

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА)

О.О. Шахматова¹, А.Л. Комаров¹, В.В. Коробкова¹, Е.Б. Яровая^{1,2}, М.В. Андреевская¹, А.Г. Шулешова¹, Е.П. Панченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Введение. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются частыми осложнениями антитромбоцитарной терапии. Данные из реальной клинической практики, характеризующие спектр факторов риска ЖКК, профилактическое назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), частоту кровотечений и их отдаленные последствия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), ограничены.

Цель. Выявить предикторы ЖКК у пациентов со стабильной ИБС, оценить роль ИПП в профилактике кровотечений и долгосрочный прогноз пациентов после перенесенных ЖКК.

Материалы и методы. В одноцентровый проспективный РЕГистр длительной Антитромботической Терапии (РЕГАТА) включены 934 больных со стабильной ИБС (медиана возраста 61 [53–68] год, 78,6% мужчин). По усмотрению врача проводились скрининг на наличие атеросклероза периферических артерий (АПА) и аневризмы брюшной аорты (АБА), эзофагогастроуденоскопия. Двойную антитромбоцитарную терапию получали 76% больных в течение 6–12 мес после плановых чрескожных коронарных вмешательств. ИПП назначались в 28,3% случаев.

Результаты. Медиана длительности наблюдения составила 2,5 [1,1–5,1] года. Частота ЖКК – 1,9 на 100 пациентов в год. Анамнез язвенной болезни (отношение шансов – ОШ 4,7; доверительный интервал – 95% ДИ 1,9–11,8; $p=0,001$), эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОШ 6,7; 2,7–16,6; $p=0,00004$), а также сопутствующие заболевания, ассоциирующиеся со снижением кровоснабжения слизистой оболочки, такие как хроническая сердечная недостаточность (ОШ 6,1; 2,3–16,0; $p=0,0002$), АБА (ОШ 9,3; 2,5–34,2; $p=0,0008$) и АПА (ОШ 2,3; 0,98–5,5; $p=0,05$) оказались независимыми предикторами ЖКК. Частота АБА среди перенесших ЖКК составила 19,6% (у пациентов без ЖКК – 1,4%; $p<0,001$). Получали ИПП 90,2% пациентов, перенесших ЖКК; частота ЖКК у принимающих пантопразол и омепразол достоверно не различалась. После ЖКК частота рецидивов кровотечения составила 7,8%, тромботических осложнений – 31,4%, смертность – 17,7% в течение 30 дней, 19,4% в течение 1 года и 35,3% за весь период наблюдения. Предикторами смертельных исходов оказались АБА (ОШ 92,5; 7,7–107,9; $p<0,0001$), АПА (ОШ 4,2; 1,03–17,2; $p=0,045$) и хроническая сердечная недостаточность (ОШ 34,5; 8,5–140,6; $p<0,0001$). Наихудший прогноз ожидал больных, которые перенесли ЖКК и тромботические осложнения: 2/3 таких пациентов умерли.

Заключение. У пациентов со стабильной ИБС предикторами ЖКК и последующего неблагоприятного прогноза являются факторы, отражающие «бремя» атеротромбоза, – АБА, периферический атеросклероз и хроническая сердечная недостаточность. Регистрация: <https://www.clinicaltrials.gov>; уникальный номер NCT04347200.

Ключевые слова: желудочно-кишечное кровотечение, стабильная ИБС, аневризма брюшного отдела аорты, атеросклероз периферических артерий, ингибиторы протонной помпы, матриксные металлопротеиназы, смертность, тромботические осложнения.

Для цитирования: Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 30–38. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000699

Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy “REGATTA” results)

О.О. Shakhmatova¹, А.Л. Komarov¹, В.В. Korobkova¹, Е.Б. Yarovaya^{1,2}, М.В. Andreevskaya¹, А.Г. Shuleshova¹, Е.П. Panchenko¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Upper gastrointestinal (UGI) bleeding is a common complication of antiplatelet therapy. Data from real clinical practice that characterize the range of risk factors for UGI bleeding, prophylactic proton pump inhibitors (PPIs) therapy, bleeding frequency and their long-term effects in patients with stable coronary artery disease (CAD) are limited.

Aim. To identify predictors of UGI bleeding in patients with stable CAD, to assess the role of PPI in the prevention of bleeding and the long-term prognosis of patients after bleeding.

Materials and methods. 934 patients with stable CAD (median age 61 [53–68] years, 78.6% men) were included in the single institution prospective REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy (REGATTA). Atherosclerosis of peripheral arteries (APA) and abdominal aortic aneurysm (AAA) screening was performed by doctor decision, as well as esophagogastroduodenoscopy. 76% of patients received dual antiplatelet therapy for 6–12 months after elective PCI. PPIs were prescribed in 28.3% of cases.

Results. The median follow-up was 2.5 [1.1–5.1] years. The frequency of overt UGI bleeding was 1.9 per 100 patients per year. Anamnesis of peptic ulcer disease (OR 4.7; 95% CI 1.9–11.8; $p=0.001$), erosion of the upper gastrointestinal tract (OR 6.7; 2.7–16.6; $p=0.00004$), as well as concomitant diseases associated with a decrease in blood supply to the mucosa, such as heart failure – HF (OR 6.1; 2.3–16.0; $p=0.0002$), AAA (OR 9.3; 2.5–34.2; $p=0.0008$) and APA (OR 2.3; 0.98–5.5; $p=0.05$) turned out to be independent predictors of UGI bleeding. The frequency of AAA among those who underwent UGI bleeding was 19.6% (in patients without bleeding – 1.4%; $p<0.001$). 90.2% of patients with UGI bleeding received PPI; the frequency of UGI bleeding in patients receiving pantoprazole and omeprazole did not differ

significantly. After UGI bleeding, rebleeding rate was 7.8%, thrombotic events (TE) rate – 31.4%, mortality rate – 17.7% for 30 days, 19.4% for 1 year and 35.3% for the entire observation period. The predictors of deaths were AAA (OR 92.5; 7.7–107.9; $p < 0.0001$), APA (OR 4.2; 1.03–17.2; $p = 0.045$) and HF (OR 34.5; 8.5–140.6; $p < 0.0001$). The worst prognosis was expected for patients who underwent UGI bleeding and thrombotic events: 2/3 of these patients died.

Conclusion. In a prospective analysis of patients with stable CAD, we identified UGI bleeding was a significant risk factor for late thromboembolism and death, compared with patients without bleeding. Predictors of UGI bleeding and poor prognosis are factors that indicate atherothrombotic burden – abdominal aortic aneurysm, peripheral atherosclerosis and HF. Registration: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT04347200.

Keywords: upper gastrointestinal bleeding, UGI bleeding, stable CAD, abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial atherosclerosis, proton pump inhibitors, matrix metalloproteinases, mortality, thrombotic complications.

For citation: Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy “REGATTA” results). *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 30–38. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000699

АСК – ацетилсалициловая кислота
БЦА – брахиоцефальная артерия
ГКС – глюкокортикоид
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИПП – ингибитор протонной помпы

ЛПИ САД – лодыжечно-плечевой индекс систолического артериального давления
ММП – матриксная металлопротеиназа
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
ОКС – острый коронарный синдром
ОШ – отношение шансов
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТО – тромботическое осложнение
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия

Введение

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются самыми частыми из серьезных осложнений антиагрегантной терапии [1]. Помимо очевидных неблагоприятных последствий ЖКК увеличивают риск тромботических осложнений (ТО), в том числе за счет отмены антиагрегантных препаратов, в конечном итоге приводя к существенному увеличению смертности [2]. В качестве основных факторов риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема антиагрегантов принято рассматривать перенесенное ранее ЖКК, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), эрозии верхнего отдела ЖКТ, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), диспепсию, инфицирование *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, сопутствующий прием антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГКС), ингибиторов

обратного захвата серотонина, злоупотребление алкоголем и курение [3]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антагонисты H_2 -рецепторов снижают риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих антиагреганты [4–7], причем ИПП делают это более эффективно [8, 9]. ИПП не только предотвращают ЖКК, но и уменьшают тяжесть тех кровотечений, которые все-таки случились, за счет лучшей стабилизации тромба при снижении кислотности содержимого желудка [10].

Имеющейся на сегодня информации оказалось недостаточно для того, чтобы четко унифицировать стратификацию риска ЖКК, сформулировать показания к профилактическому назначению противоязвенной терапии, определить оптимальный препарат, дозировку и необходимую длительность приема лекарственного средства. Даже если клинические рекомендации освещают этот вопрос, они довольно существенно разнятся (в качестве примера в табл. 1 приведен обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов, в которых так или иначе затрагивается вопрос безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца – ИБС).

Данные из реальной клинической практики, характеризующие спектр факторов риска ЖКК, профилактическое назначение ИПП, частоту кровотечений и их последствия у пациентов с ИБС, также ограничены. Особенно мало данных о пациентах со стабильной ИБС, у которых риск ЖКК ниже, чем у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), вследствие чего мы выбрали именно этот контингент пациентов в качестве объекта нашего исследования.

Сопоставляя результаты двух самых крупных на сегодня рандомизированных исследований, оценивавших эффектив-

Сведения об авторах:

Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-9141-103X

Коробкова Валерия Вадимовна – аспирант отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3536-9177

Яровая Елена Борисовна – д.ф.м.н., вед. науч. сотр. научно-организационного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. теории вероятностей механико-математического фак-та ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-6615-4315

Андреевская Марина Владимировна – к.м.н., науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-5917-0205

Шулеишова Алла Григорьевна – д.м.н., проф., зав. эндоскопическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-1201-5931

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9158-2522

Контактная информация:

Шахматова Ольга Олеговна – к.м.н., науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-67-80; +7(903)107-47-33; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4616-1892

Таблица 1. Медикаментозная профилактика кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне антиромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов

ОКС, ЧКВ	
ОКС без подъема сегмента ST, 2015 [11]	ИПП рекомендованы пациентам с высоким риском ЖКК, обусловленным: <ul style="list-style-type: none"> • анамнезом ЖКК или язвенной болезни желудка/ДПК • приемом «тройной терапии», включающей антикоагулянт • длительным приемом НПВП или ГКС • наличием хотя бы двух из перечисленных признаков: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, ГЭРБ, инфицирование <i>H. pylori</i>, хроническое злоупотребление алкоголем
ОКС с подъемом сегмента ST, 2017 [12]	ИПП рекомендованы пациентам с высоким риском ЖКК, обусловленным: <ul style="list-style-type: none"> • анамнезом ЖКК • приемом «тройной терапии», включающей антикоагулянт • наличием множественных факторов риска ЖКК (пожилой возраст, длительное применение НПВП или ГКС, инфицирование <i>H. pylori</i>)
ДАТ, 2017 [13]	ИПП рекомендованы всем пациентам, принимающим ДАТ
Коронарная реваскуляризация, 2018 [14]	ИПП рекомендованы пациентам, получающим «тройную» антиромботическую терапию, включая антикоагулянт
Стабильная ИБС (в том числе без реваскуляризации)	
Хронические коронарные синдромы, 2019 [15]	ИПП показаны пациентам, получающим любую антиромботическую терапию, при высоком риске ЖКК (критерии не уточняются). По-видимому, предпочтительно избегать совместного приема клопидогрела с омега-3-жирными кислотами или эзомепразолом, принимая во внимание их возможное взаимодействие
Применение антиромбоцитарных препаратов, 2004 [16]	Рутинное назначение ИПП не рекомендовано всем пациентам, получающим монотерапию АСК

ность ИПП в предотвращении ЖКК у пациентов с ИБС, складывается впечатление, что роль противоязвенной терапии в предотвращении геморрагий у стабильных пациентов ниже по сравнению с более тяжелыми пациентами с ОКС. Так, в исследовании COGENT [17], в которое почти 1/2 больных включались сразу после перенесенного ОКС, прием ИПП ассоциировался со снижением риска явных кровотечений из верхних отделов ЖКТ на 87% (отношение шансов – ОШ 0,13; 95% доверительный интервал – ДИ 0,03–0,56; $p=0,001$), тогда как в исследовании COMPASS PPI [18] применение ИПП привело лишь к 48% снижению риска ЖКК (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,28–0,94; $p=0,03$). Вероятно, у пациентов со стабильной ИБС большой вклад в патогенез поражения ЖКТ могут вносить хронические состояния, ухудшающие кровоснабжение слизистой оболочки и, соответственно, замедляющие ее репарацию.

Цель исследования – выявить предикторы ЖКК у пациентов со стабильной ИБС, получающих стандартную медикаментозную терапию, оценить роль ИПП в профилактике кровотечений, а также оценить прогноз больных после перенесенных ЖКК.

Материалы и методы

Данная работа является фрагментом одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА (РЕГистр длительной Антиромботической Терапии), проводимого на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Протокол проведения регистра одобрен локальным этическим комитетом, все участники подписали информированное согласие. Набор пациентов со стабильной ИБС осуществлялся в период с 2003 по 2018 г.

Критерии включения в исследование. В исследование включались пациенты в возрасте ≥ 18 лет со стабильными проявлениями ИБС, диагноз которой устанавливался при наличии хотя бы одного критерия: документированной ише-

мии миокарда при выполнении нагрузочных проб, перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) или стенозе коронарной артерии $\geq 50\%$ по данным ангиографии.

Критерии невключения в исследование. В исследование не включались пациенты со следующими параметрами: ОКС давностью менее 1 года, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) давностью менее 1 мес, эпизод венозной тромбоземболии давностью менее 6 мес, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса по NYHA, противопоказания к приему антиромботических препаратов, потребность в длительном приеме ГКС или НПВП, ожидаемая продолжительность предстоящей жизни менее 6 мес.

Ход исследования

Все пациенты исходно проходили стандартное клинико-инструментальное обследование, включающее сбор анамнеза, оценку классических факторов риска ИБС, проведение электрокардиографии и эхокардиографии. У всех участников исследования выполнялись оценка клинической картины перемежающейся хромоты и определение лодыжечно-плечевого индекса систолического артериального давления (ЛПИ САД) с помощью портативного доплеровского датчика. В большинстве случаев при наличии симптомов перемежающейся хромоты и/или снижения ЛПИ САД $< 0,9$ проводилось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей. На усмотрение лечащих врачей осуществлялось обследование с целью выявления периферического атеросклероза иной локализации (дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий – БЦА, дуплексное сканирование или мультиспиральная компьютерная томография ветвей брюшной аорты). Критерии диагноза «периферический атеросклероз» представлены в **табл. 2**. Также на усмотрение лечащего врача осуществлялся скрининг аневризмы брюшного отдела аорты с использованием дуплексного сканирования.

Таблица 2. Критерии диагноза «периферический атеросклероз»

- Симптомное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота), подтвержденное низким ЛППИ < 0,9 и/или наличием стеноза магистральных артерий нижних конечностей $\geq 50\%$ по данным любого визуализирующего метода
- Атеросклеротическое поражение БЦА, ветвей брюшного отдела аорты (почечных артерий, чревного ствола и т.п.) со стенозом $\geq 50\%$ по данным любого визуализирующего метода
- Предшествующая реваскуляризация во всех перечисленных выше сосудистых бассейнах

Большая часть пациентов включались в регистр после плановых эндоваскулярных вмешательств. Локальный протокол нашей клиники предполагает проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в рамках предоперационного обследования (выполнение исследования оставалось на усмотрение лечащего врача). В случае выявления эрозивно-язвенного поражения плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с назначением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) откладывалось, назначалась противоязвенная терапия с проведением контрольной ЭГДС, которая также выполнялась многим пациентам в течение периода наблюдения.

Мы не располагаем данными относительно таких факторов риска ЖКК у наших пациентов, как количество употребляемого алкоголя, инфицированность *H. pylori* и длительный прием ингибиторов обратного захвата серотонина.

Всем участникам исследования на момент включения в регистр назначена терапия в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями. Ацетилсалициловая кислота (АСК) назначалась всем участникам исследования, дополнительно в течение 6–12 мес после ЧКВ пациенты получали клопидогрел. Назначена также гиполипидемическая терапия, при необходимости – антиангинальные и гипотензивные препараты. На усмотрение врача могла быть назначена профилактическая противоязвенная терапия. Приверженность терапии оценивалась при каждом контакте с пациентом.

Запланированная длительность проспективного наблюдения – 18 мес и более. Визиты в клинику проводились каждые 6 мес в первые 18 мес, на момент завершения наблюдения, а также по потребности пациента. Телефонные контакты осуществлялись каждые 3 мес. Медиана длительности наблюдения составила 2,5 [1,1–5,1] года. За время наблюдения умер 51 пациент; остальные больные прослежены до завершения исследования.

Конечные точки

Первичная конечная точка включала все случаи явных кровотечений из верхних отделов ЖКТ (гематемезис и/или мелена) из установленного либо неустановленного источника.

Также регистрировались следующие неблагоприятные события: смерть (с указанием ее причины), ИМ, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, инсульт, ТИА, тромбоз периферических артерий.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакетов программ Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics 20.0. Непрерывные величины представлены в виде

Таблица 3. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Социально-демографические факторы	
Возраст, медиана [25–75%], лет	61 [53–68]
Мужчины, <i>n</i> (%)	723 (78,6)
Одинокое проживание, <i>n</i> (%)	68 (7,0)
Отсутствие высшего образования, <i>n</i> (%)	357 (38,2)
Неполная рабочая занятость, <i>n</i> (%)	505 (54,1)
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	
Артериальная гипертония, <i>n</i> (%)	807 (86,4)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	190 (20,3)
Курение в настоящее время, <i>n</i> (%)	207 (22,2)
Отсутствие целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности на момент включения, <i>n</i> (%)	483 (51,7)
Ожирение, <i>n</i> (%)	390 (42,8)
Хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии, <i>n</i> (%)	97 (10,4)
Сердечно-сосудистые заболевания	
Стабильная стенокардия II–III функционального класса по NYHA, <i>n</i> (%)	775 (83,0)
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	537 (57,5)
ХСН (NYHA II–III), <i>n</i> (%)	73 (7,8)
ЧКВ/коронарное шунтирование в анамнезе, <i>n</i> (%)	464 (49,7)/103 (11,0)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, <i>n</i> (%)	53 (4,2)/25 (2,7)
Периферический атеросклероз и аневризма брюшного отдела аорты	554 (59,3)
Периферический атеросклероз, <i>n</i> (%)	160 (17,1)
Атеросклероз БЦА, <i>n</i> (%)	102 (18,4)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%)	33 (6,0)
Атеросклероз БЦА + артерии нижних конечностей, <i>n</i> (%)	25 (4,5)
Хирургическое вмешательство на БЦА/артериях нижних конечностей, <i>n</i> (%)	13 (2,4)/6 (1,1)
Аневризма брюшного отдела аорты (в том числе после хирургической коррекции)	22 (2,4)
Факторы риска ЖКК	
Язва желудка/ДПК в анамнезе, <i>n</i> (%)	164 (17,6)
Эрозивный эзофагит/гастрит/дуоденит в анамнезе, <i>n</i> (%)	238 (25,5)
ЖКК в анамнезе, <i>n</i> (%)	6 (0,6)
Медикаментозная терапия	
ДАТ	722 (77,3)
Антикоагулянты	48 (5,1)
ИПП	264 (28,3)
Омепразол	152 (16,3)
Пантопразол	106 (11,4)
Другие препараты	6 (0,6)
Длительный прием НПВП	4 (0,4)

Таблица 4. Стандартные факторы риска ЖКК у пациентов, перенесших и не перенесших кровотечение

Признак	Кровотечение (n=51)	Нет кровотечения (n=883)	Значение p
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	28 (54,9)	311 (35,2)	0,05
Эрозивный эзофагит/гастрит/бульбит, n (%)	29 (56,9)	209 (23,7)	<0,001
Язва желудка или ДПК, n (%)	23 (45,1)	141 (16)	<0,001
ЖКК в анамнезе, n (%)	6 (11,8)	0	НД
Длительный прием НПВП, n (%)	4 (7,8)	0	НД
ДАТ, n (%)	24 (47,1)	699 (79,2)	<0,001
Антикоагулянтная терапия, n (%)	12 (23,5)	36 (4,1)	<0,001
Антикоагулянт + антиагрегант, n (%)	4 (7,8)	19 (2,2)	0,011
Общее число факторов риска ЖКК, n (%)			
0	0	48 (5,4)	0,09
1	10 (19,6)	371 (42)	0,002
2	19 (37,3)	335 (38,0)	0,92
3	10 (19,6)	116 (13,1)	0,19
4	12 (23,5)	13 (1,5)	<0,001

Примечание. НД – недостоверно.

медианы с указанием границ интерквартильного размаха (25 и 75-й квартиль), категориальные величины представлены в виде частоты встречаемости (%). Частота неблагоприятных событий рассчитана на 100 пациентов в год. Кривые выживаемости построены методом Каплана–Мейера, их сравнение проведено с использованием логарифмического рангового критерия с учетом поправок Холма на множественные сравнения. Однофакторный анализ и многофакторный анализ проведены методом логистической регрессии. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исходная характеристика пациентов

Всего в исследование включены 934 пациента (медиана возраста 61 [53–68] год, 78,6% мужчин). У 161 (17,1%) человека выявлены признаки периферического атеросклероза как минимум в одном сосудистом бассейне, аневризма брюшного отдела аорты диагностирована в 2,4% случаев. На этапе включения 76% больных подвергнуты плановым ЧКВ и получали ДАТ в течение 6–12 мес с дальнейшим переходом на монотерапию АСК; остальные пациенты с момента включения в исследование принимали АСК. У 48 больных в течение периода наблюдения возникла потребность в приеме пероральных антикоагулянтов в связи с развитием фибрилляции предсердий или венозной тромбоэмболии (в том числе 23 пациента в течение некоторого времени получали комбинацию антикоагулянта и антиагрегантов). Четверо пациентов длительно принимали НПВП в связи с прогрессированием остеоартроза.

Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ в анамнезе имело место у 25,5% пациентов, ЖКК в анамнезе – у 0,6%. ИПП на длительной основе (не менее 30 дней) назначались в 28,3% случаев (из них в 7,3% – профилактически, в отсутствие анамнеза эрозивно-язвенного поражения ЖКТ или ЖКК). Во всей когорте чаще всего (16,3% пациентов) назначался омепразол, несколько реже – пантопразол (11,4%). На рис. 1 (см. на цветной вклейке) отражена динамика назначения ИПП за весь период включения пациентов в регистр: отмечался неуклонный прирост числа лиц, которым назначали эти препараты с профилактической целью, причем доля пантопразола все время увеличивалась.

Исходная клинично-демографическая характеристика на момент включения и релевантная обсуждаемому вопросу медикаментозная терапия представлены в табл. 3.

Кровотечения из верхних отделов ЖКТ: частота, источники, факторы риска

Частота явных кровотечений из верхних отделов ЖКТ относительно небольшая – 1,9 на 100 пациентов в год. Источниками кровотечения являлись: пептические язвы (35,3%), эрозии (11,8%), синдром Меллори–Вейса (5,7%) и злокачественные новообразования (3,9%). У 43,3% больных источники кровотечения достоверно не установлен.

Подавляющее большинство зарегистрированных кровотечений (43 из 51) произошло у лиц с эрозивно-язвенным анамнезом (n=369). Частота ЖКК у таких пациентов составила 4,7 на 100 человеко-лет (11,7% лиц с эрозивно-язвенным анамнезом перенесли ЖКК за период наблюдения). В табл. 4 представлена частота «классических» факторов риска ЖКК у пациентов, перенесших и не перенесших кровотечение.

Обращает на себя внимание, что у преобладающего числа пациентов с 3–4 «классическими» факторами риска кровотечение так и не произошло, тогда как в подгруппе пациентов с кровотечением больше чем у 1/2 больных обнаруживалось не более 1–2 факторов риска. Эти находки инспирировали поиск новых предикторов ЖКК, которые не учитываются рекомендованными к применению шкалами. Помимо стандартных факторов риска мы включили в анализ по выявлению предикторов ЖКК у пациентов с ИБС ряд сопутствующих заболеваний, а также лабораторных и инструментальных маркеров. Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС, длительно получающих 1–2 антитромбоцитарных препарата, являются следующие признаки: анамнез язвенной болезни (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,9–11,8; $p=0,001$) или эрозий (ОШ 6,7; 95% ДИ 2,7–16,6; $p=0,00004$) верхних отделов ЖКТ, а также ХСН (ОШ 6,1; 95% ДИ 2,3–16,0; $p=0,0002$) и аневризма брюшного отдела аорты (ОШ 9,3; 95% ДИ 2,5–34,2; $p=0,0008$). Наличие периферического атеросклероза также демонстрировало тенденцию к увеличению риска ЖКК (ОШ 2,3; 95% ДИ 0,98–5,5; $p=0,05$); рис. 2 (см. на цветной вклейке).

Наиболее сильная связь с развитием ЖКК продемонстрирована для аневризмы брюшного отдела аорты. Действительно, из 51 пациента, перенесшего ЖКК, 10 (19,6%) страдали аневризмой брюшного отдела аорты, тогда как у лиц без ЖКК эта патология регистрировалась в 1,4% случаев ($p < 0,001$). Один эпизод ЖКК произошел на 2-е сутки после эндоваскулярного протезирования аорты. Ни одного случая аорто-энтеральной фистулы как причины ЖКК [17] у этих пациентов не выявлено. Среди всех пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты 8 (36,4%) страдали язвенной болезнью (3 из них – в сочетании с эрозивным гастритом), 8 (36,4%) – изолированным эрозивным поражением верхних отделов ЖКТ, 2 (9,1%) перенесли ранее ЖКК.

Эффективность профилактической терапии ИПП

ИПП назначили всем пациентам с анамнезом ЖКК, а также всем пациентам, принимающим НПВП или антикоагулянты. Частота назначения ИПП у больных с язвой в анамнезе составила 51,8%, с эрозивным поражением верхних отделов ЖКТ – 49,6%, у принимающих ДАТ – 30,1%. Прием ИПП не смог устранить риск ЖКК полностью: среди пациентов, получающих эти препараты длительно, частота ЖКК составила 7,0 случая на 100 пациентов в год (риск выше, чем во всей когорте, поскольку основная масса этих больных получали ИПП из-за эрозивно-язвенного анамнеза). У 46 (90,2%) пациентов из 51 ЖКК развилось на фоне длительного приема ИПП. Частота ЖКК у принимающих пантопразол и омепразол достоверно не различалась (6,4 случая против 7,36 случая на 100 человеко-лет; $p = 0,62$).

Поскольку практически все пациенты нашего регистра, перенесшие кровотечение, получали ИПП, оценить эффективность этих препаратов стандартными статистическими методами не представлялось возможным.

Прогноз пациентов со стабильной ИБС после перенесенного кровотечения из верхних отделов ЖКТ

Рецидив ЖКК за последующий период наблюдения выявлен у 4 (7,8%) пациентов. Ни один из больных не умер непосредственно от кровопотери. Тем не менее перенесенное кровотечение сказалось на прогнозе пациентов самым неблагоприятным образом: смертность у таких больных составила 17,7% в течение 30 дней, 19,4% в течение 1 года и 35,3% за весь период наблюдения. У пациентов, перенесших ЖКК, существенно увеличивалась вероятность последующих ишемических осложнений: тромботические события зарегистрированы у 31,4% таких больных (для сравнения, частота ТО у пациентов без ЖКК составила 15,6%; $p = 0,004$). Всего в группе пациентов, перенесших ЖКК, до и после кровотечения ТО зарегистрированы у 41,2% лиц (5 событий до ЖКК, 16 – после). Структура ТО, зарегистрированных у пациентов после ЖКК, отражена в **табл. 5**. По-видимому, увеличение числа ТО у пациентов после ЖКК нельзя объяснить только отменой антитромбоцитарных препаратов. Безусловно, частота отмены антиагрегантов на срок более 5 дней в подгруппе пациентов с ЖКК выше, чем среди пациентов без кровотечений (31,4% против 8,2%; $p < 0,001$). Однако из 16 пациентов, перенесших ТО после ЖКК, отмена антиагрегантов более чем на 5 сут производилась лишь в 3 (18,8%) случаях.

На **рис. 3** (см. на цветной вклейке) представлены кривые выживаемости пациентов в зависимости от перенесенных неблагоприятных событий за период наблюдения: наихудший прогноз ожидал больных, которые перенесли ЖКК и ТО.

Предикторами смертельных исходов у пациентов, перенесших ранее ЖКК, по данным множественного регрессион-

Таблица 5. Структура тромботических осложнений у пациентов с ИБС, перенесших кровотечения из верхних отделов ЖКТ

Фатальные осложнения, n (%)	
ИМ	5 (9,8)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (2,0)
Тромбоз периферических артерий	1 (2,0)
Нефатальные осложнения	
ИМ с подъемом сегмента ST	2 (3,9)
ИМ без подъема сегмента ST	6 (11,8)
Нестабильная стенокардия	2 (3,9)
Ишемический инсульт	2 (3,9)
Тромбоз периферических артерий	1 (2,0)
Ампутации	1 (2,0)

ного анализа вновь оказались клинические факторы, отражающие «тяжесть» пациентов: аневризма брюшного отдела аорты (ОШ 92,5; 95% ДИ 7,7–107,9; $p < 0,0001$), периферический атеросклероз (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,03–17,2; $p = 0,045$) и ХСН (ОШ 34,5; 95% ДИ 8,5–140,6; $p < 0,0001$); **рис. 4** (см. на цветной вклейке).

Обсуждение

Наше исследование показало, что у пациентов со стабильной ИБС в реальной клинической практике частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ составляет 1,9 случая на 100 пациентов в год. Это значение согласуется с данными, полученными на схожих выборках пациентов с ИБС [18]. Риск ЖКК определяется не только известными предикторами (патологией ЖКТ и сопутствующей терапией), но и общей «тяжестью» пациента, которую отражают такие патологии, как периферический атеросклероз, аневризма брюшного отдела аорты и ХСН. Пациенты, перенесшие ЖКК, имеют весьма неблагоприятный прогноз: частота смерти от всех причин за весь период наблюдения составила 35,3%, ТО – 31,4%. Пациенты, перенесшие и ЖКК, и ТО, имели наихудший прогноз – 2/3 таких больных умерли. За период времени с 2003 по 2018 г. отмечался неуклонный рост назначения ИПП, увеличение доли пантопразола и уменьшение – омепразола. Оценить эффективность назначения ИПП в рамках нашего регистрового исследования оказалось невозможно, поскольку подавляющее большинство пациентов, перенесших ЖКК, получали эти препараты в полном соответствии с действовавшими рекомендациями.

К настоящему времени описан целый спектр факторов риска ЖКК. Далеко не для всех категорий пациентов с ИБС термин «высокий риск ЖКК» формализован: шкала стратификации риска существует лишь для пациентов с ОКС на ДАТ (**табл. 6**) [11]. Для пациентов со стабильной ИБС подобных общепринятых шкал не существует, продолжают поиск факторов риска и оценка их вклада в общее «бремя» риска ЖКК.

Наиболее интригующей находкой нашего исследования оказалось значительное увеличение риска ЖКК у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Кроме того, нами продемонстрировано, что аневризма аорты ассоциируется с высокой частотой сопутствующего эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ. Интересно, что высокая частота сочетания патологии верхних отделов ЖКТ и аневризмы брюшного отдела аорты уже исследовалась, однако находилась в сфере интереса хирургов, а не терапевтов.

Таблица 6. Шкала для оценки риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ОКС, принимающих ДАТ (Европейское общество кардиологов, 2015 г.)

Фактор риска	Число баллов
Возраст ≥ 65 лет	1
Диспепсия	1
ГЭРБ	1
Инфицирование <i>H. pylori</i>	1
Хроническое употребление алкоголя	1
Язвенная болезнь без кровотечения в анамнезе	2
Кровотечение из верхних отделов ЖКТ в анамнезе	2
Прием антикоагулянтов	2
Длительный прием НПВП	2
Длительный прием кортикостероидов	2
Высокий риск ЖКК	Сумма баллов ≥ 2

В конце 1970-х – начале 1990-х годов выполнено несколько работ, которые показали высокую частоту выявления язвенной болезни и эрозий верхних отделов ЖКТ у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Так, А. Jones и соавт. проанализировали результаты 7044 некропсий: выявлено 99 случаев аневризмы брюшной аорты, в 22,6% случаев выявлялись признаки язвенной болезни (у пациентов без аневризмы частота выявления язвы составляла 7,2%) [19]. В другой работе эндоскопическое исследование выполнено у 106 пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты, признаки язвы желудка или ДПК зафиксированы у 26,4% пациентов [20]. В исследовании Н. Коппо и соавт. [21] у 1/2 из 66 пациентов, обследованных перед протезированием брюшного отдела аорты, выявлены язвы или эрозии верхних отделов ЖКТ. В нашем исследовании частота язвенной болезни (36,4%) и сочетанного эрозивно-язвенного поражения (72,7%) у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты еще выше, что могло быть связано с сопутствующим приемом АСК.

Также в 1990-х годах опубликованы отдельные наблюдательные исследования, которые позволяют говорить о высокой частоте ЖКК у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Так, в работе Т. Рабст и соавт. продемонстрировано, что в течение 46 мес после протезирования брюшного отдела аорты ЖКК (преимущественно из верхних отделов ЖКТ) перенесли 21% пациентов [22]. В нашем исследовании за весь период наблюдения, который в среднем составил 35 мес, ЖКК зафиксировано у 5,5% пациентов из всей выборки и у 45,5% лиц с сопутствующей аневризмой брюшного отдела аорты (на наш взгляд, сопутствующая антитромботическая терапия также могла объяснить более высокую частоту ЖКК в нашей выборке).

Основная причина повышения частоты эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ и увеличения числа кровотечений у пациентов с аневризмой брюшной аорты, вероятно, состоит в ухудшении кровоснабжения слизистой желудка и ДПК. Так, Н. Коппо и соавт., используя лазерный доплер во время эндоскопического исследования, показали существенное снижение тканевого кровотока в слизистой оболочке желудка у пациентов с аневризмой аорты. По-видимому, вследствие хронической ишемии в слизистой у этих же пациентов также снижался синтез защитных простаглан-

динов [23]. Причиной снижения кровотока в стенке желудка у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты может быть как большая частота сопутствующего атеросклеротического поражения артерий, кровоснабжающих органы ЖКТ [24], так и турбулентность кровотока в аорте. Ухудшение кровотока, снижение синтеза защитных простагландинов, усиление эрозивно-язвенного поражения могут приводить к увеличению риска ЖКК. Есть данные, что тромбоз аневризмы способен вызывать коагулопатию потребления, увеличивающую риск геморрагических осложнений [23].

Наконец, известно, что формирование аневризмы брюшной аорты и ее разрыв ассоциируются с повышенной активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) – ферментов, участвующих в деградации межклеточного матрикса [25]. Также показано, что значительное увеличение ММП выявляется локально в стенке ЖКТ непосредственно рядом с язвенным дефектом; активация этих эндопептидаз играет существенную роль в патогенезе язвенной болезни за счет разрушения межклеточного вещества и усиления воспаления. Инфицирование *H. pylori* существенно увеличивает концентрацию ММП в стенке желудка [26]. Кроме того, выявлены генетические полиморфизмы, приводящие к усилению активности ММП и ассоциирующиеся с существенным увеличением риска развития язвенной болезни [27]. Есть данные, что повышение концентрации ММП увеличивает риск кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода [28]. Мы предполагаем, что частое сочетание аневризмы брюшной аорты с эрозивно-язвенным поражением ЖКТ, ЖКК являются в том числе следствием гиперэкспрессии ММП, в том числе генетически обусловленной (данный вопрос – тема наших последующих исследований).

Полученные нами результаты указывают на целесообразность проведения скрининга в отношении аневризмы брюшной аорты у пациентов с ИБС и ЖКК, включение аневризмы аорты в схемы стратификации риска ЖКК.

Еще один важный с практической точки зрения результат исследования – то обстоятельство, что применение ИПП не позволяет полностью предотвратить ЖКК у пациентов высокого риска, но, по-видимому, уменьшает их тяжесть. Так, в нашем исследовании из 51 пациента, перенесшего ЖКК, 46 длительно получали ИПП, но ни одно кровотечение на фоне приема ИПП не привело к смерти от кровотечения. Вопреки данным небольших наблюдательных исследований длительный прием ИПП достаточно безопасен, ассоциируется лишь с небольшим увеличением частоты кишечных инфекций и казуистически редким клинически значимым снижением уровня магния [29, 30], что дает основание рекомендовать прием ИПП на длительной основе пациентам с ИБС и высоким риском ЖКК.

Резидуальный риск ЖКК на фоне приема ИПП требует поиска альтернативных методов медикаментозной профилактики. Возможно, разрабатываемые и изучаемые сейчас селективные ингибиторы ММП (предпочтительно – с таргетными системами доставки в определенные ткани и органы) смогут найти свою нишу и в этой области [31]. В поддержку этой гипотезы упомянем, что традиционно используемый в рамках эрадикационной терапии доксициклин является не только антибиотиком, но и мощным неселективным ингибитором ММП [32].

Отдельного обсуждения заслуживает проблема отсроченных неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, перенесших ЖКК. Такие больные в рамках нашего регистра чаще переносили ТО, характеризовались высокой смертностью. Как мы уже писали, объяснить это только отменной антитромботической терапией нельзя. По-видимому, ТО в

раннем периоде после ЖКК могут объясняться активацией свертывания крови после геморрагического осложнения, а вот значительное количество отсроченных ТО обусловлено, вероятно, общими для ЖКК и тромбозов факторами риска.

Интересно, что кровотечение из верхних отделов ЖКТ ассоциируется с увеличением долгосрочного риска смерти не только у пациентов с ИБС, но и в общей популяции [33, 34]. Основные причины смерти по истечении 30 сут после ЖКК как в нашем исследовании, так и в упомянутых выше работах – не рецидивы кровотечений, а сердечно-сосудистые, церебральные, бронхолегочные и онкологические заболевания. Таким образом, ЖКК с последующим неблагоприятным исходом, скорее, маркер коморбидности пациента (в том числе не диагностированной ранее), чем непосредственной причины смерти.

Подводя итог всему изложенному, считаем нужным подчеркнуть тесную взаимосвязь факторов риска ишемических событий и кровотечений, в том числе из верхних отделов ЖКТ. В этой связи остается открытым вопрос о тактике антитромботического лечения у лиц, перенесших ЖКК и имеющих различные проявления атеротромбоза. По всей видимости, длительная отмена/ослабление терапии не может быть оптимальным решением проблемы. В отсутствие хорошо организованных исследований единственно правильным является индивидуальный подход к каждому пациенту

с участием команды врачей различного профиля (кардиологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов), определяющих соотношение пользы и риска от того или иного варианта назначения антитромботических препаратов.

Заключение

Несмотря на возрастающую распространенность профилактического приема ИПП, частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС составляет 1,9 случая на 100 пациентов в год. Факторами риска ЖКК помимо эрозивно-язвенного анамнеза являются сопутствующие заболевания, ассоциирующиеся с ухудшением кровоснабжения слизистой оболочки – аневризма брюшного отдела аорты, периферический атеросклероз, ХСН. ЖКК у пациентов с ИБС ассоциируется с большой частотой последующих ТО и высокой смертностью (не от кровопотери) в течение всего периода наблюдения, в то время как риск рецидива кровотечения, напротив, достаточно низкий. Это заставляет по-иному расставить акценты в ведении таких пациентов: после перенесенного ЖКК необходимы максимально раннее возобновление полноценной антитромботической терапии и углубленное обследование с целью выявления прогностически коморбидных состояний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J.* 2013;34:1708-13, 1713a-1713b. doi: 10.1093/eurheartj/eh042
- Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC, et al. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *EuroIntervention.* 2015;11:737-45. doi: 10.4244/eijy14m09_11
- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(24):2051-66. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.010
- Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002;346:2033-8. doi: 10.1056/nejmoa012877
- Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:119-25. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61246-0
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909-17. doi: 10.1056/nejmoa1007964
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157(2):403-412.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:507-15. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01062.x
- Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology.* 2010;138:82-8. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.063
- Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:S5. doi: 10.1186/ar4177
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37:267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39:213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(2):166-81. doi: 10.1016/j.ehj.2003.10.013
- Romera Barba E, Sánchez Pérez A, Bertelli Puche J, et al. Primary aortoduodenal fistula: A rare but potentially fatal cause of gastrointestinal bleeding. *Cir Esp.* 2015;93(2):121-3. doi: 10.1016/j.cireng.2014.12.008
- Jensen BES, Hansen JM, Larsen KS, et al. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:1118-25. doi: 10.1097/MEG.0000000000000934

19. Jones AW, Kirk RS, Bloor K. The association between aneurysm of the abdominal aorta and peptic ulceration. *Gut*. 1970;11:679-84. doi: 10.1136/gut.11.8.679
20. Cheng SW, Fok M, Wong J. Peptic ulcers and abdominal aortic aneurysms. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(3):302-4. doi: 10.1111/j.1440-1746.1992.tb00985.x
21. Konno H, Kaneko H, Maruo Y, et al. Prevention of gastric ulcer or acute gastric mucosal lesions accompanying bleeding after abdominal aortic aneurysm surgery. *World J Surg*. 1994;18(6):944-7. doi: 10.1007/bf00299117
22. Pabst TS, Bernhard VM, McIntyre KE, et al. Gastrointestinal bleeding after aortic surgery. *J Vasc Surg*. 1988;8:280-5. doi: 10.1016/0741-5214(88)90279-0
23. Konno H, Sakaguchi S, Hachiya T. Bleeding peptic ulcer after abdominal aortic aneurysm surgery. *Arch Surg*. 1991;126(7):894-7. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410310104016
24. Elkeles A. Gastric ulcer in the aged and calcified atherosclerosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1964;91:744-50.
25. Rabkin SW. The Role Matrix Metalloproteinases in the Production of Aortic Aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:239-65. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.002
26. Li SL, Zhao JR, Ren XY, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence. *World J Gastroenterol*. 2013;19(28):4590-5. doi: 10.3748/wjg.v19.i28.4590
27. Yeh Y, Cheng H, Chang W, et al. Matrix metalloproteinase-3 promoter polymorphisms but not dupA-H. pylori correlate to duodenal ulcers in H. pylori-infected females. *BMC Microbiol*. 2010;10:218. doi: 10.1186/1471-2180-10-218
28. Kwon OS, Jung HS, Bae KS, et al. Increased serum activity of matrix metalloproteinase-9 in patients with acute variceal bleeding. *Gut Liver*. 2012;6(2):249-55. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.249
29. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157(3):682-691.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.056
30. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152:706-15. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
31. Mohan V, Talmi-Frank D, Arkadash V, et al. Matrix metalloproteinase protein inhibitors: highlighting a new beginning for metalloproteinases in medicine. *Metalloproteinases In Medicine*. 2016;3:31-47. doi: 10.2147/mnm.s65143
32. Singh LP, Mishra A, Saha D, Swarnakar S. Doxycycline blocks gastric ulcer by regulating matrix metalloproteinase-2 activity and oxidative stress. *World J Gastroenterol*. 2011;17(28):3310-21. doi: 10.3748/wjg.v17.i28.3310
33. Nagata N, Sakurai T, Shimbo T, et al. Acute severe gastrointestinal tract bleeding is associated with an increased risk of thromboembolism and death. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1882-9. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.028
34. Laursen SB, Hansen JM, Hallas J, et al. The excess long-term mortality in peptic ulcer bleeding is explained by nonspecific comorbidity. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:145-52. doi: 10.3109/00365521.2014.992365

Поступила 17.04.2020

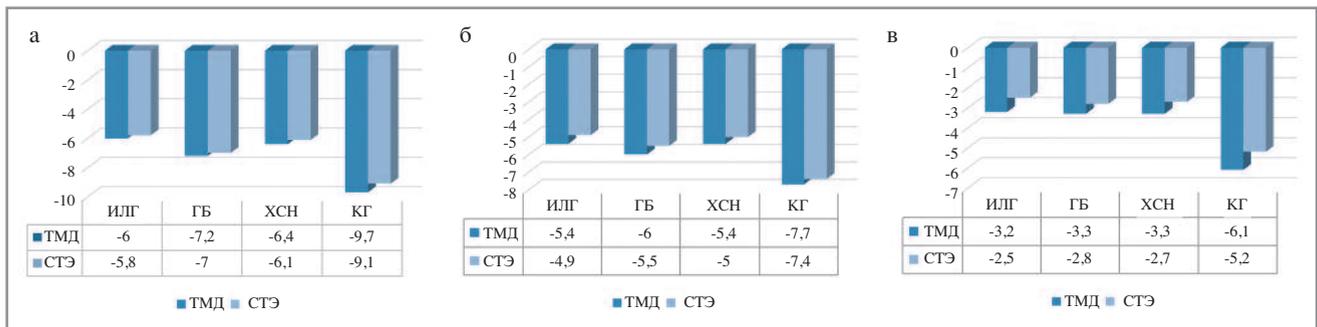


Рис. 3. Показатели региональной диастолической функции ПЖ по данным ТМД и СТЭ: а – на уровне базальных сегментов; б – на уровне средних сегментов; в – на уровне апикальных сегментов.

К статье *О.О. Шахматовой и соавт.* «Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГИстра длительной Антитромботической ТерАпии – РЕГАТА)» (с. 30)

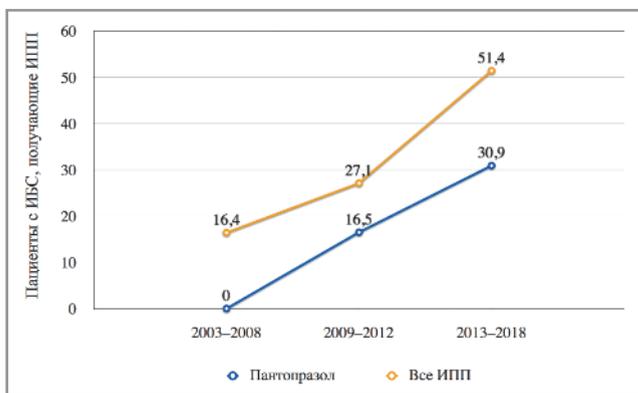


Рис. 1. Динамика профилактического назначения ИПП за 2003–2017 гг. (%).

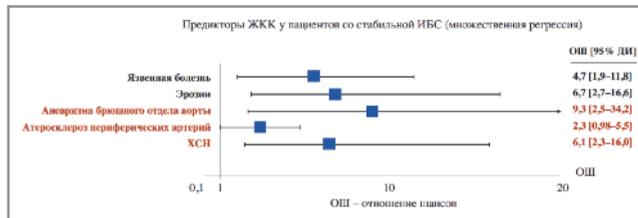


Рис. 2. Предикторы кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС.

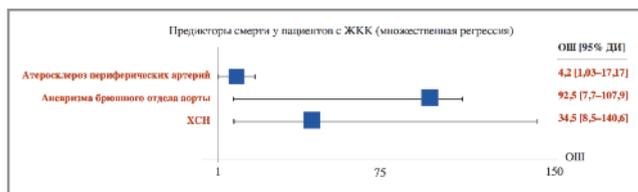


Рис. 4. Предикторы смерти у пациентов со стабильной ИБС, перенесших кровотечение из верхних отделов ЖКТ.

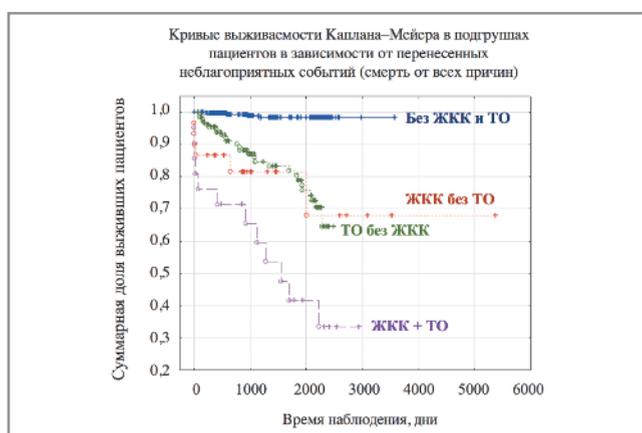


Рис. 3. Смертность у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от перенесенных неблагоприятных событий (тромбозов и кровотечений).

Примечание. Синяя кривая отражает выживаемость пациентов без неблагоприятных событий, красная – выживаемость у перенесших только ЖКК, зеленая – выживаемость у перенесших ТО, фиолетовая – выживаемость пациентов, перенесших и ЖКК, и ТО.

При попарном сравнении различия между кривыми, отражающими смертность в подгруппах пациентов с ЖКК без ТО и с ТО без ЖКК, недостоверны, в остальных случаях различия достоверны.