



Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля

В настоящее время число больных, получающих антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, неуклонно растет. При наличии показаний отменить подобную терапию не представляется возможным. Единственное, что могут сделать специалисты, – снизить потенциальные риски. Но для этого необходимо решить ряд комплексных задач. В ходе симпозиума эксперты попытались рассмотреть проблему ведения коморбидного пациента с двух позиций – гастроэнтеролога и кардиолога. Зачастую эти позиции не совпадают. Тем не менее рассчитывать на эффективность и безопасность проводимого лечения, а также минимизацию рисков можно, только достигнув консенсуса в вопросе ведения такого пациента.



Профессор, д.м.н.
Д.С. Бордин

Взгляд гастроэнтеролога

сосудистой патологией без препаратов, предотвращающих повторный инсульт или инфаркт, невозможно. При этом необходимо учитывать, что ряд таких препаратов может негативно влиять на органы пищеварения. Например, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) ассоциируется не только с пользой, но и с риском развития НПВП-гастропатии.

НПВП-гастропатия – патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитие эрозий, язв, их осложнений – кровотечения, пенетрации, перфорации)¹. Речь идет о повреждении слизистой оболочки не только желудка – наиболее проблемной зоны, но также тонкой и толстой кишки, пищевода.

Цель назначения НПВП – модифицировать метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшив синтез простагландинов, отвечающих за воспаление, боль, лихорадку и тромбоцитарную активность. Но гастроинтестинальная цитопротекция также обеспечивается простагландинами. Соответственно при снижении синтеза простагландинов увеличивается риск поражения слизистой оболочки желудка. Согласно данным M.R. Tramer и соавт., на фоне приема НПВП или аспирина у одного из пяти пациентов развивается эндоскопическая язва без клинических симптомов и осложнений, у одного из 70 – клиническая язва, у одного из 150 – желудочно-кишечное кровотечение. Один из 1200 пациентов умирает от желудочно-кишечного кровотечения². Как диагностировать НПВП-гастропатию? Существует несколько критериев:

В начале выступления главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, профессор, д.м.н. Дмитрий Станиславович БОРДИН отметил, что ведение пациента с сердечно-

¹ Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (238). С. 3–21.

² Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds D.J., McQuay H.J. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use // Pain. 2000. Vol. 85. № 1–2. P. 169–182.



ХIII Национальный конгресс терапевтов

- клинический (изучение жалоб, сбор анамнеза заболевания, установление факта и длительности приема НПВП, АСК, оценка факторов риска развития НПВП-гастропатии);
- анализ показателей крови, отражающих кровопотерю: общий (уровень гемоглобина, число эритроцитов, гематокрит), биохимический (показатели обмена железа), анализ кала на скрытую кровь;
- эндоскопический, позволяющий выявить повреждения слизистой оболочки.

Особое внимание следует обратить на выявление *Helicobacter pylori* как важного устранимого фактора риска НПВП-гастропатии¹.

Как правило, клиническая симптоматика крайне скудна или отсутствует совсем до развития осложнений. Боль на фоне применения обезболивающих препаратов может не беспокоить, а о кровотечении свидетельствуют снижение уровня гемоглобина, развитие анемии, положительный анализ кала на скрытую кровь. Поэтому на первый план выходят прогнозирование, оценка факторов риска гастропатии у лиц, получающих НПВП. Со стороны пациента это возраст старше 60 лет и язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе. К факторам риска относят:

- ✓ применение неселективных ингибиторов циклооксигеназы;
- ✓ использование высоких доз НПВП (сочетанное применение двух и более НПВП);
- ✓ сочетанное применение антиагрегантов, антикоагулянтов и/или глюкокортикостероидов (ГКС).

Селективные препараты ассоциируются с меньшим риском, высокие дозы – с более высоким риском. При сочетанном использовании антиагрегантов, антикоагулянтов и/или ГКС риск существенно возрастает.

Не следует забывать и о вероятных факторах риска. Это женский пол, ишемическая болезнь сердца, табакокурение, злоупотребление алкоголем, инфекция *H. pylori*.

В совместных рекомендациях Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли помимо повреждения органов пищеварения указаны сердечно-сосудистые риски, поражения печени и почек. Подчеркивается, что риск развития зависит от НПВП. Факторами высокого риска повреждения органов пищеварения признаны язвенный анамнез, желудочно-кишечные кровотечения или перфорации в анамнезе, применение аспирина, в том числе в низких дозах, или иных антитромбоцитарных препаратов на фоне приема НПВП, возраст старше 65 лет, инфекция *H. pylori*³.

В настоящее время особое внимание уделяется такому фактору риска развития НПВП-гастропатии, как *H. pylori*. Дело в том, что, согласно Маастрихту-V, аспирин и НПВП повышают риск развития язвы у лиц, инфицированных *H. pylori*. Антикоагулянты (аспирин, кумарины, новые пероральные антикоагулянты) повышают риск кровотечения у больных пептической язвой⁴.

Обратите внимание: аспирин, НПВП и *H. pylori* – независимые факторы риска развития язвы и ее

осложнений. Эрадикация *H. pylori* снижает этот риск, особенно у лиц, которые недавно начали принимать НПВП.

Таким образом, перед назначением НПВП следует оценить хеликобактерный статус и при позитивном тесте провести эрадикацию в целях снижения риска развития НПВП-гастропатии.

Сказанное распространяется и на аспирин. Долгосрочная терапия аспирином ассоциируется с существенным повышением частоты возникновения желудочно-кишечных кровотечений. S. Derry и Y.K. Loke провели метаанализ 24 рандомизированных клинических исследований и установили, что кровотечения имели место у 2,47% пациентов, принимавших аспирин. В группе плацебо этот показатель составил 1,42% (отношение шансов 1,68; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,51–1,88)⁵.

В многоцентровом клиническом исследовании у 187 пациентов, принимавших аспирин в низких дозах длительно, распространенность язв достигла 11% (95% ДИ 6,3–15,1), эрозий – 63%⁶.

Эрозии также могут быть источником кровотечения или кровопотери, приводящих к анемии. Вероятно, аспирин в целях первичной профилактики инфаркта миокарда применяться не должен, поскольку риск превышает пользу. Сказанное не относится к вторичной профилактике. Она актуальна. Итак, инфекция *H. pylori* ассоциирована с повышенным риском возникновения гастропатии у пациентов, принимающих НПВП и низкие дозы АСК. Диагностика *H. pylori* перед плановым назначением НПВП и АСК обязательна.

гастроэнтерология

³ Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н. и др. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 5. С. 69–75.

⁴ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.

⁵ Derry S, Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis // BMJ. 2000. Vol. 321. № 7270. P. 1183–1187.

⁶ Yeomans N.D., Lanas A.L., Talley N.J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. № 9. P. 795–801.



Эрадикация инфекции позволяет снизить риск возникновения НПВП-гастропатии¹.

Распространенность инфекции, вызванной *H. pylori*, остается высокой во всем мире. Согласно данным опубликованного в 2017 г. метаанализа, в России инфицировано 78,5% населения⁷.

В настоящее время принято считать, что наличие хеликобактерной инфекции подразумевает наличие хронического гастрита. Гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, является инфекционным заболеванием независимо от наличия клинических симптомов и осложнений в виде пептической язвы и рака желудка^{4,8}.

H. pylori – патоген, передаваемый от человека человеку и вызывающий активный хронический гастрит у всех зараженных лиц. Следствием хронического гастрита могут стать атрофический гастрит, аденокарцинома желудка, MALT-лимфома. Своевременная эрадикация инфекции способна предотвратить развитие этих долгосрочных осложнений⁴.

Доказано, что эрадикация *H. pylori* обеспечивает первичную профилактику рака желудка, поскольку в 90% случаев данная патология обусловлена именно хеликобактерной инфекцией⁴.

Хронический активный гастрит, вызванный *H. pylori*, вкупе с приемом НПВП способен привести к повреждениям, которые могут оказаться фатальными. В связи с этим особую актуальность приобретает адекватная и своевременная диагностика *H. pylori*. Результаты диагностических тестов достоверны, если прием антисекреторных препаратов прекратить за две недели до проведения теста, а антибио-

тиков и препаратов висмута – за четыре недели. Это не относится только к серологической диагностике, но она не может быть использована у лиц, ранее получавших лечение по поводу *H. pylori*.

По окончании лечения обязательно проводится оценка эффективности эрадикации, но не ранее чем через 30 дней после завершения терапии⁴.

Наиболее изученным и рекомендуемым неинвазивным методом в контексте стратегии «тестируй и лечи» считается ¹³C-уреазный дыхательный тест. Он характеризуется максимально высокой диагностической ценностью. Может быть также использован моноклональный тест для выявления антигена *H. pylori* в кале⁴.

В клинической практике при наличии показаний для эндоскопии и отсутствии противопоказаний для биопсии в качестве диагностического теста первой линии целесообразно применять быстрый уреазный тест (БУТ). Положительный результат теста служит основанием для назначения лечения. Однако БУТ характеризуется достаточно низкой чувствительностью и высокой вероятностью ложноотрицательного результата, поэтому не рекомендуется в качестве теста для исключения *H. pylori* и оценки эрадикации после лечения⁴.

При выборе схемы эрадикации Европейская группа по изучению *H. pylori* и микробиоты исходит из известного в популяции параметра резистентности бактерии к кларитромицину. Если резистентность менее 15%, тройная терапия с кларитромицином возможна наряду с альтернативной квадротерапией, если более 15% – невозможна.

В этой ситуации рекомендуется только стандартная квадротерапия с использованием висмута⁴.

В России ситуация с резистентностью не понятна. По данным разных авторов, показатель значительно варьируется – от 6 до 40%¹. Безусловно, владея информацией о резистентности в регионе, можно назначить высокоэффективную схему. Если точных данных нет, целесообразно назначать схему, которая будет эффективна в условиях высокой резистентности.

Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии, 14-дневная тройная терапия (ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин или метронидазол) рекомендуется только в регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину менее 15%, а также тем пациентам, которые не получали ранее макролиды по любому поводу⁹. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации 2018 г. стандартная тройная терапия, включающая ИПП в стандартной дозе два раза в сутки, кларитромицин 500 мг два раза в сутки, амоксициллин 1000 мг два раза в сутки, обозначена как терапия первой линии. Однако подчеркивается, что такая терапия проводится на фоне мер, повышающих ее эффективность¹⁰.

Способов повышения эффективности эрадикационной терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, несколько. Эффективность собственно стандартной тройной терапии – около 68–72%, продление курса до 14 дней повышает эффективность на 5% (должный уровень при этом не достигается), еще 8% обеспечивает удвоенная доза ИПП и столько же – добав-

⁷ Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2017. Vol. 153. № 2. P. 420–429.

⁸ Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.

⁹ Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: treatment of Helicobacter pylori infection // Am. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 112. № 2. P. 212–239.

¹⁰ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.

XIII Национальный конгресс терапевтов

ление пробиотика. Определенную лепту (+11,9%) вносит включение в схему терапии ребамипида. Между тем наиболее эффективной считается стратегия, предполагающая использование висмута трикалия дицитрата (ВТД). Добавление к стандартной тройной терапии ВТД 240 мг два раза в сутки или 120 мг четыре раза в сутки повышает ее эффективность на 30–40%^{10, 11}. Такой результат достигается за счет бактерицидного эффекта ВТД по отношению к *H. pylori* и цитопротективных свойств соли висмута. Еще в 2010 г. P. Malfertheiner отмечал, что добавление висмута к тройной терапии позволяет сохранить высокие показатели эффективности эрадикационной терапии, преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции нечувствительных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с выраженной активностью в отношении *H. pylori*¹². Висмут обладает синергетическим эффектом с антибиотиками, преодолевает резистентность *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину⁴. Согласно данным Европейского регистра *H. pylori*, эффективность

14-дневной стандартной тройной терапии у пациентов, завершивших лечение (per protocol), составляет 87%, однако по критерию intention-to-treat (у пациентов, начавших лечение) она менее 70%. При добавлении висмута аналогичные показатели возрастают до 94 и 85% соответственно¹³. Отечественные данные 2010 г. подтверждают эффективность стандартной тройной терапии, усиленной ВТД. Эффективность десятидневной стандартной тройной терапии (омепразол 20 мг два раза в день, амоксициллин 1000 мг два раза в день, кларитромицин 500 мг два раза в день) – 73,3%, при добавлении ВТД 240 мг два раза в день – 93,3%¹⁴. Добавление висмута, пролонгирование терапии, замена омепразола на эзомепразол повышают эффективность терапии более чем на 20%¹¹. Особое внимание уделяется проблеме постхеликобактерного гастрита. Показано, что через год после успешной эрадикации полная редукция воспаления наблюдается только в 13,2% случаев, частичный регресс – в 58,6%. В 28,2% случаев воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка сохраняется¹⁵. Доказано, что ионы висмута блокируют свободные радикалы кислорода,

ослабляя повреждение клеток желудка, купируют воспалительный процесс. ВТД защищает ДНК от повреждения активными формами кислорода¹⁶. Поэтому после завершения курса эрадикации рекомендуется продолжить прием ВТД (Де-Нол) еще в течение 4–6 недель¹.

Обычно в эрадикационных схемах в качестве макролида используют кларитромицин. В России появился опыт замены кларитромицина джозамицином (Вильпрафен Солютаб). Чем обоснована подобная замена?

Джозамицин характеризуется минимальным влиянием на систему цитохрома Р-450 и метаболизм других препаратов в печени, отсутствием стимулирующего влияния на моторику кишечника. Препарат практически не воздействует на энтеробактерии и микрофлору желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), разрешен к применению во время беременности. Переносимость джозамицина лучше таковой кларитромицина^{17–20}.

В исследовании «ПАРАД» с участием 3052 пациентов была проанализирована эффективность схемы, включавшей ИПП, Флемоксин Солютаб, Вильпрафен Солютаб и Де-Нол²¹. Адекватные сроки проведения терапии и методы контроля эрадикации имели

¹¹ Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмут трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 92–97.

¹² Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 7. № 10. P. 538–539.

¹³ Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 2. С. 35–42.

¹⁴ Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Khomeriki S.G. Influence of bismuth on gastritis healing and effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. 2010. Vol. 15. № 4. P. 343.

¹⁵ Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия? // Лечащий врач. 2011. № 7. С. 7–9.

¹⁶ Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. № 12. P. 2419–2428.

¹⁷ Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides // *Clin. Pharmacokinet.* 1992. Vol. 23. № 2. P. 106–131.

¹⁸ Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.

¹⁹ Nakayoshi T., Izumi M., Tatsuta K. Effects of macrolide antibiotics on gastrointestinal motility in fasting and digestive states // *Drugs Exp. Clin. Res.* 1992. Vol. 18. № 4. P. 103–109.

²⁰ Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Вильпрафен Солютаб.

²¹ Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД» // Вестник практического врача. 2014. Т. 3. № 3. С. 31–41.



XIII Национальный конгресс терапевтов

место только в 36,7% случаев. Тем не менее у 1121 пациента эффективность тройной терапии с включением Де-Нола достигла 92,7%. В 78% случаев отмечалась хорошая переносимость терапии.

В рандомизированном клиническом исследовании сравнивали эффективность и безопасность кларитромицина и джозамицина в составе десятидневной тройной эрадикационной терапии с добавлением ВТД²². 60 больных первой группы принимали омепразол (Ультоп) 20 мг два раза в день, ВТД (Де-Нол) 240 мг два раза в день, амоксициллин (Флемоксин Соллютаб) 1000 мг два раза в день и кларитромицин (Клацид) 500 мг два раза в день. 60 пациентов второй группы получали аналогичную схему, но в комбинации не с кларитромицином, а джозамицином (Вильпрафен Соллютаб) 1000 мг два раза в день. Эффективность антихеликобактерной

терапии в первой и второй группах при ИТТ-анализе составила 70,0 и 75,0% ($p=0,540$), при РР-анализе – 82,4 и 84,9% ($p=0,725$) соответственно. Нежелательные явления на фоне терапии в первой группе наблюдались чаще, чем во второй, – 47,5 против 31,0%. Схема с джозамицином продемонстрировала схожую со схемой с кларитромицином эффективность при меньшей частоте нежелательных явлений и лучшей переносимости²².

Резюмируя сказанное, следует отметить, что медикаментозное лечение НПВП-гастропатии предполагает прежде всего отмену НПВП, если это возможно. Для лечения НПВП-гастропатии рекомендуются ИПП в стандартных дозах. Возможно применение комбинации ИПП и ВТД в течение четырех недель.

Если НПВП и АСК отменить невозможно, целесообразно назна-

чить сопутствующую терапию ИПП на весь период приема этих препаратов. Назначение селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 не исключает развитие осложнений НПВП-гастропатии и не снимает необходимость приема антисекреторных препаратов или гастропротекторов по показаниям.

Перед началом применения НПВП обязательна диагностика *H. pylori*. В случае выявления инфекции проводится эрадикационная терапия, эффективность и переносимость которой выше при добавлении к назначенной схеме ВТД.

Эрадикационная терапия не полностью устраняет риск развития гастродуоденальных язв у пациентов, принимающих НПВП. При наличии факторов риска НПВП-гастропатии больные должны получать ИПП в течение всего периода применения НПВП и АСК.



Профессор, д.м.н.
А.Г. Арутюнов

Взгляд кардиолога

ный синдром, кто-то – нарушение мозгового кровообращения, у кого-то развилась хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Независимо от формы ФП (пароксизмальной или постоянной) пациенту назначают антикоагулянты, а иногда и антиагреганты. Такой пациент рассматривается в первую очередь с позиции кардиологического риска и лишь во вторую – с позиции риска желудочно-кишечного кровотечения.

Фибрилляция предсердий – это не только нагрузка на лечащего врача и систему здравоохранения в целом, но также двукратное увеличение деменции и риска смерти, трехкратное увеличение риска развития ХСН, пятикратное увеличение риска инсульта.

Каждый час продолжительности пароксизма ФП увеличивает риск острого нарушения мозгового кровообращения на 3%²³. В таких случаях без антикоагулянтной защиты не обойтись. Эрозивные изменения слизистой оболочки желудка, наличие инфекции *H. pylori*, безусловно, отягчающие обстоятельства, но на тактику ведения пациентов с ФП не влияют.

Антикоагулянтную терапию должны получать все мужчины с двумя и более баллами и женщины с тремя и более баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc. Подобная терапия предполагает применение прямых новых оральных антикоагулянтов (НОАК), но не антагонистов витамина К (непрямых антикоагулянтов), например

По словам Александра Григорьевича АРУТЮНОВА, профессора, д.м.н., любой кардиолог в практической деятельности сталкивается с пациентами, которые прошли тяжелый путь от гипертонии до фибрилляции предсердий (ФП). Кто-то перенес острый коронар-

²² Бордин Д.С., Янова О.Б., Войнован И.Н. и др. Эффективность и безопасность тройной антихеликобактерной терапии с добавлением висмута: кларитромицин vs джозамицин // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 51. Гастроэнтерология. № 4. С. 6–11.

²³ 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. Vol. 37. № 38. P. 2893–2962.



ХIII Национальный конгресс терапевтов

варфарина. Согласно новым рекомендациям ESC (European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов), комбинация антикоагулянтов и антиагрегантов увеличивает риск кровотечения и без особых показаний не применяется²³.

Число пациентов, которым показана антикоагулянтная, антиагрегантная, двойная и даже тройная терапия, увеличивается. И в ближайшие годы эта тенденция сохранится. Задача врача – обеспечить безопасность терапии, но не отменять ее. Первое, что необходимо сделать, – оценить риск кровотечения. Риск может быть:

- модифицируемый: гипертония и уровень артериального давления выше 160 мм рт. ст., лабильное международное нормализованное отношение (МНО) или МНО в диапазоне менее 60% у пациентов, принимающих варфарин, прием НПВП, употребление алкоголя;
- потенциально модифицируемый: анемия, низкая скорость клубочковой фильтрации, почечная недостаточность, низкий уровень тромбоцитов;
- немодифицируемый: возраст 65–75 лет, кровотечения и инсульт в анамнезе, гемодиализ, цирроз печени, онкологические заболевания, генетическая предрасположенность²³.

Риск больших кровотечений возрастает при увеличении степени почечной экскреции НОАК.

Целью метаанализа девяти исследований (12 272 пациента), проведенного J.C. Lega и соавт., было сравнение безопасности

НОАК и антагонистов витамина К у пациентов с почечной недостаточностью, а также оценка взаимосвязи между клиническими событиями и величиной экскреции почечной артерии. Показано, что аписабан, ривароксабан имеют низкий процент почечной элиминации, что обеспечивает более высокий профиль безопасности, меньший риск накопления и осложнений по типу кровотечения²⁴.

Что касается антиагрегантов, ситуация несколько иная. Безрецептурный статус препаратов не позволяет контролировать их потребление. Терапия антиагрегантами и/или антикоагулянтами назначается при наличии у пациента одного из следующих состояний:

- ✓ гипертоническая болезнь очень высокого риска;
- ✓ сахарный диабет 2-го типа;
- ✓ ишемическая болезнь сердца и/или перенесенный инфаркт миокарда;
- ✓ суммарный десятилетний сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE $\geq 10\%$;
- ✓ атеросклероз сонных артерий;
- ✓ критическая ишемия нижних конечностей;
- ✓ аневризма аорты;
- ✓ перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака;
- ✓ ФП.

Не следует забывать, что на фоне двойной антиагрегантной терапии риск кровотечения увеличивается в два-три раза. Максимальная длительность тройной терапии не должна превышать шести месяцев²⁵.

В открытом рандомизированном исследовании WOEST с участием 573 пациентов сравнивали безопасность и эффективность тройной (АСК, клопидогрел и антагонисты витамина К) и двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел и антагонист витамина К). Двойная терапия ассоциировалась со статистически значимо меньшей частотой кровотечений и общей смертностью. При этом частота тромбоэмболических событий в группах двойной и тройной терапии была одинаковой²⁶. Это подтверждает целесообразность назначения АСК пациентам, получающим двойную антиагрегантную терапию.

В руководстве EHRA (European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация по сердечному ритму) указано, что совместное применение НОАК и других антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов и НПВП увеличивает риск кровотечений. При назначении двойной или тройной терапии следует оценивать соотношение «польза – вред» в каждой клинической ситуации. Кроме того, в руководстве предусмотрено сокращение продолжительности тройной терапии с дальнейшим переходом на двойную терапию²⁷.

Для минимизации риска развития НПВП-гастропатии и кровотечения, согласно международному консенсусу Маастрихт-V, лицам, инфицированным *H. pylori*, рекомендовано проводить эрадикационную терапию. Эрадикация *H. pylori*

гастроэнтерология

²⁴ Lega J.C., Bertolotti L., Gremillet C. et al. Consistency of safety profile of new oral anticoagulants in patients with renal failure // J. Thromb. Haemost. 2014. Vol. 12. № 3. P. 337–343.

²⁵ Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 3. P. 213–260.

²⁶ Dewilde W.J., Janssen P.W., Kelder J.C. et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial // EuroIntervention. 2015. Vol. 11. № 4. P. 381–390.

²⁷ Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 16. P. 1330–1393.



ассоциируется со снижением частоты развития язв у пациентов, недавно начавших принимать антикоагулянты (аспирин, кумарины, новые пероральные антикоагулянты)⁴. Эрадикация *H. pylori* проводится до начала антиагрегантной/антикоагулянтной терапии, сопряженной с высоким риском.

Одним из наиболее часто назначаемых антибиотиков в схеме эрадикационной терапии является кларитромицин. Однако наряду с угрозами в виде развития микробной резистентности, кардиотоксичности, повышения риска внезапной смерти кларитромицин несет в себе еще одну угрозу: он вступает в лекарственное взаимодействие с ривароксабаном и дабигаграном. Может так случиться, что при эрадикации, направленной на снижение риска кровотечения, этот риск увеличится из-за лекарственных взаимодействий, в которые вступит кларитромицин. Поэтому в алгоритм лечения пациента, уже получающего антикоагулянты, целесообразно включать джозамицин как антибиотик с минимальным риском развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Тяжелому коморбидному пациенту следует назначать джозамицин.

Кларитромицин вступает в лекарственное взаимодействие с гипополипидемическими препаратами, антагонистами кальция, амиодароном, бензодиазепинами, трициклически-

ми антидепрессантами, антидепрессантами – селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, опиоидными анальгетиками, противогрибковыми средствами, противоопухолевыми препаратами²⁸. С высокой долей вероятности коморбидный кардиологический пациент принимает какие-либо из указанных препаратов. Как уже отмечалось, джозамицин характеризуется минимальным воздействием на систему цитохрома P-450 и метаболизм других препаратов в печени, не оказывает стимулирующего влияния на моторику кишечника, практически не воздействует на энтеробактерии и микрофлору ЖКТ. Биодоступность препарата не зависит от приема пищи. В эрадикационных схемах лечения эффективность джозамицина превышает 90%. Переносимость схемы с включением этого препарата у пациентов лучше^{17–20, 28–30}.

Далее докладчик коснулся вопроса защиты слизистой оболочки желудка при приеме НПВП. Если врачу известно об отягощенном анамнезе, истории желудочно-кишечных кровотечений, наличии анемии и хеликобактерной инфекции, а пациент принимает антикоагулянты, находится на двойной антиагрегантной терапии, такие пункты анамнеза, как возраст старше 65 лет, наличие язв и эрозий (по данным гастроскопии), анемии, инфекции, вызванной *H. pylori*,

курение, дает врачу основание автоматически назначить ИПП. Как показывают результаты исследований^{31–33}, язвы могут не заживать даже спустя восемь недель от начала монотерапии ИПП. В большей степени это касается пожилых пациентов и пациентов, у которых инфекция, обусловленная *H. pylori*, не выявлена. В таких случаях препаратом выбора может стать ВТД (Де-Нол).

Де-Нол не только повышает эффективность эрадикации, но и обеспечивает многофакторную защиту слизистой оболочки желудка. Продолжительность его применения – восемь недель. Благодаря комплексному механизму действия Де-Нол приостанавливает патологические процессы в слизистой оболочке желудка. Препарат обеспечивает эффективную защиту, снижая риск немедленного кровотечения.

Как показывает практика, при назначении антиагреганта всплеск кровотечений приходится на первый-второй месяц терапии. Затем происходит спад. Именно в первые два месяца от начала антиагрегантной терапии целесообразно назначить Де-Нол восьминедельным курсом.

Профессор А.Г. Арутюнов подверг критике тактику, предусматривающую пожизненный прием ИПП, назвав ее «психологической ошибкой современности». Как правило, врач, открыв рекомендации EHRA и не увидев

²⁸ Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2007.

²⁹ Маев И.В., Яшина А.В., Самсонов А.А. и др. Эффективность антихеликобактерной терапии у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной формой функциональной диспепсии // Медицинский совет. 2014. № 13.

³⁰ Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАИДЗЕН» // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 15. Гастроэнтерология. № 1. С. 12–23.

³¹ Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhász L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 11. P. 719–726.

³² Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 11. P. 727–734.

³³ Gregory M.A., Moshal M.G., Spitaels J.M. The effect of tri-potassium di-citrate bismuthate on the duodenal mucosa during ulceration. An ultrastructural study // S. Afr. Med. J. 1982. Vol. 62. № 2. P. 52–55.

XIII Национальный конгресс терапевтов

в них лекарственных взаимодействий ИПП и антикоагулянтов, принимает решение о назначении ИПП. Пациент длительно получает ИПП. При этом повышается риск развития патологии почек. Длительная терапия ИПП приводит к прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) и риску развития острого почечного повреждения, что негативно сказывается на прогнозе пациента³⁴.

Ситуация усугубляется, если ХБП сопровождается ФП. Риск инсульта возрастает на 49%. При назначении пациентам с ХБП антикоагулянта в целях предотвращения инсульта риск кровотечения увеличивается на 124%. Длительный прием ИПП ассоциируется с анемией³⁵. Анемия относится к потенциально модифицируемому риску у пациента с кровотечениями. Зачастую источник анемии остается неизвестным. Но достоверно известно, что длительная (более полугода) терапия ИПП увеличивает риск развития анемии. У пациентов, длительно принимающих ИПП, уровень гемоглобина снижается, существенно ухудшая прогноз.

Еще одна глобальная проблема – деменция³⁶. Речь идет о пациентах старше 75 лет. Если пациенты не способны контролировать дозы принимаемых антикоагулянтов, последствия могут быть серьезными.

M. Charlot и соавт. установили, что пациенты, получавшие аспирин после первого инфаркта миокарда, а также принимавшие ИПП, имели более высокий уровень сердечно-сосудистых событий³⁷.

Согласно международному консенсусу Маастрихт-V, лицам, инфицированным *Helicobacter pylori*, для минимизации риска развития НПВП-гастропатии и кровотечения рекомендовано проводить эрадикационную терапию. На фоне применения висмута трикалия дицитрата эффективность такой терапии повышается

Корректное дозирование антикоагулянтов – один из способов предотвратить риск желудочно-кишечного кровотечения. В последних рекомендациях ЕНРА плановые вмешательства классифицированы в зависимости от риска кровотечений и подразделяются на вмешательства с незначительным, низким и высоким риском. Например, банальная эндоскопия с биопсией относится к вмешательствам с низким риском кровотечений. Доза антикоагулянта зависит от планируемого типа вмешательства. Соблюдение этих правил позволяет уменьшить дополнительные риски, в том числе желудочно-кишечные.

При подозрении на передозировку НОАК в отсутствие кровотечений применяют выжидательную тактику: рассчитывают период полувыведения НОАК на основании возраста пациента и оценки функции почек²⁷. Обязательно выдерживается 24-часовой интервал. В целях повышения безопасности считается, что пациент принял избыточную дозу. С позиции кро-

вотечения опасна именно избыточная доза. 24 часа без прямых пероральных антикоагулянтов позволят минимизировать риск кровотечения.

Что касается больных, у которых произошло большое кровотечение, по мнению экспертов ЕНРА, дальнейшую тактику должен определять консилиум врачей: хирург, гастроэнтеролог, кардиолог. Решение об отмене антикоагулянтной терапии принимается, если риск значительно превышает пользу. Можно минимизировать риски, чередуя ИПП с Де-Нолом. В случае распадающейся опухоли желудка у неоперабельных пациентов, то есть у сложных комплексных онкологических больных, либо прекращается прием антикоагулянтов, либо утрачивается контроль над рисками кровотечения.

Доза антиагрегантов также должна быть корректной. Число больных, принимающих антиагреганты, постоянно увеличивается. Соответственно все больше пациентов оказывается в зоне риска. Задача врача – не бороться с неуклонно растущей

гастроэнтерология

³⁴ Arora P, Gupta A., Golzy M. et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease // BMC Nephrol. 2016. Vol. 17. № 1. P. 112.

³⁵ Shikata T, Sasaki N., Ueda M. et al. Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients // Circ. J. 2015. Vol. 79. № 1. P. 193–200.

³⁶ Gomm W, von Holt K., Thomé F. et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis // JAMA. Neurol. 2016. Vol. 73. № 4. P. 410–416.

³⁷ Charlot M., Grove E.L., Hansen P.R. et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study // BMJ. 2011. Vol. 342. d2690.



гастроэнтерология

Благодаря комплексному механизму действия Де-Нол приостанавливает патологические процессы в слизистой оболочке желудка и обеспечивает эффективную защиту, снижая риск немедленного кровотечения

цифрой, а убедиться, что назначение выполнено по показаниям, использована защищенная форма, пациент оценен по шкале риска кровотечений, эрадикация выполнена. Если проведение эрадикации невозможно, рекомендуется применение Де-Нола в течение 4–8 недель. Именно в этот период отмечается всплеск кровотечений.

Докладчик на конкретном примере рассмотрел использование шкалы «риск – польза».

Пациент 60 лет, стентирован, уровни гемоглобина – 130 г/л, лейкоцитов – 7×10^9 /л, креатинина – 100 мкмоль/л. Кровотечения отсутствуют. В этом случае оценка риска по современным шкалам оправданна (класс рекомендаций Пв, уровень доказательности В). Фактически у этого больного очень низкий риск кровотечений, любое кровотечение – 0,5%, значимое – 0,3%. Очевидны преимущества антиагрегантной терапии.

У другого пациента с уровнями гемоглобина от 30 до 60 г/л, креатинина около 400 мкмоль/л, тяжелой ХБП использование двойной антиагрегантной терапии только увеличит риск кровотечений.

Как быть, если кровотечение случилось?

Среднее кровотечение не требует госпитализации. В такой ситуации продолжают двойную антиагрегантную терапию, уменьшают общий период лечения, пере-

водят пациента на клопидогрел (эффективность несколько снижается, но уменьшается и риск), при тройной терапии используют клопидогрел и НОАК.

Значимое кровотечение требует отмены двойной антиагрегантной терапии, уменьшения периода лечения, перехода на клопидогрел, отмены НОАК. При невозможности отмены применяется тройная схема²⁷.

Согласно рекомендациям, при среднем и значимом кровотечении пациентов переводят на клопидогрел. Если в качестве ИПП такие пациенты принимали омепразол, он вступит в лекарственное взаимодействие с клопидогрелом. Как следствие – гиперконцентрация клопидогрела в крови, что совершенно недопустимо. С учетом подобного взаимодействия оптимальным будет выбор рабепразола или пантопразола. Между тем приходится констатировать, что в России 77% случаев назначения ИПП приходится на омепразол.

Завершая выступление, профессор А.Г. Арутюнов подчеркнул, что анемия – чаще всего следствие некорректного подхода к ведению больного, нуждающегося в антикоагулянтной терапии. Если в череде неблагоприятных событий конечная точка – анемия, возникает вопрос, всегда ли причиной кровотечения являются назначенные антикоагулянты?

В исследовании ASCEND на фоне применения АСК риск сердечно-сосудистых событий снижался на 12%, а риск кровотечений возрастал на 29%³⁸.

В ряде работ показано, что низкие дозы АСК даже в отсутствие кровотечений способны повышать риск анемии. Врач назначает ИПП. Как следствие – развитие ХБП. Если на первой стадии ХБП риск анемии составляет 8,4%, то на пятой стадии – 53,4%^{34, 35}. Хроническая анемия, равно как и ХСН, неизбежна. В конечном итоге возникают синдром мальабсорбции – нарушение всасывания в кишечнике и железодефицитные состояния. Причем даже в отсутствие снижения уровня гемоглобина качество жизни пациента с ХСН будет ухудшаться.

Причин анемии может быть много. Анемия – повод обследовать больного, но не повод останавливать антиагрегантную/антикоагулянтную терапию, несмотря на потенциальные риски.

Заключение

Количество пациентов, требующих назначения антиагрегантной/антикоагулянтной терапии, неуклонно растет. В ближайшее время эта тенденция сохранится. Задача терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога – не отменять терапию, а минимизировать сопровождающие ее риски, своевременно выполнив эрадикацию *H. pylori* и включив в схему терапии препарат висмута трикалия дицитрат (Де-Нол). В отсутствие инфекции *H. pylori* назначение ВТД позволит воздействовать на все патогенетические механизмы повреждения слизистой оболочки ЖКТ у таких пациентов. ☉

³⁸ Bowman L., Mafham M., Stevens W. et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes // Am. Heart J. 2018. Vol. 198. P. 135–144.