

УДК 616.33-002

ФАКТОРЫ РИСКА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

¹Сапожников А.Н., ¹Бурмистрова В.Г., ²Галявич А.С., ³Пышнограй Г.В.,
⁴Гельфанд Е.М., ¹Разин В.А., ¹Мазурова О.В., ¹Марковцева М.В.,
¹Гимаев Р.Х., ¹Авдеева И.В.

¹ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: ulsu.ru;
²ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, e-mail: kgmu.ru;
³ГОУ ВПО «Алтайская государственная педагогическая академия», Барнаул, e-mail: uni-altai.ru;
⁴ГОУ ВПО «Алтайский государственный технический университет», Барнаул, e-mail: altstu.ru

Целью исследования являлась стратификация факторов риска, определяющих возникновение эрозивно-язвенных поражений желудка у 617 больных острым коронарным синдромом. К ним относятся: длительный прием ацетилсалициловой кислоты, курение, сахарный диабет II типа, наличие в анамнезе язвенной болезни 12-перстной кишки и/или желудка, пожилой возраст, инфаркт миокарда, мультифокальный стеноз коронарных артерий и коагулопатии. С целью прогнозирования возможного развития эрозивно-язвенных поражений желудка построена математическая регрессионная модель. Среди 242 больных без гастропатий преобладали пациенты с 0–2 факторами риска (166 человек). Эрозивно-язвенные поражения желудка выявлены у 375 больных. Из них у 293 (78,1%) определялось сочетание не менее 3 факторов риска. Наличие 3 и более факторов риска может являться показанием к назначению антисекреторной терапии для профилактики гастропатий у больных острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, факторы риска, эрозивно-язвенные поражения желудка, математическая модель

THE EROSIIVE AND ULCERATIVE GASTROPATHIES RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

¹Sapozhnikov A.N., ¹Burmistrova V.G., ²Galyavich A.S., ³Pyshnograй G.V., ³Gelfand E.M.,
¹Razin V.A., ¹Mazurova O.V., ¹Markovtseva M.V., ¹Gimaev R.H., ¹Avdeeva I.V.

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: ulsu.ru;
²Kazan State University, Kazan, e-mail: kgmu.ru;
³Altay State Pedagogical Academy, Barnaul, e-mail: uni-altai.ru;
⁴Altay State University, Barnaul, e-mail: altstu.ru

The aim of the study was the risk factors stratification, determining the appearance of erosive ulcerous stomach lesions in 617 patients with acute coronary syndrome. They were the acetylsalicylic acid long reception, smoking, type II diabetes, a history of ulcer and duodenal and/or stomach ulcer, old age, myocardial infarction, multifocal coronary arteries stenosis and coagulopathy. The mathematics regressive model was build to prognosis the erosive ulcerous stomach lesions. Among the 242 patients without gastropathies prevailed patients with 0–2 risk factors (166). The erosive ulcerous stomach lesions were found in 375 patients. Of these, 293 patients (78,1%) had a combination of at least 3 risk factors. The presence of 3 or more risk factors may be the indication for antisecretory therapy to prevent the gastropathies in patients with acute coronary syndrome.

Keywords: acute coronary syndrome, risk factors, erosive ulcerous stomach lesions, mathematical model

Острые поражения желудочно-кишечного тракта с возникновением кровотечения у больных в критическом состоянии были описаны в медицинской литературе с 1800 года. Проводимые в отделениях реанимации и интенсивной терапии эндоскопические исследования показывают, что примерно 75% больных имеют эрозивные повреждения желудка. Связанное со стрессом повреждение слизистой оболочки может привести либо к множественным эрозивным поражениям слизистой желудка либо «дискретным» стрессовым язвам, проникающим в подслизистую оболочку.

Стрессовые язвы чаще всего обнаруживаются в антральном отделе желудка. Также могут присутствовать в двенадцатиперст-

ной кишке. В 2–4% случаях осложняются клинически значимым кровотечением с частыми летальными исходами. Симптомами кровотечения могут быть рвота «кофейной гущей», мелена, необъяснимая гипотензия или снижение уровня гемоглобина больше чем на 2 г/л [1, 2].

Частота острых поражений желудка и последующих кровотечений у пациентов тяжелой общесоматической патологией связана с определенными факторами риска. Проводились несколько проспективных исследований потенциальных факторов риска стрессовых язв у больных, поступивших в отделения интенсивной терапии. Если обобщить полученные результаты, то в числе таких факторов могут

быть представлены: дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность, длительная продолжительность размещения интубационной трубки, сахарный диабет, алкоголизм, увеличение концентрации сыворотки анти-*Helicobacter*, пожилой возраст, коагулопатии [1, 3, 4, 5, 6]. Предупреждение эрозивно-язвенных гастропатий требует использование антисекреторных лекарственных средств. С этой целью наиболее широко применяются ингибиторы протонной помпы: омепрозол, лансопрозол, пантопрозол, рабепрозол, изомерпрозол [7, 8, 9]. Однако их обязательное назначение всем тяжелобольным несет определенный риск. Кислотность желудочного сока является одним из основных защитных механизмов против попадания болезнетворных микроорганизмов, в частности клостридий, и потеря нормальной кислотности желудка сопровождается увеличением бактериального роста в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [10, 11].

В течение нескольких десятилетий сердечно-сосудистые заболевания являются самой частой причиной смерти населения в индустриально развитых странах, в том числе и в России, где от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирают более 1 млн человек. Сочетание острого коронарного синдрома с поражением слизистой желудка является дополнительным отягощающим фактором, влекущим за собой ухудшение кровообращения, а также атипичное и более тяжелое течение инфаркта миокарда. Острая коронарная недостаточность и связанные с ним гиповолемия, ухудшение гемодинамики и снижения перфузии органов брюшной полости могут вызвать возникновение стрессовых поражений желудка. С другой стороны, терапия антикоагулянтами, антитромбоцитарные или тромболитические средства для лечения инфаркта миокарда могут способствовать желудочно-кишечному кровотечению [12, 13].

Материалы и методы исследования

Цель исследования – стратификация факторов риска эрозивно-язвенных гастропатий у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). В исследование включили 617 больных (423 мужчины, 194 женщины) с ОКС, поступивших в региональный сосудистый центр г. Ульяновска в 2010–2013 гг. Из них острый нефатальный инфаркт миокарда – 259 (42%) больных: передние инфаркты – 106, не передние (задние, боковые, нижние) – 153. «Патологический» зубец Q определялся у 207 пациентов и 52 инфаркта без Q. Диагноз «нестабильная стенокардия» после проведенного обследования выставлен 358 (58%) больным. При сборе анамнеза определялись следу-

ющие возможные факторы риска эрозивно-язвенных поражений желудка: пожилой возраст пациентов; перенесенная в прошлом язвенная болезнь 12-перстной кишки и/или желудка; сахарный диабет II типа; длительный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75 и более мг/сутки; курение более 10 сигарет/сутки. Средний возраст больных составлял 57 ± 9 лет. Преобладали пациенты молодого и среднего возраста (от 30 до 60) – 424 человека. Больных старше 60 лет – 193. Сахарным диабетом II типа, в т.ч. впервые выявленным, страдали 83 (13,5%) больных, язвенной болезнью 12-перстной кишки и/или желудка 189 (30,6%). До поступления в стационар длительное время прием АСК в дозе 75-150 мг/сутки выявлен при сборе анамнеза у 257 (41,6%), курили 358 (58%) пациентов. Всем пациентам проводилась экстренная коронароангиография (ангиограф Simens Axion Artis). В зависимости от тяжести атеросклероза определялся мультифокальный стеноз либо стеноз 0–2 коронарных артерий. Атеросклероз коронарных артерий носил локальный характер у 405 (65,6%) больных. Тяжелое атеросклеротическое поражение всех коронарных сосудов выявлено у 212 (34,4%) человек. Лабораторные исследования показателей коагулограммы проводились в 1–3 дни на программно-аппаратном комплексе «Olympus AU400», Япония. Коагулопатии выставлялись на основании появления в анализе крови хотя бы одной из положительных паракоагуляционных проб (этаноловая проба и появление фибриногена Б). Таким образом, соответствующие нарушения гомеостаза обнаружены у 223 (36,1%) человек и у 394 (63,9%) коагулопатий не было. Исследование слизистой желудка производилось эндоскопическим методом на цифровом цветном видеопроцессоре «Pentax EPK-1000», Япония, на 7 ± 1 день пребывания больного в стационаре. Эрозивно-язвенные поражения желудка выявлены у 375 (60,8%) больных, не наблюдалось острых гастропатий у 242 (39,2%) пациентов. В исследование не включались пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения; гемодинамически значимым поражением клапанов сердца; симптоматическими гипертониями; острым и хроническим легочным сердцем; кардиомиопатиями; воспалительными заболеваниями оболочек сердца; расслоением аорты; злокачественными новообразованиями; получающие программный гемодиализ. Статистическая обработка материала проведена с помощью русифицированного пакета «Статистика 6.0». Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$). С целью прогнозирования возможного развития эрозивно-язвенных поражений желудка строилась регрессионная модель от следующих факторов: x_1 – наличие инфаркта, x_2 – возраст (старше 60 лет), x_3 – наличие язвы, x_4 – курит, x_5 – принимает ли ацетилсалициловую кислоту, x_6 – есть ли сахарный диабет II типа, x_7 – наличие мультифокального стеноза коронарных артерий, x_8 – наличие коагулопатии (для $y = 1$ – точность 0,566, а для $y = 0$ – 0,889). Для построения линейной модели множественной регрессии вида

$$y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_8x_8 + \varepsilon$$

использовался метод наименьших квадратов [14]. Суть метода наименьших квадратов:

$$\varepsilon^2 \rightarrow 0$$

Результаты исследования и их обсуждение

Определена частота появления эрозивно-язвенных поражений желудка у больных с ОКС в зависимости от наличия того или иного фактора риска (представлены в таблице). Выявлено 177 случаев гастропатий у 259 больных с острым инфарктом

миокарда, что составило 68,3%. Среди 358 больных нестабильной стенокардией обнаружено 198 гастропатий (55,3%). Таким образом, инфаркт миокарда в сравнении с нестабильной стенокардией можно считать «независимым» фактором риска образования острых эрозивно-язвенных поражений желудка у больных с ОКС.

Распространение факторов риска и частота выявления эрозивно-язвенных поражений желудка у больных с острым коронарным синдромом

| Фактор риска: наличие, отсутствие | | Больные всего, <i>n</i> | В т.ч. гастропатии, <i>n</i> | <i>p</i> | χ^2 |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|----------|----------|
| Исходы ОКС | Острый ИМ | 259 | 177 | 0,001 | 11 |
| | Нестабильная стенокардия | 358 | 198 | | |
| Возраст | 60 ≤ лет | 193 | 136 | 0,0074 | 7 |
| | 30-60лет | 424 | 239 | | |
| Стеноз КА | Мультифокальный стеноз КА | 212 | 170 | < 0,001 | 55 |
| | Стеноз 0-2 КА | 405 | 205 | | |
| Сахарный диабет | Да | 83 | 68 | < 0,001 | 18 |
| | Нет | 534 | 307 | | |
| Язвенная болезнь в анамнезе | Да | 189 | 144 | < 0,001 | 27 |
| | Нет | 428 | 231 | | |
| Прием АСК | Да | 257 | 180 | 0,001 | 15 |
| | Нет | 360 | 195 | | |
| Курение | Да | 358 | 256 | < 0,001 | 41 |
| | Нет | 259 | 119 | | |
| Коагулопатии | Да | 223 | 169 | < 0,001 | 33 |
| | Нет | 394 | 206 | | |

Распространенность гастропатий у больных старше 60 лет составила 70,5%, до 60 лет достоверно меньше – 56,4%. Обнаружено 170 (80,2%) случаев гастропатии у 212 пациентов с мультифокальным стенозом коронарных артерий, у больных с локальным атеросклерозом распространенность эрозивно-язвенных поражений желудка достоверно ниже – 50,4%. Из 83 пациентов с сахарным диабетом II типа гастропатии определены у 68 (82%), у больных с «нормальным» уровнем гликемии частота гастропатий достоверно меньше – 57,5%. Наличие когда-либо в анамнезе язвенной болезни 12-перстной кишки и/или желудка сопровождалось более частым возникновением гастропатий – в 76,2% (144 из 189); отсутствие – в 54%. Прием «профилактических» доз ацетилсалициловой кислоты 257 пациентами с ОКС способствовал возникновению гастропатий у 180 (70%), тогда

как у больных, не получавших антиагрегантную терапию? частота гастропатий 54,2%. Следовательно, постоянный прием АСК даже в дозе до 150 мг/сутки является фактором риска эрозивно-язвенных поражений желудка. Из 358 курящих пациентов появление гастропатии отмечено у 256 (71,5%), что достоверно больше, чем у больных некурящих (119 случаев из 259). Эрозивно-язвенные поражения желудка выявлены у 75,8% больных ОКС с проявлениями коагулопатии против 52,3% у пациентов с отрицательными паракоагуляционными пробами.

Из вышеизложенного вытекает, что все рассматриваемые нами факторы несут риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка у больных с острым коронарным синдромом. По методу наименьших квадратов построена система нормальных уравнений вида:

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum y = na + b_1 \sum x_1 + b_2 \sum x_2 + \dots + b_8 \sum x_8 \\ \sum yx_1 = a \sum x_1 + b_1 \sum x_1^2 + b_2 \sum x_1 x_2 + \dots + b_8 \sum x_8 x_1 \\ \dots\dots\dots \\ \sum yx_8 = a \sum x_8 + b_1 \sum x_1 x_8 + b_2 \sum x_2 x_8 + \dots + b_8 \sum x_8^2 \end{array} \right.$$

Решение, которой позволяет получить оценки параметров регрессии в виде:

$$a = \frac{\Delta a}{\Delta}; \quad b_i = \frac{\Delta b_i}{\Delta},$$

где $i = \overline{1,8}$ и

$$\Delta = \begin{vmatrix} n & \sum x_1 & \sum x_2 & \dots & \sum x_8 \\ \sum x_1 & \sum x_1^2 & \sum x_1 x_2 & \dots & \sum x_1 x_8 \\ \sum x_2 & \sum x_1 x_2 & \sum x_2^2 & \dots & \sum x_2 x_8 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \sum x_8 & \sum x_1 x_8 & \sum x_2 x_8 & \dots & \sum x_8^2 \end{vmatrix}$$

– определитель системы; Δa ; Δb_1 ; Δb_2 ; ...; Δb_8 – частные определители, полученные из определителя Δ путем замены соответствующего столбца столбцом свободных членов (т.е. столбцом из левой части равенства уравнений системы). Для наших данных было получено уравнение

$$y = 0,027405 + 0,086502x_1 + 0,156223x_2 + 0,277693x_3 + 0,272927x_4 + 0,255411x_5 + 0,223281x_6 + 0,198653x_7 + 0,126213x_8.$$

Затем было предложено: если по данной формуле больше 0,7, то заменить его на 1, иначе на 0, в результате точность данного прогноза оказалась 0,69. Если же взять алгоритм: если $y > 0,57$, то $y = 1$, иначе 0, тогда общее совпадение – 0,78 (для $y = 1 - 0,769$, $y = 0 - 0,795$); а если $y > 0,5$, то брать $y = 1$ иначе 0, получим общее совпадение – 0,76 (для $y = 1 - 0,842$; для $y = 0 - 0,639$), что можно считать приемлемым результатом прогноза. Исходя из результатов модели, очевидно, что не один из рассматриваемых факторов не может считаться преобладающим в риске возникновения гастропатий. Проведен анализ взаимосвязи эрозивно-язвенных поражений желудка с количественным сочетанием различных факторов риска. У всех 375 пациентов с гастропатиями имело место наличие факторов риска. Причем только один из возможных факторов обнаружен у 18 (4,8%) больных, два у 64 (17%). Преобладали больные с совокупностью нескольких разных факторов риска. Наибольшее число пациентов – 120 (32%) случаев гастропатии – характеризовались как сочетание 3 факторов. У 89 (23,9%) таких факторов риска выявлено 4, у 63 (16,8%) – 5, у 19 (5%) – одновременно 6. У двух (0,5%) пациентов выявлена комбинация из 7 возможных факторов риска. В целом у больных без эрозивно-язвенных поражений желудка факторы риска отмечались значительно реже. Вообще не выявлено ни одного фактора риска у 18 (7,4%) человек

из 242. Только один фактор – у 68 (28,1%) и два – у 80 (33,1%) пациентов. Сочетание трех возможных факторов риска наблюдалось в 61 (25,2%) случае. Также у 13 (5,4%) отмечалось 4 и у 2 (0,8%) больных сразу 5 возможных факторов риска. Следовательно, большинство (78,2%) пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка имели сочетание из 3 и более (3–7) разных факторов риска. Тогда как у 68,6% больных без гастропатий количество возможных факторов риска не превышало двух. Таким образом, определяется достоверное различие ($p < 0,0001$). Появляется возможность прогноза возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка у больных с острым коронарным синдромом. При поступлении в стационар больного с ОКС необходимо оценить наличие указанных факторов риска. В случае, если определено сочетание как минимум трех из восьми, имеется высокая вероятность гастропатии, и больной нуждается в профилактическом назначении антисекреторной терапии.

Выводы

Факторами риска эрозивно-язвенных поражений желудка у больных с острым коронарным синдромом являются: острый инфаркт миокарда, пожилой возраст, язвенная болезнь 12-перстной кишки и/или желудка, сахарный диабет II типа, длительный прием ацетилсалициловой кислоты, курение, мультифокальный стеноз коронарных артерий, коагулопатии. Сочетание 3 и более факторов риска предполагает высокую вероятность эрозивно-язвенных поражений желудка и должно считаться показанием для назначения антисекреторной терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-01-97042.

Список литературы

1. Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Наумов А.В. Острые поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общемедицинской практике // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 1–5.
2. Галявич А.С., Балеева Л.В. Ведение пациентов после инфаркта миокарда в амбулаторных условиях. – Казань: Изд. дом «МедДок», 2013. – 14 с.
3. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. – М.: Изд. дом «Вильямс», 2007. – 324 с.
4. Мазурова О.В., Сапожников А.Н., Разин В.А. Поражение сосудов сердца и эрозивно-язвенные поражения желудка у больных с сахарным диабетом при остром коронарном синдроме // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 74–78.
5. Марилов В.В. Психосоматозы. Психосоматические заболевания желудочно-кишечного тракта. – М.: Миклош, 2010. – 154.
6. Скотников А.С., Наумов А.В., Верткин А.Л. Особенности профилактики острых гастродуоденальных поражений в терапевтической клинике. // Клинические

перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 3. – С. 34–38.

7. Coursol C.J., Sanzari S.E. Impact of stress ulcer prophylaxis algorithm study // *Ann Pharmacother.* – 2005. – № 39. – P. 810–816.

8. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. // *Circulation.* – 2006. – № 14. – P. 774–782.

9. Einar S. Björnsson. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting // *Scand J Gastroenterol.* – 2013. – № 4. – P. 439–447.

10. Halm U., Halm F., Thein D. Helicobacter pylori infection: a risk factor for upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery? // *Crit Care Med.* – 2000. – № 3. – P. 110.

11. Kazuhiko Nakamura, Kazuya Akahoshi, Toshiaki Ochiai. Characteristics of Hemorrhagic Peptic Ulcers in Patients Receiving Antithrombotic // Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy Gut Liver. – 2012. – № 6. – P. 423–426.

12. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome // *JAMA.* – 2009. – № 31. – P. 937–944.

13. Spirt M.J. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy // *Clin Ther.* – 2004. – № 26. – P. 197–213.

14. Yasuda H., Yamada M., Sawada S. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting // *Intern Med.* – 2009. – № 48. – P. 1725–1730.

References

1. Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Naumov A.V. Ostrye porazheniya slizistoy obolochki verkhnikh otdelov zheludochno – kishechnogo trakta v obschemeditsynskoy praktike. *Russkiy meditsynskiy zhurnal*, 2009, no.1, pp. 1–5.

2. Galyavich A.S. Baleeva L.V. Vedenie patsiyentov posle infarkta miokarda v ambulatornykh usloviyakh. *Kazan, izd. dom «MeDDok»*, 2013, 14 p.

3. Dreyper N., Smit G. *Prikladnoy regressionnyy analiz*. M.: Izd. dom « Vilyams», 2007, 324 p

4. Mazurova O.V., Sapozhnikov A.N. Razin V.A. Porazheniya sosyudov serdtsa i erozivno-yazvennye porazheniya zheludka u bolnykh s sakharnym diabetom pri ostrom coronarnom syndrome. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2013, no. 9, pp. 74–78.

5. Marilov V.V. *Psikhosomatozy. Psikhosomaticheskie zabollevaniya zheludochno – kishechnogo trakta*. M.: Miklosh, 2010, 154 p.

6. Skotnikov A.S., Naumov A.V., Vertkin A.L. Osobennosti profilaktiki ostrykh gastroduodenalnykh porazheniy v terapevcheskoy klinike. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*, 2010, no.3, pp. 34–38.

7. Coursol C.J., Sanzari S.E. Impact of stress ulcer prophylaxis algorithm study. *Ann Pharmacother*, 2005, no. 39, pp. 810–816

8. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2006, no. 14, pp. 774–782.

9. Einar S. Björnsson. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol*, 2013, no. 4, pp. 439–447.

10. Halm U., Halm F., Thein D. Helicobacter pylori infection: a risk factor for upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery? *Crit Care Med*, 2000, no. 3, pp. 110.

11. Kazuhiko Nakamura, Kazuya Akahoshi, Toshiaki Ochiai. Characteristics of Hemorrhagic Peptic Ulcers in Patients Receiving Antithrombotic. *Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy Gut Liver*, 2012, no. 6, pp. 423–426.

12. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 2009, no. 31, pp. 937–944

13. Spirt M.J. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther*, 2004, no. 26, pp.197–213.

14. Yasuda H., Yamada M., Sawada S. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Intern Med*, 2009, no. 48, pp. 1725–1730.

Рецензенты:

Куликов В.Е., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск;

Хамидов А.В., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии Ульяновского государственного университета, главный кардиохирург Ульяновской области, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 05.12.2013.