et al. Profilaktika stress-povrezhdenij zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh v kriticheskikh sostojanijah. *Consilium Medicum.* 2005; 7(6): 464–467.
20. *Стоцко Ю. М., Курьгин А. А., Мусинов И. М.* Ваготомия в лечении острых изъязвлений желудка, осложненных тяжелым кровотечением // *Вестник хирургии.* – 2001. – № 3. – С. 25–29.
Stocko JuM, Kurygin AA, Musinov IM. Vagotomija v lechenii ostryh izjazvlenij zheludka, oslozhnennyh tjazhelym krvotoccheniem. *Vestnik hirurgii.* 2001; 3: 25–29.
21. *Чернов В. Н., Мизиев И. А., Белик Б. М.* Прогнозирование и профилактика возникновения острых язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у хирургических больных // *Вестник хирургии.* – 1999. – № 6. – С. 12–15.
Chernov VN, Miziev IA, Belik BM. Prognozirovanie i profilaktika voznikovenija ostryh jazv i jerozij zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u hirurgicheskikh bol'nyh. *Vestnik hirurgii.* 1999; 6: 12–15.
22. *Шептулин А. А.* Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: факторы риска, лечение, профилактика // *Клин. перспективы в гастроэнтерологии и гепатологии.* – 2001. – № 1. – С. 27–31.
Sheptulin AA. Gastropatija, svjazannaja s priemom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: faktory riska, lechenie, profilaktika. *Klin. perspektivy v gastrojenterologii i gepatologii.* 2001; 1: 27–31.
23. ESC-2017: обновлённые клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний периферических артерий // *Современная кардиология.* – 2017. – Т. 3, № 05. – С. 3.
ESC-2017: obnovljonnnye klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie zabolevanij perifericheskikh arterij. *Sovremennaja kardiologija.* 2017; 3(05): 3.
24. *Калинин А. В.* Симптоматические гастроуденальные язвы и язвенная болезнь // *Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол., колопроктол.* – 2004. – № 3. – С. 22–31.
Kalinin AV. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye jazvy i jazvennaja bolezni'. *Ros. zhurn. gastrojenterol, gepatol., koloproktol.* 2004; 3: 22–31.
25. *Сулейманов З., Гидаятов А., Караев Г. и соавт.* Локализация активных ионов водорода в слизистой оболочке желудка // *Клиническая медицина.* – 2006. – № 9. – С. 66–68.
Sulejmanov Z, Gidajatov A, Karaev G et al. Lokalizacija aktivnyh ionov vodoroda v slizistoj obolochke zheludka. *Klinicheskaja medicina.* 2006; 9: 66–68.
26. *Sachs G., Prinz, C. K. Hersey, S. J.* Mechanism of acid secretion. *Acidrelated disorders.* Palm Beach, Fla.: Sushu Publishing Inc.; 1995. – № 2. – P. 63.
27. *Соколова Г. Н., Царегородцева Т. М., Ткаченко Е. В., Серова Т. И.* Иммунный механизм в пато-и саногенезе при язвенной болезни желудка у лиц среднего и пожилого возраста // *Клиническая геронтология.* – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 34–40.
Sokolova GN, Tsaregorodsteva TM, Tkachenko EV, Serova TI. Immune mechanism in patho and sanogenesis of stomach ulcer of aged patients. *Klinicheskaja gerontologija.* 2006; 12(1): 34–40.
28. *Leontiadis G. I., Sharma V. K., Howden C. W.* Proton pump inhibitor treatment f or acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev,* 2006, V.25,

- № 1, P. CD002094. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002094.pub3>
29. *Triadafilopoulos G.* Review article: the role of antisecretory therapy in management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, V.22, № s3, P. 53–58. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02717.x>
 30. *Звенигородская Л. А., Горунувская И. Г.* Особенности язвенной болезни у лиц пожилого и старческого возраста // *Клиническая геронтология*. – 2003. – № 9. – С. 50–51.
Zvenigorodskaja LA, Gorunovskaja IG. Osobennosti jazvennoj bolezni u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Klinicheskaja gerontologija*. 2003; 9: 50–51.
 31. *Черняев, А. Я.* Клинико-морфологическая характеристика язвенной болезни у лиц пожилого возраста // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2002. – № 2. – С. 18–21.
Cherniaev, A. Ya. Clinical and morphological characteristics of ulcer in elderly patients. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2002;(2):18–21.
 32. *Звенигородская Л. А., Кузнецов М. Р., Самсонова Н. Г., Таранченко Ю. В.* Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2002. – № 2. – С. 13–17.
Zvenigirodskaja LA, Kuznetsov MP, Samsonova NG, Taranchenko Ju V. Chronic ischemic disease of the digestive system. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2002; 2:13–17.
 33. *Пиманов С. И., Семенова Е. В., Макаренко Е. В., Руселик Е. А.* Гастроудоденальные язвы, вызываемые антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям // *Consilium medicum*. – 2009. – Т. 11, № 8. – С. 13–20.
Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Ruselik EA. Gastroduodenal'nye jazvy, vyzyvayemye antiagregantami i nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: profilaktika po novym rekomendacijam. *Consilium medicum*. 2009; 11(8):13–20.
 34. *Лазебник Л. Б., Звенигородский Л. А.* Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с
Lazebnik LB, Zvenigorodskij LA Metabolicheskij sindrom i organy pishhevarenija. Moscow, Anaharsis; 2009, 184 p.
 35. *Осадчий В. А.* Состояние микроциркуляции, симпатoadреналовой и гистаминореактивной систем и влияние их изменений на особенности рецидива язвенной болезни у больных инфарктом миокарда // *Клин. мед.* – 2005. – № 3. – С. 34–38.
Osadchij V A. Sostojanie mikrocirkuljacji, simpatoadrenalovoj i gistaminoreaktivnoj sistem i vlijanie ih izmenenij na osobennosti recidiva jazvennoj bolezni u bol'nyh infarktom miokarda. *Klin. med.* 2005; 3: 34–38.
 36. *Пиманов С. И., Макаренко Е. В.* Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/Флорентийского и Торонтского консенсусов // *Медицинский совет*. – 2017. – № 15. – С. 10–17.
Pimanov SI, Makarenko EV. Optimized eradication protocols: recommendations of the American gastroenterologist board, Masstrikt V/Florentine and Toronto consensuses. *Medicinskij sovet*. 2017; 15: 10–17.
 37. *Маев И. В., Самсонов А. А.* Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3) // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. – 2006. – Т. 8, № 1 (Прил.). – С. 3–8
Maev IV, Samsonov AA. Sovremennye standarty lechenija kislotozavisimyh zabolevanij, associirovannyh s *H. pylori* (materialy konsensusa Maastricht-3). *Consilium Medicum. Gastrojenterologija*. 2006; 8(1) (Pril.): 3–8.
 38. *Старостин Б. Д.* Лечение *Helicobacter pylori*-инфекции – Маастрихтский V/Флорентийский консенсусный отчет (перевод с комментариями) // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2017. – № 1. – С. 2–22.
Starostin BD. Treatment of *Helicobacter pylori* infection – Maastricht V/Florentine consensus report (translation with commentary). *Gastroenterologia St. Petersburga*. 2017;1: 2–22.
 39. *Мельников М. В., Сабодаш В. Б., Апресян А. Ю.* Состояние слизистой оболочки проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных периферическим атеросклерозом // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 2. – С. 117–120.
Melnikov MV, Sabodash VB, Apresyan AY. The state of mucous membrane of the stomach and duodenum patients with obliterating atherosclerosis. *Fundamental'nye issledovanija*. 2013; 2: 117–120.
 40. *Смолькина А. В., Максин А. А., Шабает П. М., Рогова Ю. Ю.* Сочетание заболеваний гастродуоденальной зоны с критической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2012. – № 2 (Прилож.). – С. 363–364.
Smol'kina AV, Maksin AA, Shabaev RM, Rogova JuJu. Sochetanie zabolevanij gastroduodenal'noj zony s kriticheskoj ishemiej nizhnih konechnostej. *Angiologija i sosudistaja hirurgija*. 2012; 2 (Prilozh.): 363–364.
 41. *Фокин А. А., Олевская Е. Р., Орехова Л. А. и соавт.* Заболевания проксимального отдела желудочно-кишечного тракта у больных с окклюзионно-стенотическими изменениями брюшной аорты и артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 1999. – № 2. – С. 114–118.
Fokin AA, Olevskaja ER, Orehova LA et al. Zabolevanija proksimal'nogo otdela zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh s okkljuzionno-stenoticheskimi izmenenijami brjushnoj aorty i arterij nizhnih konechnostej. *Angiologija i sosudistaja hirurgija*. 1999; 2: 114–118.
 42. *Бельков Ю. А., Шинкевич Э. В., Макеев А. Г. и соавт.* Тактика лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей при эрозивно-язвенных гастродуоденитах // *Хирургия*. – 2004. – № 3. – С. 38–41.
Bel'kov JuA, Shinkevich JeV, Makeev AG et al. Taktika lechenija bol'nyh s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej pri jerozivno-jazvennyh gastroduodenitah. *Hirurgija*. 2004; 3: 38–41.
 43. *Braunwald E, Antman E. M., Beasley J. W. et al.* ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*, 2002, V.106, № 14, P. 1893–1900. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000037106.76139.53>
 44. *Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M. T. et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory

- drugs, aspirin and combinations. *Gut*, 2006, V.55, № 12, P. 1731–1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>
45. Siller-Matula J.M., Spiel A.O., Lang I.M. et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*, 2009, V.157, № 1, P. 148.e1–148.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.09.017>
 46. Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt F.W. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013, V.381, № 9872, P. 1107–1115. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)62177-1)
 47. Gao F., Zhou Y.J., Wang Z.J. et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. *Int. J. Cardiol*, 2011, V. 148, № 1, P. 96–101.
 48. Gibson C.M., Chakrabarti A.K., Mega J. et al. ATLAS ACS-2-TIMI 51 Investigators. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS2 TIMI 51. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2013, V.62, № 4, P. 286–290. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.041>
 49. Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H. et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2012, V.126, № 10, P. 1185–1193. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.114967>
 50. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med*, 2012, V.366, № 1, P. 9–19. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112277>
 51. Pipilis A., Lazaros G., Tsakonas G. Triple Antithrombotic Therapy with Aspirin, a Thienopyridine Derivative Plus Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting. *Hellenic J. Cardiol*, 2010, № 51, P. 330–337.
 52. Sorensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z. et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*, 2009, V.374, № 9706, P. 1967–1974. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61751-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61751-7)
 53. Steg P.G., Huber K., Andreotti F. et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*, 2011, V.32, № 15, P. 1854–1864. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr204>
 54. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*, 2006, V.114, № 8, P. 774–782. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.612812>
 55. Hamon M., Lemesle G., Tricot O. et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2014, V.64, № 14, P. 1430–1436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.957>
 56. Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B. et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2013, V.62, № 11, P. 981–989. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.029>
 57. Moscucci M. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes; the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J*, 2003, V.24, № 20, P. 1815–1823. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00485-8](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00485-8)
 58. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes ESC Working group on thrombosis. Task Force on anticoagulants in heart disease position paper. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2012, V.59, № 16, P. 1413–1425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.008>
 59. Faxon D.P., Eikelboom J.W., Berger P. et al. Consensus document: antithrombotic therapy inpatients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb. Haemost*, 2011, V.106, № 10, P. 571–584. <https://doi.org/10.1160/th11-04-0262>
 60. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, V.15, № 3, P. 625–651. <https://doi.org/10.1093/europace/eut083>
 61. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015, V.17, № 10, P. 1467–1507. <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>
 62. Karjalainen P.P., Vikman S., Niemela M. et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur. Heart J*, 2008, V.29, № 8, P. 1001–1010. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn099>
 63. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F. et al. Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting. *Eur. Heart J*, 2010, V.31, № 11, P. 1311–1318. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq117>
 64. Lip G.Y., Windecker S., Huber K. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and AsiaPacific Heart Rhythm Society (APHS). *Eur. Heart J*, 2014, V.35, № 45, P. 3155–3179. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu298>
 65. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J*, 2014, V.35, № 37, P. 2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
 66. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, V.37, № 38, P. 2893–2962.
 67. Chan F.K.L. The David Y. Graham Lecture: Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in a COX-2 Restricted Environment. *Am J Gastroenterol*, 2008, V.103, № 1, P. 221–227. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01545.x>
 68. Енисеева Е. С. Двойная и тройная антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий

- и остром коронарном синдроме // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – № 2. – С. 18–22.
- Eniseeva ES.* Double and triple antithrombotic therapy in atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Sibirskij medicinskij zhurnal* (Irkutsk). 2016; 2: 18–22.
69. *Arents N.L.A., Thijs J. C., van Zwet A. A. et al.* Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing 'test-and-treat' with prompt endoscopy. *Arch Intern Med* 2003, № 163(13), P. 1606–1612. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.13.1606>
70. *Duggan A. E., Elliott C. A., Miller P. et al.* Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, *Helicobacter pylori* testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, № 29, P. 55–68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03852.x>
71. *Lassen A. T., Pedersen F. M., Bytzer P. et al.* *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomized trial. *Lancet*. 2000, № 356, P. 455–460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02553-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02553-8)
72. *McColl K.E.L., Murray L. S., Gillen D. et al.* Randomised trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive H pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ*. – 2002, № 324, P. 999–1002. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7344.999>
73. *Delaney B., Ford A. C., Forman D. et al.* Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005. – № 4, P. CD001961. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001961.pub2>
74. *Moayyedi P., Eikelboom J. W., Bosch J. et al.* LB15 – A randomized trial of proton pump inhibitors versus placebo to prevent upper gastrointestinal bleeding in patients receiving Rivaroxaban or Aspirin. *United European Gastroenterology Ueg Week*, 2018.