

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты: фокус на ингибиторы протонной помпы

Остроумова О. Д.^{1,2}, Волкова Е. А.³, Кочетков А. И.¹, Переверзев А. П.¹, Ткачева О. Н.¹
¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова». Москва, Россия

В обзоре рассматривается проблема развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, и возможности ингибиторов протонной помпы (ИПП) в снижении частоты таких осложнений. Представлены эпидемиологические данные о распространенности ЖКК на фоне приема новых оральных антикоагулянтов (НОАК) и варфарина. Обсуждаются факторы, повышающие риск кровотечений, ассоциированных с применением антикоагулянтов, в т.ч. потенциально возможные межлекарственные взаимодействия и особенности рациона питания больных. Дано описание шкал, оценивающих вероятность развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. Во второй части обзора рассматриваются принципы профилактики и минимизации риска ЖКК при назначении НОАК. С точки зрения доказательной медицины подробно обсуждается роль ИПП в снижении риска ЖКК. Детально описаны результаты масштабных рандомизированных, клинических исследований и мета-анализов последних лет, свидетельствующие о способно-

сти ИПП благоприятно влиять на риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме НОАК и варфарина, особенно при сопутствующей терапии ацетилсалициловой кислотой, благодаря чему ИПП могут рассматриваться в качестве одного из эффективных «инструментов» медикаментозной профилактики указанных осложнений.

Ключевые слова: антикоагулянты, побочные эффекты лекарственных средств, ингибиторы протонной помпы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):128–137
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-128-137>

Поступила 27/02-2019

Рецензия получена 18/03-2019

Принята к публикации 21/03-2019



Prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: focus on proton pump inhibitors

Ostroumova O. D.^{1,2}, Volkova E. A.³, Kochetkov A. I.¹, Pereverzev A. P.¹, Tkacheva O. N.¹

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ³Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

The review addresses the issue of the gastrointestinal bleeding (GIB) development in patients receiving oral anticoagulants, and the proton pump inhibitors (PPIs) efficiency in reducing of such complications. Epidemiological data on the prevalence of GIB in the presence of non-warfarin oral anticoagulants (NOACs) and warfarin intake are presented. The factors that increase the risk of bleeding associated with the use of anticoagulants are discussed, including the potential drug-drug interactions and patients' dietary habits. A description of the scales that assess the bleeding risks during anticoagulant therapy is given. In the second part of the article the principles of prevention and minimization of the GIB risks in the presence of oral anticoagulants treatment are presented. In the context of evidence-based medicine, the PPIs' role in reducing the risk of GIB is fully discussed. The results of recent large-scale randomized clinical trials and meta-analyses are described in detail, suggesting the benefits of PPIs in the decreasing the risk of the upper gastrointestinal tract bleeding when NOACs and warfarin are prescribed, especially with concomitant therapy

with acetylsalicylic acid. So, PPIs can be considered as one of the effective drug prevention “tools” of these complications.

Key words: anticoagulants, drug side effects, proton-pump inhibitors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):128–137
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-128-137>

Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Volkova E. A. ORCID: 0000-0002-5896-9063, Kochetkov A. I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Pereverzev A. P. ORCID: 0000-0001-7168-3636, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

Received: 27/02-2019 **Revision Received:** 18/03-2019 **Accepted:** 21/03-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: +7 (903) 169-68-28

[Остроумова О. Д.* — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, ²профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Волкова Е. А. — студентка 5 курса, лечебный факультет, ORCID: 0000-0002-5896-9063, Кочетков А. И. — к.м.н., н.с. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ассистент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Переверзев А. П. — к.м.н., н.с. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-7168-3636, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров, главный внештатный специалист гериатр Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4193-688X].

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ДИ — доверительный интервал, ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ЛС — лекарственные средства, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства (препараты), ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное(е) клиническое(ие) исследование(я), ФП — фибрилляция предсердий, *H. pylori* — *Helicobacter pylori*, RR — относительный риск.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов ≥ 65 лет составляет 3,4 млн (1,1% всей популяции США) [1]. За последние 20 лет заболеваемость ФП выросла на 12,6%, и предполагается, что к 2050г число больных с ФП в США достигнет 16 млн человек [2]. По сравнению с общей популяцией, пациенты с ФП имеют более высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), связанных с приемом варфарина — 0,3-0,5% в год по сравнению с 0,1% в год [3].

В последние годы резко возросла частота назначения новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) для профилактики инсульта при ФП. Это связано с тем, что в соответствующих рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) [4-6] НОАК как минимум не уступали варфарину в эффективности профилактики инсульта, некоторые даже превосходили, но при этом на фоне их применения был ниже риск развития внутричерепных кровоизлияний. Также лечение НОАК в отличие от варфарина не требует специального лабораторного контроля и долгого периода титрации дозы. НОАК имеют одну точку приложения для осуществления антикоагуляционного эффекта (тромбин для дабигатрана и фактор Ха для ривароксабана, аписабана, эдоксабана), что позволяет выбрать стандартную фиксированную дозу без мониторинга международного нормализованного отношения [7-9]. Это фармакокинетическое преимущество способствовало небывалому сдвигу фармацевтического рынка: как только фармацевтические компании ввели новые препараты на мировой рынок, было зарегистрировано 78%-е повышение количества обращений пациентов с целью лечения ФП (2009-2014гг) [10]. В США на НОАК приходится 98% денежных затрат на антикоагулянты [3].

Однако некоторые НОАК ассоциированы с повышенным риском развития ЖКК [11]. Хотя отдельные НОАК не сравнивали между собой в РКИ, существующие результаты свидетельствуют о том, что серьезные ЖКК, спровоцированные НОАК, чаще встречались у пациентов, принимающих ривароксабан или дабигатран: дабигатран и ривароксабан могут быть ассоциированы с $>30\%$ повышением риска кровотечения по сравнению с варфарином [4-6], при этом 0,4-0,7% пациентов в год перенесли НОАК-опосредованные ЖКК, что предполагает 13600-23800 НОАК-опосредованных ЖКК в год. Тем не менее, вопрос выбора оптимального НОАК у пациентов с повышенным риском ЖКК остается открытым.

Факторы, повышающие риск кровотечений, ассоциированных с приемом пероральных антикоагулянтов

К факторам, ассоциирующимся с повышенным риском развития ЖКК на фоне лечения НОАК антикоагулянтами, относят: возраст ≥ 65 лет, нарушение функции печени и почек, низкую массу тела, совместный прием антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или препаратов, взаимодействующих с Р-гликопротеином и системой цитохромов P450 [12].

Возраст. Специально проведенные исследования, использующие результаты реальной клинической практики, подтвердили, что пожилой возраст является важным независимым фактором риска кровотечений как осложнения терапии НОАК [13]. Возраст ≥ 65 лет как один из важнейших факторов НОАК-вызванных кровотечений продемонстрирован также в ряде других исследований [13-15]. Остается неясным вопрос о том, является ли повышенный риск НОАК в пожилом возрасте эффектом всего класса антикоагулянтов или только некоторых из них. Существует только один крупный мета-анализ [15], в котором анализировали подгруппы по возрасту 65-74 года (пожилой возраст) и ≥ 75 лет (старческий возраст), в этот мета-анализ были включены 10 РКИ и 17 нерандомизированных исследований. Согласно полученным результатам, у пациентов ≥ 75 лет дабигатран в дозировке 110 мг и 150 мг, а также ривароксабан были ассоциированы с более высоким риском больших кровотечений по сравнению с варфарином. На фоне применения дабигатрана в дозе 150 мг риск ЖКК был в полтора раза выше — относительный риск (ОР) 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,61-1,96, у пациентов старческого возраста по сравнению с больными пожилого возраста (60-75 лет). Также в отличие от других НОАК применение дабигатрана в дозе 150 мг было ассоциировано с большим риском развития ЖКК по сравнению с варфарином (ОР 1,51) [16]. Повышение риска ЖКК среди пациентов ≥ 75 лет отмечено также в мета-анализе и систематическом обзоре [17]. В этом исследовании вероятность ЖКК у пациентов, принимающих дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., была $>$ на $\sim 50\%$ выше у пациентов ≥ 75 лет, чем у больных < 75 лет по сравнению с варфарином — $\beta=1,53$; 95% ДИ 1,10-2,14 ($p=0,020$). В субанализе исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) [18] обнаружена связь фактора возраста на момент кровотечения и повышенной дозы дабигатрана, но этот факт не является статистически значимым ($p=0,06$).

Два этих вышеупомянутых мета-анализа подтвердили значимость возраста как фактора риска ЖКК, особенно на фоне приема дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. Необходимы специально спланированные сравнительные исследования о применении различных НОАК у лиц пожилого и старческого возрастов с целью оценки эффективности и безопасности такой терапии.

Низкая масса тела. После начала использования в реальной клинической практике дабигатрана, более половины случаев кровотечений были зарегистрированы у пациентов с весом <60 кг [19]. Этот феномен не был выявлен у ривароксабана. Однако у пациентов с низкой массой тела отмечены более высокие концентрации ривароксабана в плазме крови [20]. При применении апиксабана у пациентов с низкой массой тела (<50 кг) обнаружен повышенный риск кровотечений вследствие более высоких концентраций препарата в плазме крови (до 30% выше) по сравнению с пациентами, весом 65-85 кг [21].

Сопутствующее назначение антиагрегантов, в т.ч. ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или НПВС. Пациенты с сочетанием ФП и ишемической болезни сердца (ИБС), зачастую принимают АСК одновременно с НОАК. Имеются сведения, что пациентам с ФП, получающих антикоагулянты, в 35% случаев назначается также АСК, причем в 40% (!) случаев нецелесообразно [22]. Одновременное использование АСК и НОАК (или варфарина) обуславливает повышение риска больших кровотечений [23-25]. При одновременном использовании НПВС с НОАК (или варфарином) риск кровотечений также повышается [26].

В подгруппе пациентов с ИБС с сопутствующими ФП или трепетанием предсердий или легочной эмболией антикоагулянты могут быть назначены дополнительно к двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) — тройная антитромботическая терапия [27, 28], в таких ситуациях риск кровотечений может увеличиваться в >2 раза [21]. Данные датского национального регистра [29] и когортных исследований пожилых пациентов [30-32] свидетельствуют о том, что риск ЖКК пропорционален числу используемых антикоагулянтов и антиагрегантов; он возрастает еще больше, когда дабигатран, ривароксабан и эдоксабан назначаются пожилым пациентам [33] или в комбинации с ДАТ [34].

Повышение риска кровотечений при совместном назначении НОАК и ДАТ выявлено также в исследовании APPRAISE-2 (APIxaban for PREvention of Acute ISchemic Events 2) [35]. В этом исследовании добавление апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/сут. к антиагрегантной терапии пациентам высокого риска после острого коронарного синдрома привело

к статистически значимому повышению риска больших кровотечений — ОР 2,59; 95% ДИ 1,50-4,46 ($p=0,001$), без статистически значимого снижения риска ишемических событий.

Возможные взаимодействия с другими лекарствами, пищевыми и растительными добавками. Предположительно в патогенезе развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема НОАК играют роль следующие факторы:

- Системное антикоагулянтное действие;
- Наличие винной кислоты в составе капсулы некоторых прямых ингибиторов тромбина;
- Нарушение репарации слизистой кишечника [36].

Механизм развития кровотечений вследствие межлекарственных взаимодействий для НОАК также отличается (таблица 1). Для дабигатрана они преимущественно обусловлены ингибированием Р-гликопротеина, т.к. дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются изоферментами цитохрома Р450 печени [37].

Ривароксабан также является субстратом Р-гликопротеина, но в отличие от дабигатрана, активно (~2/3 от полученной дозы) метаболизируется ферментами печени СYP3A4, СYP3A5, СYP2J2, а также СYP-независимыми путями. Таким образом, повышение риска кровотечений при приеме ривароксабана будет наблюдаться при ингибировании изоферментов цитохрома Р450 печени и Р-гликопротеина, например, на фоне одновременного применения с кетоконазолом, ритонавиром и др. Поэтому не рекомендуется применять ривароксабан одновременно с азоловыми противогрибковыми средствами или ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека. Аналогичная картина будет наблюдаться и для других ингибиторов Ха фактора. Стоит отметить, что риски кровотечения прямо пропорциональны силе ингибирования цитохрома и/или Р-гликопротеина — чем более сильный ингибитор — тем выше концентрация НОАК в крови, тем выше риск кровотечения.

Вопрос взаимодействия НОАК и продуктов питания в настоящий момент остается не до конца изученным, а представленные в открытых литературных и иных источниках данных — противоречивыми. Во многом это обусловлено различиями качественного и количественного состава одного и того же продукта питания, выросшего на различных территориях, а также объемом его потребления пациентом.

Механизмы взаимодействия НОАК с пищей аналогичны тем, что отмечают при межлекарственном взаимодействии, и связаны с угнетением Р-гликопротеина, цитохрома Р450 печени, а также потенциальным фармакодинамическим взаимодействием.

Таблица 1

Потенциальные лекарственные взаимодействия НОАК [36-39]

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан (на момент подготовки статьи в РФ не зарегистрирован)
Печеночный метаболизм	Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются изоферментами цитохрома P450	CYP3A4, 3A5, 2J2	CYP 3A4/5, 1A2, 2C8, 2C9, 2J2	CYP3A4
ЛС, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	<p>Антиагреганты</p> <p>Антикоагулянты, в т. ч. Антагонисты витамина К,</p> <p>Нефракционированный гепарин,</p> <p>Низкомолекулярные гепарины и др.</p> <p>Тромболитические препараты</p> <p>НПВС</p> <p>Ингибиторы Р-гликопротеина:</p> <p>Дронедарон</p> <p>Амиодарон</p> <p>Тикагрелор</p> <p>Верапамил</p> <p>Кетоконазол</p> <p>Хинидин</p> <p>Кларитромицин</p> <p>Итраконазол</p> <p>Такролимус</p> <p>Циклоспорин</p> <p>Нелфинавир</p> <p>Ритонавир</p> <p>Саквинавир и др.</p> <p>СИОЗС</p> <p>СИОЗНА</p>	<p>Антиагреганты</p> <p>Антикоагулянты, в т. ч. Антагонисты витамина К,</p> <p>Нефракционированный гепарин,</p> <p>Низкомолекулярные гепарины и др.</p> <p>Тромболитические препараты</p> <p>НПВС</p> <p>СИОЗС</p> <p>СИОЗНА</p> <p>Ингибиторы Р-гликопротеина:</p> <p>Ритонавир</p> <p>Кетоконазол</p> <p>Кларитромицин</p> <p>Эритромицин</p> <p>Флуконазол и др.</p> <p>Ингибиторы ЛС CYP3A:</p> <p>Нелфинавир,</p> <p>Индинавир,</p> <p>Вориконазол,</p> <p>Кетоконазол,</p> <p>Кларитромицин,</p> <p>Саквинавир,</p> <p>Дарунавир</p> <p>Ритонавир,</p> <p>Ифавиренц и др.</p>	<p>Антиагреганты</p> <p>Антикоагулянты, в т. ч. Антагонисты витамина К,</p> <p>Нефракционированный гепарин,</p> <p>Низкомолекулярные гепарины и др.</p> <p>Тромболитические препараты</p> <p>НПВС</p> <p>СИОЗС</p> <p>СИОЗНА</p> <p>Ингибиторы Р-гликопротеина:</p> <p>Ритонавир</p> <p>Кетоконазол</p> <p>Кларитромицин</p> <p>Эритромицин</p> <p>Флуконазол и др.</p> <p>Ингибиторы ЛС CYP3A:</p> <p>Нелфинавир,</p> <p>Индинавир,</p> <p>Вориконазол,</p> <p>Кетоконазол,</p> <p>Кларитромицин,</p> <p>Саквинавир,</p> <p>Дарунавир</p> <p>Ритонавир,</p> <p>Ифавиренц и др.</p>	<p>Антиагреганты</p> <p>Антикоагулянты, в т. ч. Антагонисты витамина К,</p> <p>Нефракционированный гепарин,</p> <p>Низкомолекулярные гепарины и др.</p> <p>Тромболитические препараты</p> <p>НПВС</p> <p>СИОЗС</p> <p>СИОЗНА</p> <p>Ингибиторы Р-гликопротеина:</p> <p>Хинидин</p> <p>Дронедарон</p> <p>Ритонавир</p> <p>Кетоконазол</p> <p>Кларитромицин</p> <p>Эритромицин</p> <p>Флуконазол и др.</p> <p>Ингибиторы ЛС CYP3A:</p> <p>Нелфинавир,</p> <p>Индинавир,</p> <p>Вориконазол,</p> <p>Кетоконазол,</p> <p>Кларитромицин,</p> <p>Саквинавир,</p> <p>Дарунавир</p> <p>Ритонавир,</p> <p>Ифавиренц и др.</p>
Продукты питания и БАД, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	<p>Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина</p> <p>Зеленый чай;</p> <p>Розмарина экстракт;</p> <p>Апельсиновый сок;</p> <p>Черный перец;</p> <p>Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина.</p> <p>Также продукты, обладающие антикоагулянтными/ антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиретрум девичий</p>	<p>Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина</p> <p>Зеленый чай;</p> <p>Розмарина экстракт;</p> <p>Апельсиновый сок;</p> <p>Черный перец;</p> <p>Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина.</p> <p>Также продукты, обладающие антикоагулянтными/ антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиретрум девичий</p> <p>Продукты-ингибиторы CYP3A4: куркумин, грейпфрутовый сок, мята перечная, эвкалипт</p>	<p>Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина</p> <p>Зеленый чай;</p> <p>Розмарина экстракт;</p> <p>Апельсиновый сок;</p> <p>Черный перец;</p> <p>Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина.</p> <p>Также продукты, обладающие антикоагулянтными/ антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиретрум девичий</p> <p>Продукты-ингибиторы CYP3A4: куркумин, грейпфрутовый сок, мята перечная, эвкалипт</p>	<p>Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина</p> <p>Зеленый чай;</p> <p>Розмарина экстракт;</p> <p>Апельсиновый сок;</p> <p>Черный перец;</p> <p>Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина.</p> <p>Также продукты, обладающие антикоагулянтными/ антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, чеснок, малина, пиретрум девичий</p> <p>Продукты-ингибиторы CYP3A4: куркумин, грейпфрутовый сок, мята перечная, эвкалипт</p>

Примечание: БАД — биологически активные добавки, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗНА — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина.

В некоторых официальных инструкциях по медицинскому применению НОАК отмечено, что “взаимодействия с продуктами питания и молочными продуктами отсутствуют” [37], однако потенциально эти лекарственные средства (ЛС) могут взаимодействовать, например, с продуктами — ингибиторами Р-гликопротеина (зеленый чай, апельсиновый сок, розмарин и др.), продуктами — ингибиторами ферментов цитохрома Р-450 (куркумин, грейпфрутовый сок и др.) или продуктами питания, обладающими антикоагулянтной/антиагрегантной активностью (хрен обыкновенный, гинкго, имбирь и др.) (таблица 1).

Однако в настоящее время еще недостаточно информации, чтобы однозначно заявлять о риске совместного назначения новых антикоагулянтов и растительных и пищевых добавок. Тем не менее, врачебные назначения должны учитывать потенциальные фармакодинамические взаимодействия, которые могут менять уровень НОАК в плазме и их биодоступность, как указано в таблице 1. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для принятия оптимальных решений в клинической практике.

К вопросу о шкалах, оценивающих риски кровотечения у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты

Для оценки риска развития кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты (НОАК и варфарин) используются различные шкалы: HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly), HEMORR2HAGES (Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age, Reduced platelet number or function, Rebleeding, Hypertension, Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke), ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) или Qbleed (авторское название шкалы, объединяющей две модели оценки риска желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечений) [40, 41]. По шкале HAS-BLED оценивается риск развития кровотечения у пациентов, принимающих варфарин (не НОАК), при этом она не позволяет прогнозировать риски развития ЖКК [8, 42]. Европейское общество кардиологов одобрило использование шкал HAS-BLED и HEMORR2HAGES в силу их простоты и удобства [43]. Шкалы ATRIA и HEMORR2HAGES имеют сходные параметры с HAS-BLED, однако они не учитывают сопутствующий прием антиагрегантов, также при использовании этих шкал необходимо определение некоторых лабораторных и генетических маркеров. Ни одна из упомянутых шкал не была разработана для оценки риска других кровотечений, не внутримозговых кровоизлияний, вследствие низкой распространенности случаев

таких кровотечений в популяции [44]. Шкала Qbleed [45] оценивает риск внутримозгового кровоизлияния или ЖКК из верхних отделов, в обоих случаях до и после начала терапии варфарином, но имеется более 14 вариантов его расчета и также данная шкала не позволяет судить о риске кровотечений из нижних отделов ЖКТ (наиболее частые ЖКК), что делает ее использование непрактичным. В целом, шкалы риска кровотечений имеют скромное, ограниченное, прогностическое значение в отношении риска ЖКК [46], несмотря на широкое их использование в реальной клинической практике.

Стратегии минимизации риска ЖКК

Определение модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровотечения до назначения НОАК может помочь в минимизации риска ЖКК. Для минимизации риска кровотечений рекомендуют [12]: избегать назначения НОАК без соответствующих показаний; регулярно просматривать лист врачебных назначений пациента и оценивать самостоятельно принимаемые пациентом пищевые добавки и безрецептурные препараты на основе лекарственного сырья; обращать особое внимание на назначение НОАК пациентам, которые также нуждаются в приеме антиагрегантов или ингибиторов СYP3A4 и/или Р-гликопротеина, в такой ситуации необходимо обязательно обсудить с пациентом риск ЖКК; не применять для купирования боли НПВС.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и язвенной болезнью в анамнезе особое внимание в минимизации риска развития ЖКК уделяется выявлению и эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), причем, по возможности, до начала терапии АСК [47]. Выявление и эрадикация *H. pylori* желательны и у пациентов, нуждающихся в длительной терапии пероральными антикоагулянтами [12]. Установлено, что предшествующее наличие инфекции *H. pylori* ассоциировано с четырехкратным повышением риска ЖКК — относительный риск (RR) 4,75; 95% ДИ 1,93-11,68, у пациентов с ФП, получающих дабигатран [48].

У пациентов с ФП, получающих НОАК и нуждающихся в длительном приеме АСК (или ДАТ), у которых в анамнезе имеются задокументированные ЖКК, необходимо добавление ингибиторов протонной помпы (ИПП) для снижения риска повторного ЖКК из верхних отделов ЖКТ [49, 50]. ИПП эффективно предотвращает повторные ЖКК из верхних отделов ЖКТ на фоне лечения АСК, даже при недостаточной эрадикации *H. pylori* и одновременном приеме других НПВС (не АСК) [47]. Согласно [51], у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, принимающих дабигатран, выявлено ~50%-е снижение риска (коэффициент заболеваемости 0,53; 95% ДИ 0,35-0,77) кровотечений из верхних отделов ЖКТ, при сопутствующем приеме ИПП.

Изменение некоторых фармакокинетических параметров НОАК при одновременном применении с ИПП

ЛС	Эффект при одновременном применении с ИПП
Дабигатрана этексилат	Одновременное применение с ИПП не сопровождается значительным снижением концентрации дабигатрана в плазме крови (в среднем снижается на 11%), однако при одновременном применении с пантопразолом выявлено снижение АУС дабигатрана на 30% (вероятно не имеет клинического значения) [37].
Ривароксабан	Одновременное назначение омепразола не оказывает влияния на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана [37].
Апиксабан	Нет данных.
Эдоксабан	Нет данных.

Хотя, в настоящее время отсутствуют однозначные признаки о нежелательном лекарственном взаимодействии ИПП с НОАК, однако потенциальные риски фармакокинетического взаимодействия между данными группами ЛС все-таки существуют. Наиболее вероятно взаимодействие между ИПП и дабигатрана этексилатом. Ингибиторы Ха фактора имеют меньший риск (таблица 2).

Часто встречается НОАК-ассоциированные кровотечения из дивертикулов, эти кровотечения, согласно исследованиям RE-LY и ARISTOTLE, составляют значительную часть всех ЖКК из нижних отделов ЖКТ [26, 15]. Значительное количество активной формы апиксабана, ривароксабана, эдоксабана было обнаружено в исследуемых фекалиях [52], такое количество препарата может потенциально оказывать местный антикоагулянтный эффект на уязвимых участках слизистой оболочки (дефекты слизистой оболочки, дивертикулиты, сосудистые аномалии и т.д.). Различия в биодоступности антикоагулянтов обуславливают разное количество активных форм с антикоагулянтным действием на поверхности слизистой оболочки желудка, и, поэтому, частота ЖКК разнится в зависимости от конкретного препарата. Например, про дабигатран известно, что он не полностью всасывается в кишечнике, и неабсорбированная форма препарата превращается в активную форму под действием эстераз кишечника на поверхности его слизистой оболочки, что влечет за собой повышение риска ЖКК из нижних отделов ЖКТ, по сравнению с варфарином [26]. Следует принимать во внимание наличие “уязвимых” участков слизистой ЖКТ (ангиодисплазия, артериовенозные мальформации) [48, 53].

Пациенты с установленным диагнозом дивертикулеза должны быть проинформированы о симптомах и признаках кровотечения из дивертикула. Известно, что АСК и НПВС повышают риск развития такого кровотечения — RR 1,70 и 1,74, соответственно [54]. Необходимо рекомендовать слабительные средства и клетчатку (пищевые волокна) для предотвращения запора и предотвращения осложнений дивертикулярной болезни кишечника.

Больным со сниженной скоростью клубочковой фильтрации и/или принимающим потенци-

ально нефротоксичные препараты, необходимо обеспечить постоянный мониторинг клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации.

Возможности ИПП в снижении риска кровотечений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты

ИПП подавляют секрецию соляной кислоты в желудке, способствуют рубцеванию язв и предупреждают обострение язвенной болезни [55], в связи с этим они могут обладать гастропротективным эффектом у пациентов, получающих терапию, особенно при наличии высокого риска ЖКК. Литературные данные, посвященные этому вопросу, крайне малочисленны [51, 56, 57]. Предполагается, что применение ИПП может снижать риск потенциально опасных ЖКК из верхних отделов ЖКТ, связанных с приемом варфарина или НОАК, однако этот факт остается недоказанным. Гастропротективный эффект ИПП особенно важен для пациентов, принимающих антикоагулянты совместно с антиагрегантами или НПВС, которые в свою очередь повышают риск развития ЖКК.

Проведено ретроспективное, когортное исследование пациентов, начавших лечение варфарином в штате Теннесси (5% национальной выборки Medicare) [57]. Авторы выявили 97430 новых случаев инициализации терапии варфарином, период наблюдения составил 75720 человеко-лет. Конечными точками были госпитализация по причине кровотечения из верхних отделов ЖКТ, потенциально предотвратимые назначением ИПП, и кровотечения других локализаций. Среди пациентов в группе варфарина, получающих ИПП, сопутствующую терапию АСК получали 12,1%, другие антиагреганты — 14,7%, НПВС — 24,7% больных; в целом, антиагреганты и/или НПВС — 41,2%. Среди пациентов, не получающих терапию ИПП, эти цифры составили 9,9%, 9,3% и 23%, соответственно; в целом, антиагреганты и/или НПВС — 35,4%. Пациенты, получавшие сопутствующую терапию ИПП, имели большую частоту факторов риска развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ по сравнению с больными, которым не была назначена терапия ИПП (57,4% vs 35,1%): наличие язвенной болезни в анамнезе (15,6% vs 3,9%), жалобы на боли в эпига-

стральной области (29,1% vs 15,9%), анемия (31,2% vs 19,2%).

В группе пациентов, которые принимали варфарин с сопутствующей терапией ИПП (средний возраст 68,2 года), зафиксировано 119 случаев госпитализации в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ на 10 тыс. человеко-лет периода наблюдения [57]. У этих больных отмечено 24%-е снижение риска по сравнению с теми пациентами, кто принимал варфарин и не получал сопутствующей терапии ИПП (средний возраст 67,7 лет) — отношение шансов (ОШ) 0,76; 95% ДИ 0,63-0,91. Не выявлено статистически значимого снижения риска госпитализаций по поводу ЖКК из нижних отделов ЖКТ — ОШ 1,07; 95% ДИ 0,94-1,22, или госпитализаций в связи с кровотечениями других локализаций — ОШ 0,98; 95% ДИ 0,84-1,15. Среди пациентов, одновременно принимающих антиагреганты или НПВС, у пациентов без сопутствующей терапии ИПП зафиксировано 284 госпитализации в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ на 10 тыс. пациенто-лет лечения варфарином. При сопутствующем приеме ИПП риск развития кровотечений из верхнего отдела ЖКТ снижался на 45% — ОШ 0,55; 95% ДИ 0,39-0,77. Гастропротективный эффект сопутствующей терапии ИПП был сопоставим при использовании различных антиагрегантов и конкретных представителей класса НПВС. В то же время у пациентов, принимающих только варфарин, без сопутствующей терапии антиагрегантами или НПВС, не было зафиксировано статистически значимого снижения риска госпитализаций по поводу кровотечений из верхних отделов ЖКТ — ОШ 0,86; 95% ДИ 0,70-1,06. На основании полученных данных авторы исследования сделали вывод, что сопутствующая терапия ИПП ассоциируется со снижением риска варфарин-обусловленных кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Этот эффект наиболее выражен у пациентов, принимающих одновременно антиагреганты и/или НПВС. Авторы также делают заключение о том, что они не могут исключить наличие небольшого гастропротекторного эффекта ИПП у пациентов, принимающих варфарин без сопутствующей терапии антиагрегантами и/или НПВС.

Как уже было упомянуто выше, использование дабигатрана, прямого ингибитора тромбина, повышает риск ЖКК по сравнению с варфарином [12]. В настоящее время остается неясным, действительно ли использование гастропротекторов обуславливает снижение риска ЖКК при приеме дабигатрана. Проведено специальное ретроспективное, когортное исследование [51], используя базу данных больницы Гонконга. В анализ были включены пациенты, которым впервые был назначен дабигатран в период с 01.01.2010г до 31.12.2013г. Среди 5041 пациентов (средний возраст $72,0 \pm 10,9$ лет, 47,8% мужчины), которым впервые был назначен дабигатран (88,3% имели ФП), у 124 (2,5%) в течение периода наблюде-

ния (215 ± 255 сут., общий период наблюдения 2973 человеко-лет) развилось ЖКК. Среднее время наступления ЖКК составляло 36,5 сут. после первого приема дабигатрана. Риск ЖКК в этой популяции был повышен у больных в возрасте ≥ 75 лет (47% включенных в исследование больных, соотношение уровней заболеваемости с поправкой на исходные характеристики пациентов, наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующих медикаментов — 2,47; 95% ДИ 1,66-3,68), у пациентов с наличием язвенной болезни или ЖКК в анамнезе (13,9% включенных в исследование больных, соотношение уровней заболеваемости — 2,31; 95% ДИ 1,54-3,46), и у больных, принимающих сопутствующую терапию АСК (30,5% пациентов, включенных в исследование, соотношение уровней заболеваемости — 1,52, 95% ДИ 1,03-2,24). Следует также указать, что сопутствующую терапию клопидогрелом получали лишь 4,2% больных, а НПВС — 10,4%. Большинству пациентов (73,1%) дабигатран был назначен в дозе 220 мг/сут.

Среди изучаемой когорты 67,5% больных, получающих дабигатран, были назначены гастропротекторы (ИПП или блокаторы H₂ гистаминовых рецепторов). При использовании гастропротекторов в дополнение к терапии дабигатраном риск ЖКК снижался на 48% по сравнению с пациентами, получавшими дабигатран без сопутствующей терапии гастропротекторами (соотношение уровней заболеваемости — 0,52; 95% ДИ 0,35-0,77). При анализе подгрупп обнаружено, что риск ЖКК снижался и при использовании ИПП (соотношение уровней заболеваемости — 0,53, 95% ДИ 0,31-0,91), и при лечении блокаторами H₂ гистаминовых рецепторов (соотношение уровней заболеваемости — 0,61, 95% ДИ 0,40-0,94). Дальнейший анализ показал, что снижение риска при использовании гастропротекторов было статистически значимым только для ЖКК из верхних отделов ЖКТ (соотношение уровней заболеваемости — 0,29 95% ДИ, 0,15-0,54), и только у пациентов с наличием язвенной болезни или ЖКК в анамнезе (соотношение уровней заболеваемости — 0,14, 95% ДИ 0,06-0,30).

При анализе подгруппы больных с ФП, получавших дабигатран, были получены сходные результаты: использование гастропротекторов было ассоциировано со снижением риска ЖКК у пациентов с ФП (соотношение уровней заболеваемости — 0,58, 95% ДИ 0,39-0,87). Снижение риска ЖКК при назначении гастропротекторов обнаружено и у тех больных, которым антикоагулянтная терапия (дабигатран) была назначена впервые (соотношение уровней заболеваемости — 0,56; 95% ДИ 0,35-0,89), и у тех пациентов, кто был переведен на терапию дабигатраном с других пероральных антикоагулянтов (соотношение уровней заболеваемости — 0,38, 95% ДИ 0,18-0,82). После поправки на используемую дозу дабигатрана, гастропротективный эффект оставался статистически значимым (соотношение уровней заболеваемости — 0,53;

95% ДИ 0,36-0,80). При анализе подгруппы пациентов с ранним развитием ЖКК (в течение первых 30 сут. приема дабигатрана), одновременный прием гастропротекторов был ассоциирован со значительной редукцией риска ЖКК (соотношение уровней заболеваемости — 0,39; 95% ДИ 0,22-0,69).

Среди всех пациентов, использующих дабигатран, ~70% принимали гастропротекторы непрерывно в течение всего периода наблюдения. У этих пациентов было отмечено статистически значимое снижение риска ЖКК (соотношение уровней заболеваемости — 0,51; 95% ДИ 0,34-0,77; ОШ 0,57, 95% ДИ 0,38-0,87). Гастропротективный эффект при нерегулярном применении гастропротекторов был статистически незначимым.

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что использование ИПП и блокаторов H₂ гистаминовых рецепторов ассоциировано со сниженным риском ЖКК у пациентов, принимающих дабигатран. Эта взаимосвязь была статистически значимой для риска кровотечений из верхних, но не из нижних, отделов ЖКТ и у пациентов с наличием в анамнезе язвенной болезни и/или ЖКК.

В 2018г была опубликована центральная статья по рискам ЖКК на фоне антикоагулянтов [56]. До выхода этой публикации оставалось неизвестным, действительно ли ИПП ассоциированы с меньшим риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при комбинации их со всеми НОАК или лишь с отдельными препаратами (варфарин, дабигатран).

Исследуемая когорта включала пациентов в возрасте ≥30 лет, принимающих в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан, дабигатран, ривароксабан, варфарин (исключали пациентов, которые получали различные антикоагулянты в течение периода наблюдения), в период с 01.01.2011г до 30.09.2015г. Эдоксабан не рассматривался, поскольку лечение именно этим препаратом было инициализировано очень небольшому количеству пациентов. Критериями исключения были терминальная стадия хронической болезни почек, заболевание ЖКТ, предрасполагающее к кровотечению (например, варикозное расширение вен пищевода, рак желудка или кишечника), и госпитализация по причине кровотечения в течение предшествующего года. Всего в исследование были включены 1643123 пациента (1713183 эпизодов лечения пероральными антикоагулянтами, 1 161 989 человеко-лет наблюдения, 870330 человеко-лет наблюдения (74,9%) приходилось на больных ФП), средний возраст пациентов составил 76,4±2,4 года. Исследуемая когорта включала 754389 человеко-лет лечения антикоагулянтами без сопутствующей терапии ИПП (апиксабан — 43970, дабигатран — 79739, ривароксабан — 114168 и варфарин — 516512 человеко-лет) и 264447 человеко-лет — с сопутствующей терапией ИПП (апиксабан — 14989, дабигатран — 26572, ривароксабан — 38958 и варфарин — 183929 человеко-лет). Пациенты всех

подгрупп в подавляющем большинстве случаев были в возрасте ≥65 лет (87,3-98,1%), количество больных в возрасте ≥85 лет составило 18,2-23,0%.

У пациентов, которым были назначены ИПП, в целом были в большей степени распространены факторы риска ЖКК. Чаще всего это были пациенты, недавно начавшие лечение антикоагулянтами, пациенты с заболеванием верхних отделов ЖКТ или кровотечениями в анамнезе, они чаще — 13,6-15,1% vs 8,7-10,4%, использовали препараты, повышающие риск кровотечения, прежде всего НВПС и ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, а также некоторые другие. Таким образом, пациенты с сопутствующей терапией ИПП имели более высокий риск развития ЖКК. При этом не зависимо от наличия/отсутствия сопутствующей терапии ИПП, у пациентов, получающих апиксабан, исходно был самый высокий риск развития ЖКК, а у пациентов, лечившихся дабигатраном — наименьший.

У пациентов, получающих лечение антикоагулянтами без сопутствующего назначения ИПП, частота госпитализации в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКК (n=7119) составила 115 на 10 тыс. человеко-лет — 95% ДИ 112-118. Частота госпитализации в связи с ЖКК на фоне терапии ривароксабаном — 144 на 10 тыс. человеко-лет, 95% ДИ 136-152, была статистически значимо выше, чем на фоне терапии апиксабаном — 73 на 10 тыс. человеко-лет; коэффициент заболеваемости, 1,97 (95% ДИ 1,73-2,25); отношение рисков (ОР) 70,9 (95% ДИ 59,1-82,7), дабигатрана — 120 на 10 тыс. человеко-лет; коэффициент заболеваемости 1,19 (95% ДИ, 1,08-1,32); ОР — 23,4 (95% ДИ 10,6-36,2) и варфарина — 113 на 10 тыс. человеко-лет; коэффициент заболеваемости — 1,27 (95% ДИ 1,19-1,35); ОР — 30,4 (95% ДИ 20,3-40,6). Частота госпитализаций вследствие кровотечения из верхних отделов ЖКК на фоне лечения апиксабаном была статистически значимо ниже, чем на фоне терапии дабигатраном — коэффициент заболеваемости 0,61 (95% ДИ 0,52-0,70); ОР — -47,5 (95% ДИ -60,6 — -34,3) и варфарином — коэффициент заболеваемости 0,64 (95% ДИ 0,57-0,73); ОР — -40,5 (95% ДИ -50,0 — -31,0).

У пациентов, получающих сопутствующую терапию ИПП, частота госпитализаций в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ (n=2245) — 76 на 10 тыс. человеко-лет, была статистически значимо ниже, чем у больных, не получавших лечение ИПП — коэффициент заболеваемости 0,66; 95% ДИ 0,62-0,69; ОР — -39,5; 95% ДИ -44,4 — -35,0. При этом частота госпитализаций по причине ЖКК из верхних отделов ЖКТ была статистически значимо ниже в подгруппах каждого из 4-х изучаемых антикоагулянтов. В максимальной степени эти различия были выражены в группе дабигатрана — коэффициент заболеваемости 0,49; 95% ДИ 0,41-0,59; ОР — -61,1; 95% ДИ -74,8 — -47,4, а в минимальной — в группе ривароксабана — коэффициент заболеваемости 0,75;

95% ДИ 0,68-0,84; ОР — -35,5; 95% ДИ -48,6 — -22,4. Для пациентов с сопутствующей терапией ИПП, частота госпитализаций в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ за время лечения ривароксабаном была существенно выше, чем при использовании других антикоагулянтов. При сравнении групп лечения апиксабаном и дабигатраном этот показатель статистически значимо не различался.

Риск госпитализации по поводу ЖКК верхних отделов был выше в подгруппах пациентов с высоким риском его развития. Согласно данным исследования [56], это были пациенты пожилого возраста, они чаще проживали в домах престарелых, чаще имели синдром старческой астении, начали антикоагулянтную терапию в недавнем времени, имели в анамнезе ранее перенесенное ЖКК из верхних отделов ЖКТ, чаще принимали другие лекарственные средства, повышающие риск кровотечения, имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и показания для назначения АСК, в течение предшествовавшего года они чаще обращались за медицинской помощью в связи с наличием симптомов со стороны ЖКТ.

У пациентов с высоким риском развития ЖКК, даже несмотря на сопутствующую терапию ИПП, была более выражена абсолютная разница по частоте госпитализаций между группами ривароксабана и апиксабана. У этой категории больных обнаружена взаимосвязь между терапией ИПП и снижением числа госпитализаций по поводу ЖКК из верхних отделов ЖКТ, она была максимальной в группе дабигатрана: скорректированная частота на 10 тыс. человеко-лет составляла 299 (95% ДИ 265-337) без ИПП, по сравнению со 139 (95% ДИ 112-171) с сопутствующей терапией ИПП (ОР -160,7; -206,6 — -114,8).

Согласно результатам этого масштабного исследования авторы сделали вывод о том, что у пациентов, начинающих лечение пероральными антикоагулянтами, частота госпитализаций по поводу кровоте-

чений из верхних отделов ЖКТ была самой высокой при назначении ривароксабана, а самой низкой — при назначении апиксабана. Для любого из изучаемых антикоагулянтов, частота госпитализаций по поводу кровотечений из верхних отделов ЖКТ была ниже в той подгруппе пациентов, которым была назначена сопутствующая терапия ИПП. Эти выводы очень важны и для выбора конкретного антикоагулянта, и для решения вопроса о назначении ИПП.

Таким образом, применение, по крайней мере, некоторых пероральных антикоагулянтов ассоциируется с повышением риска возникновения ЖКК. С точки зрения оценки вероятности развития данных осложнений, в реальной клинической практике лечащему врачу при назначении антикоагулянтной терапии следует принимать во внимание наличие у пациента факторов, повышающих риск кровотечений, а также возможных взаимодействий с другими ЛС и пищевыми добавками. Исходя из результатов масштабных исследований и мета-анализов последних лет, можно говорить, что одним из эффективных принципов профилактики кровотечений из верхних отделов ЖКТ как на фоне использования варфарина, так и НОАК, особенно при наличии сопутствующей терапии АСК, может явиться включение в схему лечения пациента препаратов из класса ИПП. Вместе с тем, поскольку доказательная база гастропротективного влияния ИПП у больных, получающих антикоагулянты, на сегодняшний день представлена ограниченным числом работ, в дальнейшем необходимо продолжение изучения данного вопроса в многоцентровых РКИ, с оценкой влияния указанных препаратов на риск развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ на фоне применения НОАК.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Naccarelli GV, Johnston SS, Dalal M, et al. Rates and implications for hospitalization of patients \geq 65 years of age with atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol.* 2012;109(4):543-9. doi:10.1016/j.amjcard.2011.11.009.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114(2):119-25. doi:10.1161/circulationaha.105.595140.
- Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, et al. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation—quality and cost implications. *Am J Med.* 2014;127(11):1075-82.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.013.
- Holster IL, Hunfeld NG, Kuipers EJ, et al. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(2):229-31. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.041.
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145(1):105-12.e15. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.041.
- Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2012;66(1):53-63. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02809.x.
- Abraham NS. Novel oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a case for cardiogastroenterology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):324-8. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.013.
- Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(6):676-83. doi:10.1097/MOG.0b013e328365d415.
- Abraham NS. Gastrointestinal bleeding in cardiac patients: epidemiology and evolving clinical paradigms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(6):609-14. doi:10.1097/MOG.0000000000001122.
- Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, et al. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med.* 2015;128(12):1300-5.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.05.044.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Abraham NS. Prevention of Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants. *Am J Gastroenterol. Suppl.* 2016;3:2-12. doi:10.1038/ajgsup.2016.2.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157-64. doi:10.1161/circulationaha.114.012061.
- Hernandez I, Baik SH, Piner A, et al. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2015;175(1):18-24. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5398.
- Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (apixaban for reduction in stroke

- and other thromboembolic events in atrial fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *JACC*. 2014;63(20):2141-7. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.549.
16. Lin L, Lim WS, Zhou HJ, et al. Clinical and safety outcomes of oral antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(12):1103.e1-19. doi:10.1016/j.jamda.2015.09.008.
 17. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, et al. Dabigatran versus warfarin for atrial fibrillation in real-world clinical practice. A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):126-34. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002369.
 18. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
 19. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*. 2012;366(9):864-6. doi:10.1056/NEJMc1112874.
 20. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(2):218-26. doi:10.1177/0091270006296058.
 21. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S24-33. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.002.
 22. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. ORBIT-AF Investigators and Patients. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013;128(7):721-8. doi:10.1161/circulationaha.113.002927.
 23. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127(5):634-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
 24. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *JACC*. 2014;63(9):891-900. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.013.
 25. Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: insights from the APPRAISE-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):777-87. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.027.
 26. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants — defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):205-12. doi:10.1160/TH13-02-0150.
 27. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50. doi:10.1016/j.rec.2016.11.033.
 28. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. 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 Apr 21;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
 29. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374(9706):1967-74. doi:10.1016/S0140-6736(09)61751-7.
 30. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation*. 2013;128(17):1869-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004747.
 31. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, et al. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):784-9. doi:10.1001/archinte.165.7.784.
 32. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006;333(7571):726. doi:10.1136/bmj.38947.697558.AE.
 33. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1857. doi:10.1136/bmj.h1857.
 34. Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, et al. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(20):1537-45. doi:10.1001/archinternmed.2012.4026.
 35. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1105819.
 36. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954-63. Published online 2017 Mar 21. doi:10.3748/wjg.v23.i11.1954.
 37. Russian State Register of Pharmaceutical Products for Medical Purposes. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Accessed 12.02.2019). (In Russ.) Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 12.02.2019).
 38. Deferme S, Augustijns P. The effect of food components on the absorption of P-gp substrates: a review. *J Pharmacy Pharmacol*. 2003;55(2):153-62. doi:10.1211/002235702603.
 39. Drugbank. Available at: <https://www.drugbank.ca> (Accessed 12.02.2019).
 40. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi:10.1378/chest.10-0134.
 41. Steinberg BA, Beckley PD, Deering TF, et al. Society of Cardiovascular Patient Care. Evaluation and management of the atrial fibrillation patient: a report from the Society of Cardiovascular Patient Care. *Crit Pathw Cardiol*. 2013;12(3):107-15. doi:10.1097/HPC.0b013e31829834ed.
 42. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score. *JACC*. 2011;57(2):173-80. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.024.
 43. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
 44. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) Study. *JACC*. 2011;58(4):395-401. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.031.
 45. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the Qbleed scores. *BMJ*. 2014;349:g4606. doi:10.1136/bmj.g4606.
 46. Barnes GD, Gu X, Haymart B, et al. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI(2) experience. *Thromb Res*. 2014;134(2):294-9. doi:10.1016/j.thromres.2014.05.034.
 47. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894-909. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087.
 48. Lauffenburger JC, Rhoney DH, Farley JF, et al. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(6):560-8. doi:10.1002/phar.1597.
 49. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625-51. doi:10.1093/europace/eut083.
 50. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;122(24):2619-33. doi:10.1161/CIR.0b013e318202f701.
 51. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015;149(3):586-95.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.002.
 52. Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, et al. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(1):10-20. doi:10.1111/fcp.12091.
 53. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72. doi:10.1378/chest.09-1584.
 54. Strate LL, Liu YL, Huang ES, et al. Use of aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1427-33. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.004.
 55. Brunner G, Creutfeldt W. Omeprazole in the long-term treatment of patients with acid-related disease resistant to ranitidine. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(Suppl 166):101-5. doi:10.3109/00365528909091254.
 56. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA*. 2018;320(21):2221-30. doi:10.1001/jama.2018.17242.
 57. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1105-12.e10. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.054.