

**Консенсус экспертов «Российского научного медицинского общества терапевтов», «Научного общества гастроэнтерологов России», «Национального общества профилактической кардиологии» по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих
оральные антикоагулянты**

Члены рабочей группы: А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев

Члены экспертного совета: О.Д. Остроумова, А.И. Мартынов, Д.А. Сычев,

Л.Б. Лазебник, Н.В. Погосова, И.Д. Лоранская,

А.Л. Верткин, О.А. Кисляк, Е.В. Ших

Список сокращений

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

CYP – изоферменты системы цитохрома P450

ABK – антагонисты витамина K

АСК – ацетилсалициловая кислота

БАД – биологически активная добавка

ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДИ – доверительный интервал

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛС – лекарственные средства

МНО – международное нормализованное отношение

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НЯ – нежелательные явления

ОАК – оральные антикоагулянты

ОР – отношение рисков

ОтнР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СИОЗНА – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СО – слизистая оболочка

ФП – фибрилляция предсердий

ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типа

Введение

Масштабы применения антикоагулянтной терапии как инструмента профилактики тромботических осложнений неуклонно растут во всём мире, и в развитых странах доля лиц, использующих данные препараты, составляет 2% от общей численности населения [1, 2]. Первыми оральными антикоагулянтами (ОАК), внедренными в клиническую практику во второй половине прошлого столетия для применения у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), протезированными клапанами сердца, тромбозом вен конечностей, тромбоэмболией легочной артерии, явились антагонисты витамина К (АВК) [2]. В дальнейшем появились прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) – дабигатран в 2009 г., ривароксабан и апиксабан в 2011 г. и эдоксабан в 2013 г. Данные препараты имеют ряд преимуществ в отличие от АВК, в частности, в виде отсутствия необходимости мониторингирования международного нормализованного отношения (МНО), а также меньшего риска межлекарственных взаимодействий [2].

Однако терапия и АВК, и ПОАК способна приводить к развитию кровотечений в целом и кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в частности, которые могут угрожать жизни пациента [2]. Данные о величине повышения риска развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) на фоне применения антикоагулянтов разнятся в зависимости от дизайна исследований, но в среднем такой риск увеличивается в 1,45-2,8 раза [3, 4]. Так, в метаанализе [4] 43 клинических исследований, объединившем более 154 тыс. пациентов, было установлено, что в течение периода наблюдения, ранжировавшегося от 3 недель до 31 месяца, назначение ПОАК сопровождалось ЖКК в 1,5% случаев, и из них 89% являлись большими ЖКК, то есть вели к снижению уровня гемоглобина на 20 г/л и более в течение 24 часов, требовали гемотрансфузии ≥ 2 единиц эритроцитарной массы, хирургического вмешательства или приводили к смертельному исходу.

ЖКК представляют собой один из наиболее часто встречающийся типов кровотечений у пациентов, получающих ОАК по поводу ФП, и, главное, несут за собой существенное бремя заболеваемости и смертности (5-15%) [5]. Несмотря на то, что в последние годы наблюдается некоторое снижение часто ЖКК: из верхних отделов - до 100 случаев на 100 000 населения, из нижних отделов – до 20 случаев на 100 000 человек, смертность от них остается высокой, находясь на уровне 10-20% [5, 6].

По данным опорных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ПОАК в сравнении с варфарином демонстрируют различные риски ЖКК. В исследовании Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [7] апиксабан продемонстрировал сходный с варфарином риск ЖКК. В исследовании Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) [8] дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки демонстрировал больший риск ЖКК в сравнении с варфарином (относительный риск (ОтнР) 1,50, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19-1,89), в то же время использование препарата в дозе 110 мг 2 раза в сутки ассоциировалось лишь с тенденцией к повышению риска ЖКК, не достигая при этом статистической значимости (ОтнР 1,10; 95% ДИ 0,86-1,41). В исследовании Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) [9] большие ЖКК статистически значимо ($p < 0,001$) чаще встречались в группе ривароксабана (3,2%) в сравнении с группой варфарина (2,2%). Наконец, в исследовании Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction Study (ENGAGE AF-TIMI) [10] было выявлено, что в сравнении с терапией варфарином использование эдоксабана в низкой дозе (30 мг) ассоциируется со снижением на 33% риска больших ЖКК ($p < 0,001$), тогда как применение эдоксабана в дозе 60 мг вело к повышению риска ЖКК на 23% ($p = 0,03$).

Отделы ЖКТ, в которых те или иные ОАК преимущественным образом способны вызывать кровотечения, также разнятся. Так, кровотечения из верхних отделов ЖКТ чаще индуцирует варфарин, в то время как среди пациентов с большими кровотечениями на фоне дабигатрана, у 53% зафиксированы кровотечения из нижних отделов пищеварительной трубки [11]. Среди больных, получающих апиксабан и ривароксабан чаще встречаются кровотечения из верхнего этажа ЖКТ (для апиксабана в 63% случаев, для ривароксабана – в 76% случаев) [7, 12]. На фоне применения эдоксабана частота ЖКК из верхних и нижних отделов ЖКТ сопоставима [10].

Принимая во внимание вышеописанные факты экспертами Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России и Национального общества профилактической кардиологии был разработан Консенсус, целью которого явилось освещение современного состояния вопроса гастроэнтеропротекции у пациентов, получающих ОАК.

Факторы, повышающие риск желудочно-кишечных кровотечений, ассоциированных с приемом ОАК

К факторам, повышающим риск ЖКК на фоне применения ОАК (таблица 1) относят: возраст 65 лет и старше, нарушение функции печени и почек, низкую массу тела, язвенную болезнь желудка, дивертикулез/ангиодисплазию, сочетанный прием антитромбоцитарных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), липидснижающих препаратов, или препаратов, взаимодействующих с Р-гликопротеином и системой цитохромов Р450 [13].

Таблица 1. Основные факторы риска ЖКК при терапии ОАК [14].

Фактор	Характер взаимосвязи с риском ЖКК на фоне терапии варфарином и ПОАК	
	Варфарин	ПОАК
Возраст	Увеличение риска по мере увеличения возраста	Увеличение риска по мере увеличения возраста
Пол	Возможная	Возможная
Язвенная болезнь в анамнезе	Доказана	Доказана
Инфекция <i>H.pylori</i>	Не доказана	Не доказана
Цирроз печени	Доказана	Возможная
Почечная недостаточность	Нечёткая	Не доказана
Дивертикулёз/ангиодисплазия	Доказана	Не доказана
Сопутствующая терапия двумя антиагрегантами	Доказана	Доказана
Сопутствующая терапия антиагрегантами и НПВС/ингибиторами ЦОГ-2	Доказана	Доказана
Антиагреганты и липидснижающие препараты	Доказана	Нет данных

Примечания. ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения; ОАК – оральные антикоагулянты; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типа.

Возраст. Возраст ≥ 65 лет входил в число важнейших факторов риска кровотечений, ассоциированных с ПОАК в ряде клинических исследований [7, 15, 16]. Остается неясным, является ли повышенный риск кровотечений в пожилом возрасте эффектом всего класса антикоагулянтов или только некоторых из них. К настоящему времени проведен лишь один крупный метаанализ [17], в котором выполнялся сравнительный анализ подгрупп по возрасту 65-74 года (пожилой возраст) и ≥ 75 лет (старческий возраст). В данный метаанализ вошли 25 РКИ и 24 нерандомизированных исследований. Было обнаружено, что у пациентов ≥ 75 лет дабигатран в дозе 110 и 150 мг и ривароксабан ассоциировались с более высоким риском больших кровотечений в сравнении с варфарином. В дополнение к этому, на фоне терапии

дабигатраном в дозе 150 мг риск ЖКК у пациентов старческого возраста по сравнению с больными пожилого возраста оказался в полтора раза выше (ОтнР 1,51; 95% ДИ 1,61- 1,96). Сходным образом в отличие от других ПОАК назначение дабигатрана в дозе 150 мг было взаимосвязано с большим риском развития ЖКК в сравнении с варфарином (ОР 1,51) [17]. Увеличение риска ЖКК в группе пациентов 75 лет и старше показано также в метаанализе и систематическом обзоре R.J. Romanelli и соавт. [18]. В этой работе вероятность ЖКК у больных, получающих дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки, была приблизительно на 50% выше у пациентов в возрасте 75 лет и старше, чем у лиц моложе 75 лет по сравнению с варфарином ($\beta = 1,53$; 95% ДИ 1,10 – 2,14; $p = 0,020$). В субанализе [11] упоминавшегося выше исследования RE-LY выявлена взаимосвязь возраста на момент кровотечения и повышенной дозы дабигатрана с риском кровотечений, но эти данные не достигали статистической значимости ($P = 0,06$). Два вышеупомянутых метаанализа [17, 18] доказали значимость возраста как фактора риска ЖКК, в особенности на фоне терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

Безусловно, требуются специально спланированные сравнительные исследования о применении различных ПОАК у лиц пожилого и старческого возраста для анализа эффективности и безопасности такой терапии. Однако на сегодняшний день можно говорить, что среди ОАК наименьшим риском ЖКК характеризуется апиксабан. Так, в ретроспективном исследовании с использованием данных реальной клинической практики, анализировались сведения базы данных пациентов с неклапанной ФП (средний возраст 74,9-75,8 лет), которым впервые назначался варфарин ($n=183318$), дабигатран (150 мг дважды в сутки; $n=86198$), ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки $n=106389$), апиксабан (5 мг два в сутки $n=73039$) [19]. В сравнении с варфарином только апиксабан обеспечивал снижение риска развития больших кровотечений из ЖКТ – на 48% (ОР 0,45-0,60). В то же время согласно опорным исследованиям у пациентов старше 75 лет частота ЖКК в сравнении с АВК увеличивается при приеме прочих ПОАК: дабигатранна 110 мг на 38%, дабигатран 150 мг на 75%, ривароксабан на 69%, эдоксабан на 29%) [11, 20, 21].

Низкая масса тела. После того, как в клиническую практику вошел дабигатран, более чем в половине случаев кровотечений они регистрировались у пациентов с массой тела менее 60 кг [22]. Эта особенность отсутствовала у ривароксабана. Вместе среди больных с низкой массой тела фиксировались более высокие концентрации ривароксабана в плазме крови [23]. Сходным образом среди больных с низкой массой тела (менее 50 кг), принимающих апиксабан, обнаружен повышенный риск кровотечений на фоне более высоких (до 30% выше) концентраций препарата крови по сравнению с пациентами, с весом 65-85 кг [24].

Сочетанное применение антиагрегантов, в том числе ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или НПВС. Коморбидные пациенты с ФП и ишемической болезнью сердца (ИБС), вместе с ОАК, как правило, принимают антиагреганты. Известно, что приблизительно 35% больных с ФП, получающим ОАК, назначается также АСК, причем в 40% (!) случаев нецелесообразно [25]. Одновременное применение АСК и ОАК ведет к повышению риска больших кровотечений [26-28]. Аналогичным образом риск кровотечений растет при сочетанном использовании ОАК с НПВС [29].

ОАК могут назначаться пациентам с ИБС в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) при наличии у них ФП или трепетания предсердий и/или тромбоэмболии лёгочной артерии, в такой ситуации идет речь о тройной антитромботической терапии [30, 31], и риск кровотечений может увеличиваться более чем в 2 раза [24]. Как следует из данных регистровых [32] и когортных [33-35] исследований пожилых пациентов, риск ЖКК возрастает пропорционально числу используемых ОАК и антиагрегантов; и он увеличивается еще больше, когда пожилым пациентам к терапии добавляются дабигатран, ривароксабан и эдоксабан [36] или их комбинации с ДАТ [37].

Повышение риска кровотечений при сочетанном применении ОАК и ДАТ обнаружено также в исследовании APixaban for PRevention of Acute ISchemic Events 2 (APPRAISE-2) [38]. В этой работе добавление апиксабана в дозе 5 мг дважды в сутки к антиагрегантной терапии после острого коронарного синдрома у пациентов высокого риска вело к статистически значимому увеличению риска больших кровотечений (ОР 2,59; 95 % ДИ 1,50 – 4,46; P = 0,001), статистически значимо не снижая риск ишемических событий.

Как предполагается, в **патогенезе** развития ЖКК на фоне приема ПОАК играют роль следующие факторы:

- Системное антикоагулянтное действие;
- Наличие винной кислоты в составе капсулы отдельных прямых ингибиторов тромбина;
- Нарушение репарации слизистой оболочки кишечника [39].

Шкалы, оценивающие риски кровотечения у пациентов, получающих ОАК

Для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих ОАК используются различные шкалы - HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, или Qbleed [40, 41]. Наиболее часто используется шкала HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke,

bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, drugs/alcohol concomitantly) [42]. В ней учитывается наличие артериальной гипертензии, нарушения функции печени и/или почек, инсульта, кровотечения в анамнезе или предрасположенности к нему, лабильного МНО, пожилого возраста (≥ 65 лет), сопутствующее применение препаратов и/или употребление алкоголя. За каждый фактор присваивается 1 балл. Суммарный балл на HAS-BLED ≥ 3 соответствует высокому риску кровотечений, 1-2 – умеренному, 0 – низкому [38, 39]. Данная шкала прогнозирует риск развития больших кровотечений в течение одного года [38]. Под большим кровотечением в данной ситуации подразумевается кровотечение любой локализации, потребовавшее госпитализации и/или гемотрансфузии и/или ассоциирующееся со снижением содержания гемоглобина более чем на 2 г/л. По шкале HAS-BLED оценивается риск развития кровотечения у пациентов, принимающих варфарин (не ПОАК), при этом она не позволяет прогнозировать риски развития ЖКК [42, 43].

Европейское общество кардиологов одобрило использование шкал HAS-BLED и HEMORR2HAGES в силу их простоты и удобства [44]. 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 кровотечений иных локализаций, помимо внутричерепных, (в том числе для оценки риска кровотечений из ЖКТ); это связано с низкой распространённостью случаев таких кровотечений в популяции [45].

Шкала Qbleed [46] оценивает риск внутримозгового кровоизлияния или ЖКК из верхних отделов, в обоих случаях до и после начала терапии варфарином, но существует более 14 вариантов его расчета, кроме того данная шкала не позволяет судить о риске кровотечений из нижних отделов ЖКТ (наиболее частые ЖКК), что делает её использование непрактичным. В целом, шкалы риска кровотечений имеют скромное ограниченное прогностическое значение в отношении риска ЖКК [47], несмотря на широкое их использование в реальной клинической практике.

Высокий риск ЖКК. На сегодняшний день единого общепризнанной трактовки понятия «высокий риск ЖКК». Анализируя рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [48, 49], можно сделать вывод, что под таковым понимается наличие у пациента:

- язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе

- хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов
- минимум 2 из следующих признаков
 - возраст ≥ 65 лет,
 - диспепсия,
 - желудочно-пищеводный рефлюкс,
 - инфицирование *Helicobacter Pylori*,
 - хроническое употребление алкоголя

ОАК и риск желудочно-кишечных кровотечений

Данные клинических исследований

В двух метаанализах регистрационных исследований третьей фазы ПОАК повышали риск больших ЖКК на 23-25% ($p=0,04-0,01$) по сравнению с варфарином у пациентов с ФП [50, 51]. Следует отметить, что такие результаты были ассоциированы с лечением ривароксбаном, дабигатраном и эдоксабаном, в то время как апиксабан статистически значимо риск больших ЖКК по сравнению с варфарином не повышал [51].

В исследовании RE-LY [8], использование дабигатрана 150 мг два раза в день у пациенты с ФП (средним возраст 71 год) ассоциировалось с более высоким риском ЖКК, по сравнению с применением варфарина (ОтнР 1,50; 95% ДИ: 1,19-1,89). В то же время при терапии дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в день статистически значимых различий в сравнении с варфарином уже не обнаруживалось (ОтнР 1,10; 95% ДИ: 0,86–1,41) [8]. В исследовании RE-LY общее повышение риска ЖКК, наблюдаемое при применении дабигатрана в дозе 150 мг, происходило за счёт когорты «хрупких» пациентов (имеющих синдром старческой астении) [8]. В связи с этим в инструкции по медицинскому применению дабигатрана рекомендуется назначать препарат в дозе 150 мг 2 раза в день пациентам с ФП в возрасте <80 лет без повышенного риска кровотечений (HAS-BLED <3 баллов), а также не принимающим одновременно верапамил, если эти условия не выполняются, доза должна быть снижена до 110 мг 2 раза в день [52].

В дальнейшем был проведен post hoc анализ [52] исследования RE-LY, где производилось моделирование вышеописанного дифференциального применения дозы

дабигатрана в соответствии с инструкцией по применению, как дабигатран, и такая терапия сравнивалась с хорошо контролируемым лечением варфарином (международное нормализованное отношение [МНО] 2–3; среднее время нахождения его в терапевтическом диапазоне 67,3%). В результате такого моделирования наблюдалась лишь тенденция к повышению риска больших ЖКК в группе дабигатрана, которая вместе с тем не достигала статистической значимости (ОР 1,23; 95% ДИ: 0,96–1,59) [52].

В исследовании ROCKET-AF пациенты, рандомизированные в группу ривароксабана, имели статистически значимо более высокую частоту ЖКК по сравнению с лицами, получавшими варфарин (3,15% против 2,16%, $p < 0,001$) [9].

Что касается эдоксабана, то в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 [10] при использовании препарата в дозе 60 мг наблюдалось статистически значимое ($p=0,03$) повышение риска больших ЖКК по сравнению с варфарином (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,02–1,5). В то же время у пациентов, получавших низкую дозу эдоксабана (30 мг в день), частота ЖК-кровоотечений была ниже по сравнению с варфарином (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,53–0,83; $p < 0,001$).

В метаанализе [4], где изучался риск ЖКК и клинически значимых кровоотечений у пациентов, принимающих ПОАК по различным показаниям (ФП, профилактика тромботических осложнений после ортопедических операций, венозный тромбоз и даже острый коронарный синдром), ЖКК встречались в 1,5% ЖКК, из них 89% являлись «большими» [4]. Риск ЖКК среди пациентов, принимавших ПОАК, по сравнению со с прочими стратегиями антитромботической терапии составлял был выше на 45% (Отношение шансов [ОШ] 1,45, 95% ДИ 1,07–1,97). Среди ПОАК статистически значимо повышали такой риск дабигатран (ОШ 1,58; 95% ДИ: 1,29–1,93) и ривароксабан (ОШ 1,48; 95% ДИ: 1,21–1,82) [4].

Единственным представителем класса ПОАК, который, по-видимому, не приводит к увеличению риска ЖКК в большей степени, чем варфарин, является апиксабан [14]. Так, в опорном исследовании ARISTOTLE наблюдалась сопоставимая частота больших ЖКК при приеме апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки и варфарина (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,7–1,15) (рис. 1) [53]. Преимущества профиля безопасности апиксабана в отношении ЖКК отмечены в публикации рабочей группы Европейского общества кардиологов в 2017 г. [54], которая предлагает использовать апиксабан у пациентов с ФП с высоким риском кровоотечения из ЖКТ. Следует отметить, что в данной публикации [54] не приводятся критерии высокого риска ЖКК, а эксперты обращают внимание на то, что трактовка этого понятия в известной

степени довольно условна. С другой стороны, важно подчеркнуть, что до настоящего времени не существует рандомизированных контролируемых исследований, в которых различные ПОАК сравнивались бы напрямую.

Еще одним клинически значимых аспектом являются различия в преимущественной локализации ЖКК, индуцируемым тем или иным ПОАК [39, 55]. ЖКК на фоне терапии дабигатраном возникают чаще (в 53% случаев) в нижних отделах ЖКТ [11]. Это можно объяснить неполным всасыванием дабигатрана в верхних отделах ЖКТ, в виду чего повышается доступность препарат в толстой кишке, где он может индуцировать кровотечение из исходно существующих поражений, в частности эрозий слизистой оболочки и областей ангиодисплазии [39, 55]. Напротив, при приеме ривароксабана кровотечение чаще наблюдается в верхних отделах тракта (в 76% случаев), а при применении апиксабана 10 мг/сутки различий в частоте кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ не отмечается [11]. Отчасти такую закономерность локализации ЖКК можно объяснить тем, что приёме ривароксабана (который применяется один раз в сутки) создаются условия для более высокой пиковой концентрации препарата, чем при использовании апиксабана (который применяется два раза в сутки) [39, 53]. Этим же механизмом, вероятно, объясняется более высокая относительная частота больших ЖКК, отмечаемая при приеме ривароксабана по сравнению с дабигатраном, принимаемым в свою очередь два раза в сутки [2, 56].

Данные РКИ, в которых среди прочего анализировался риск развития ЖКК на фоне терапии ПОАК представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Рандомизированные контролируемые исследования, в которых оценивалась взаимосвязь применения ПОАК с риском ЖКК.

Исследование	Выборка	Препараты	Результаты влияния на риск ЖКК
The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) [8]	n=18113, средний возраст 71 год, мужчины – 63,6%, медиана периода наблюдения 2,0 года	Дабигатран, варфарин	Большие ЖКК статистически значимо чаще наблюдались в группе дабигатрана 150 мг в сравнении с варфарином – ОthP 1,50 (95% ДИ 1,19-1,89), p<0,001. В группе дабигатрана 110 отмечалась тенденция к повышению риска ЖКК, без

			статистической значимости – ОтнР 1,10 (95% ДИ 0,86-1,41), p=0,43
The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) [9]	n=14264, медиана возраста 73 года, 39,7% - женщины, медиана периода наблюдения 707 дней	Ривароксабан, варфарин	Большие ЖКК статистически значимо (p<0,001) чаще наблюдались в группе ривароксабана в сравнении с группой варфарина – соответственно, 3,15% и 2,16%
The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) [10]	n=21105, медиана возраста 72 года, женщины – около 38-39% в зависимости от группы, медиана периода наблюдения 2,8 лет	Эдоксабан, варфарин	Эдоксабан дозе 60 мг статистически значимо (p=0,03) повышал риск больших ЖКК по сравнению с варфарином (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,02-1,5). Низкая дозп эдоксабана (30 мг в день) обеспечивала снижение риска ЖКК в сравнении с варфарином (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,53–0,83; p<0,001).
The Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [53]	n=18201, медиана возраста 70 лет, женщины – 35,3%, медиана периода наблюдения 1,8 лет	Апиксабан 5 мг, варфарин	Сопоставимая частота больших ЖКК при приеме апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки и варфарина (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,70–1,15, p=0,37)

Примечания. ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ОтнР – относительный риск, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Данные исследований реальной клинической практики

Результаты исследований реальной клинической практики свидетельствуют о повышении частоты ЖКК при приеме отдельных ПОАК в сравнении с варфарином [57]. В ретроспективном исследовании риск ЖКК оценивался в когорте из 92 816 пациентов, принимавших ОАК - 9,2% пациентов получали дабигатран, 17,5% - ривароксабан и 73,2% -

варфарин [36]. Данная работа позволила провести прямое сравнение между варфарином и каждым из двух упомянутых ПОАК как среди пациентов с наличием/отсутствием ФП, так и проанализировать локализацию кровотечений. С помощью метода псевдорандомизации было установлено, что риск ЖКК при приеме ПОАК был сопоставим с таковым при применении варфарина у пациентов с ФП (дабигатран против варфарина - ОР 0,79; 95% ДИ: 0,61–1,03; ривароксабан по сравнению с варфарином - ОР 0,93; 95% ДИ: 0,69–1,25) и у пациентов без ФП (дабигатран против варфарина - ОР 1,14; 95% ДИ: 0,54–2,39; ривароксабан по сравнению с варфарином - ОР 0,89; 95% ДИ: 0,60–1,32) [36]. Вместе с тем риск кровотечений возрастал с возрастом. И он превышал таковой риск в группе варфарина у пациентов с ФП 76 лет и старше, принимавших дабигатран (ОР 2,49; 95% ДИ: 1,61 - 3,83), а также среди больных этой возрастной категории, принимавших ривароксабан (как с наличием ФП - ОР 2,91; 95% ДИ: 1,65–4,81, так и без нее - ОР 4,58; 95% ДИ: 2,40–8,72) [36]

Недавно был проведен ретроспективный анализ пациентов с неклапанной ФП, получавших дабигатран, ривароксабан или апиксабан [56]. Были сопоставлены данные трех групп пациентов: терапия ривароксабаном по сравнению с дабигатраном (n=31574), лечение апиксабаном по сравнению с дабигатраном (n=13084) и группе апиксабана по сравнению с применением ривароксабана (n=13130). ЖКК чаще встречались на фоне приема ривароксабана по сравнению с дабигатраном (ОР 1,20; 95% ДИ: 1,00–1,45). Апиксабан обеспечивал статистически значимо более низкий риск ЖКК, чем дабигатран (ОР 0,39; 95% ДИ: 0,27-0,58; $p < 0,001$) и ривароксабан (ОР 0,33; 95% ДИ: 0,22-0,49; $p < 0,001$). Во всех исследуемых группах частота кровотечений увеличивалась среди пациентов старше 75 лет [56]. Апиксабан имел преимущества [56] в снижении риска ЖКК и у пожилых пациентов как по сравнению с дабигатраном (ОР 0,45; 95% ДИ: 0,29-0,71), так и ривароксабаном (ОР 0,39; 95% ДИ: 0,25-0,61).

В другом ретроспективном когортном исследовании [58] обнаружено, что частота госпитализаций по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ среди больных, принимавших ПОАК или варфарин, была ниже, если пациенты получали сопутствующую терапию ИПП.

На сегодняшний день имеются исследования реальной клинической практики, базирующиеся на сведениях фармаконадзорных баз данных. Так в исследовании, выполненном в Италии [59], анализировались данные по всем ПОАК, поступившие из системы отчетов о нежелательных лекарственных реакциях Национальной сети фармаконадзора за период с января по декабрь 2017 г. В результате обнаружено, что ЖКК на фоне терапии ПОАК представляют собой наиболее частый тип кровотечений (12-15%) и

могут рассматриваться как класс-эффект рассматриваемых препаратов. В то же время принципиально подчеркнуть, что такие кровотечения редко сопровождалось развитием анемии, а это указывает на их относительно легкое течение и низкую вероятность развития неблагоприятных исходов.

Данные исследований реальной клинической практики, в которых в том числе оценивался риск развития ЖКК на фоне терапии ПОАК представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Исследования реальной клинической практики, в которых оценивалась взаимосвязь применения ПОАК с риском ЖКК.

Исследование	Выборка	Препараты	Результаты влияния на риск ЖКК
N.S. Abraham et al [36], 2015	n=92816, из них 9,2% получали дабигатран, 17,5% - ривароксабан, 73,2% - варфарин. Женщины – 36-52% в зависимости от группы. Средний возраст 59-72 года	Дабигатран, ривароксабан, варфарин	После псевдорандомизации риск ЖКК в группе ПОАК был сопоставим с таковым в группе варфарина как у пациентов с ФП: дабигатран против варфарина - ОР 0,79, 95% ДИ: 0,61–1,03; ривароксабан против варфарина - ОР 0,93, 95% ДИ: 0,69–1,25); так и у пациентов без ФП - дабигатран против варфарина - ОР 1,14, 95% ДИ: 0,54–2,39; ривароксабан против варфарина - ОР 0,89; 95% ДИ: 0,60–1,32. У пациентов с ФП ≥ 76 лет, принимавших дабигатран риск ЖКК был выше по сравнению с группой варфарина - ОР 2,49; 95% ДИ: 1,61 - 3,83. Среди больных этой возрастной категории аналогичный риск ЖКК возрастал в группе ривароксабана как среди пациентов с ФП - ОР 2,91, 95% ДИ: 1,65–4,81, так и без нее - ОР 4,58, 95% ДИ: 2,40–8,72 ($p < 0,05$ во всех случаях).
N.S. Abraham et al [56], 2017	n=43303, из них 6576 пациентов получали апиксабан, 17426 – дабигатран, 19301 – ривароксабан. Средний возраст – 69-72 года, мужчины – 54-61%	Апиксабан, дабигатран, ривароксабан	ЖКК чаще встречались на фоне приема ривароксабана по сравнению с дабигатраном (ОР 1,20; 95% ДИ: 1,00–1,45). В группе апиксабана риск ЖКК был статистически значимо ниже по сравнению с группой дабигатрана (ОР 0,39; 95% ДИ: 0,27-0,58; $p < 0,001$) и ривароксабана (ОР 0,33; 95%

			ДИ: 0,22-0,49; $p < 0,001$). Терапия апиксабаном также обеспечивала меньший риск ЖКК у пациентов в возрасте ≥ 75 лет как по сравнению с дабигатраном (ОР 0,45; 95% ДИ: 0,29-0,71), так и ривароксабаном (ОР 0,39; 95% ДИ: 0,25-0,61).
W.A. Ray et al [58], 2018. Исследование рисков ЖКК на фоне терапии ОАК при сопутствующем применении ИПП	n= 1 643 123 и 754 389 человеко-лет лечения ОАК без сопутствующей терапии ИПП (апиксабан - 43 970, дабигатран - 79 739, ривароксабан - 114 168 и варфарин - 516 512 человеко-лет) и 264 447 человеко-лет - с сопутствующей терапией ИПП (апиксабан - 14 989, дабигатран - 26 572, дабигатран - 38 958 и варфарин - 183 929 человеко-лет). Доля больных в возрасте ≥ 65 лет в подгруппах составляла от 87,3% до 98,1%, в возрасте ≥ 85 лет - от 18,2% до 23,0%.	Варфарин, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, ИПП	Частота ЖКК на фоне терапии ривароксабаном была статистически значимо выше, чем на фоне терапии апиксабаном (коэффициент заболеваемости, 1,97 [95% ДИ, 1,73-2,25]; разница рисков 70,9 [95% ДИ 59,1-82,7]), дабигатраном (коэффициент заболеваемости 1,19 [95% ДИ, 1,08-1,32]; разница рисков 23,4 [95% ДИ, 10,6-36,2]) и варфарином (коэффициент заболеваемости 1,27 [95% ДИ 1,19-1,35]; разница рисков 30,4 [95% ДИ 20,3-40,6]). Частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ в группе апиксана была статистически значимо ниже, чем в группе дабигатраноа (разница рисков - -47,5 [95% ДИ -60,6 - -34,3]) и варфарином (разница рисков - -40,5 [95% ДИ -50,0 - -31,0]). Терапия ИПП обеспечивала статистически значимое снижение кровотечений из верхних отделов ЖКТ, разница рисков - -39,5 [95% ДИ -44,4 - -35,0]).

Примечание. ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОАК – оральные антикоагулянты,

Возможные взаимодействия с другими лекарственными средствами, биологическими активными добавками, пищевыми продуктами

Механизм развития кровотечений в виду межлекарственных взаимодействий для того или иного представителя класса ПОАК имеет некоторые отличия (табл. 4). Так для

дабигатрана они преимущественно связаны с ингибированием Р-гликопротеина, так как препарат не метаболизируется изоферментами цитохрома Р450 [60].

Ривароксабан также представляет собой субстрат Р-гликопротеина, но в отличие от дабигатрана, активно (примерно на 2/3) метаболизируется цитохромами печени СYP3A4, СYP3A5, СYP2J2, а также СYP-независимыми путями. Следовательно, увеличение риска кровотечений при приеме ривароксабана будет происходить при ингибировании изоферментов цитохрома Р450 печени и Р-гликопротеина, например, при сочетанном использовании ритонавира, кетоконазола, и прочих лекарственных средств (ЛС). Исходя из этого не рекомендуется назначать ривароксабан одновременно с азоловыми противогрибковыми препаратами или ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человек. Аналогичная ситуация имеет место и для других ингибиторов Ха фактора. Следует отметить, что риски кровотечения прямо пропорциональны величине ингибирования цитохрома и/или Р-гликопротеина – чем более мощный ингибитор – тем больше концентрация ПОАК в крови и тем выше риск кровотечения.

Таблица 4. Потенциальные межлекарственные взаимодействия ПОАК [39, 60, 61]

Лекарственные препараты, БАД и механизмы, предрасполагающие к взаимодействию с ПОАК	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан (на момент подготовки консенсуса в РФ не зарегистрирован)
Печеночный метаболизм	Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются изоферментами цитохрома Р450	СYP3A4, 3A5, 2J2	СYP 3A4/5, 1A2, 2C8, 2C9, 2J2	СYP3A4
ЛС, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	Антиагреганты; Антикоагулянты, в т.ч. АВК; Нефракционированный гепарин; Низкомолекулярные гепарины;	Антиагреганты Антикоагулянты, в т.ч. АВК, Нефракционированный гепарин; Низкомолекулярные гепарины;	Антиагреганты Антикоагулянты, в т.ч. АВК; Нефракционированный гепарин; Низкомолекулярные гепарины;	Антиагреганты Антикоагулянты, в т.ч. АВК; Нефракционированный гепарин; Низкомолекулярные гепарины;

	Тромболитические препараты; НПВС; Ингибиторы Р-гликопротеина: Дронедазон Амиодарон Тикагрелор Верапамил Кетоконазол Хинидин Кларитромицин Итраконазол Такролимус Циклоспорин Нелфинавир Ритонавир Саквинавир и др. СИОЗС СИОЗНА	Тромболитические препараты; НПВС; СИОЗС; СИОЗНА; Ингибиторы Р-гликопротеина: Ритонавир Амиодарон Кетоконазол Кларитромицин Эритромицин Флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: Нелфинавир, Индинавир, Вориконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Саквинавир, Дарунавир Ритонавир, Ифавиренц и др.	Тромболитические препараты; НПВС; СИОЗС; СИОЗНА; Ингибиторы Р-гликопротеина: Ритонавир Кетоконазол Кларитромицин Эритромицин Флуконазол. Ингибиторы СУРЗА: Нелфинавир, Индинавир, Вориконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Саквинавир, Дарунавир Ритонавир, Ифавиренц и др.	Тромболитические препараты; НПВС; СИОЗС; СИОЗНА; Ингибиторы Р-гликопротеина: Хинидин Амиодарон Дронедазон Ритонавир Кетоконазол Кларитромицин Эритромицин Флуконазол. Ингибиторы СУРЗА: Нелфинавир, Индинавир, Вориконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Саквинавир, Дарунавир Ритонавир, Ифавиренц.
Продукты питания и БАД, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: Зеленый чай; Розмарина экстракт; Апельсиновый сок; Черный перец; Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Также продукты, обладающие антикоагулянтным	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: Зеленый чай; Розмарина экстракт; Апельсиновый сок; Черный перец; Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Также продукты, обладающие антикоагулянтными и/или антиагрегантными	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: Зеленый чай; Розмарина экстракт; Апельсиновый сок; Черный перец; Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Также продукты, обладающие антикоагулянтными и /или антиагрегантными	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: Зеленый чай; Розмарина экстракт; Апельсиновый сок; Черный перец; Экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Также продукты, обладающие антикоагулянтными

	и/или антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиретрум девичий	эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиретрум девичий Продукты- ингибиторы CYP3A4: куркумин, грейпфрутовый сок, мята перечная, эвкалипт	эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиретрум девичий Продукты- ингибиторы CYP3A4: куркумин, грейпфрутовый сок, мята перечная, эвкалипт	/антиагрегантными эффектами: хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, чеснок, малина, пиретрум девичий Продукты- ингибиторы CYP3A4: куркумин грейпфрутовый сок, мята перечная, эвкалипт
--	---	--	--	--

Примечание. ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; АВК – антагонисты витамина К; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗНА – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; CYP – изоферменты системы цитохрома P450; БАД – биологически активная добавка

Необходимо подчеркнуть, что вопрос взаимодействия ПОАК и продуктов питания изучен не до конца, а имеющиеся литературные сведения довольно противоречивы. В большей степени это связано с различиями в количественном и качественном составе одного и того же продукта питания, выращенного на различных территориях, а также количеством, в котором его потребляет пациент.

Механизмы взаимодействия ПОАК с пищей аналогичны тем, которые наблюдаются при межлекарственном взаимодействии и обусловлены ингибированием Р-гликопротеина, цитохрома P450 печени, а также возможными фармакодинамическими взаимодействиями.

В частности в отдельных официальных инструкциях по медицинскому применению ПОАК указано, что «взаимодействия с продуктами питания и молочными продуктами отсутствуют» [60], однако, потенциально данные ЛС способны взаимодействовать, например, продуктами - ингибиторами ферментов цитохрома P-450 (грейпфрутовый сок, куркумин, и др.), с продуктами - ингибиторами Р-гликопротеина (апельсиновый сок, зеленый чай, розмарин и др.), или продуктами, обладающими антикоагулянтной и/или антиагрегантной активностью (имбирь, хрен обыкновенный, гинкго и др.) (табл. 1).

В целом, на сегодняшний день еще недостаточно данных для того, чтобы однозначно делать выводы о рисках сочетанного применения ПОАК, биологически активных добавок и употребления отдельных продуктов питания. Тем не менее, следует учитывать потенциальные фармакодинамические взаимодействия, способные менять уровень ПОАК в крови и их биодоступность.

Стратегии минимизации риска ЖКК из верхних отделов ЖКТ [62].

Первоочередным этапом в стратегии минимизации риска ЖКК является определение модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровотечения, это необходимо проводить до назначения ПОАК. Для снижения риска кровотечений рекомендуется [13]: избегать назначения ПОАК без соответствующих показаний; регулярно анализировать лист врачебных назначений пациента и оценивать самостоятельно принимаемые больным биологически активные вещества и безрецептурные препараты; обращать особое внимание на назначение ПОАК пациентам, которым также требуется антиагрегантная терапия или применение ингибиторов CYP3A4 и/или P-гликопротеина (в этой следует обязательно обсудить с пациентами риск ЖКК); для купирования болевого синдрома не использовать НПВС.

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и язвенной болезнью в анамнезе особое внимание в контексте минимизации риска развития ЖКК необходимо уделять выявлению и эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), причем, по возможности, это следует выполнять до инициации антитромботической терапии [13, 63]. Доказано, что у пациентов с ФП, принимающих дабигатран, предшествующая *H. pylori* ассоциируется с четырехкратным повышением риска ЖКК (ОР 4,75; 95% ДИ 1,93 – 11,68) [64].

У пациентов с ФП, получающих ПОАК и нуждающихся в длительном приеме АСК или ДАТ, и у которых в анамнезе имеются верифицированные ЖКК, следует добавить к терапии ингибиторы протонной помпы (ИПП) для снижения риска повторного ЖКК из верхних отделов ЖКТ [65, 66]. Есть данные, что ИПП способны эффективно предотвращать повторные ЖКК из верхних отделов ЖКТ на фоне терапии АСК, даже при неполной эрадикации *H. pylori* и одновременном приеме прочих НПВС (не АСК) [63]. В исследовании E.W. Chan и соавт. [67], у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, получающих дабигатран, на фоне назначения ИПП обнаружено снижение риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ приблизительно на 50% (коэффициент заболеваемости 0,53; 95% ДИ 0,35 – 0,77).

В 2018 году вышло в свет центральное исследование по рискам ЖКК на фоне применения ОАК [58]. До этой публикации оставалось неясным, действительно ли применение ИПП обеспечивает снижение риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ при комбинации их со всеми ПОАК или лишь с отдельными представителями (варфарин, дабигатран). В работу вошли пациенты в возрасте ≥ 30 лет, получавшие апиксабан,

дабигатран, ривароксабан, варфарин (из исследования исключали пациентов, которые получали различные ОАК в течение периода наблюдения), в период с 01.01.2011 до 30.09.2015. Данные по эдоксабану не анализировались, поскольку терапия этим препаратом была инициирована у очень небольшого числа пациентов. Всего в работу вошли 1 643 123 пациентов. Изучаемая когорта включала 754 389 человеко-лет лечения ОАК без сопутствующей терапии ИПП (апиксабан - 43 970, дабигатран - 79 739, ривароксабан - 114 168 и варфарин - 516 512 человеко-лет) и 264 447 человеко-лет - с сопутствующей терапией ИПП (апиксабан - 14 989, дабигатран - 26 572, дабигатран - 38 958 и варфарин - 183 929 человеко-лет). Больные всех подгрупп в подавляющем большинстве случаев были в возрасте ≥ 65 лет (от 87,3% до 98,1%), количество больных в возрасте ≥ 85 лет варьировало от 18,2% до 23,0%. У больных, у которых применялись ИПП, в чаще встречались факторы риска ЖКК. В то же время, не зависимо от наличия/отсутствия сопутствующего назначения ИПП, у лиц, получавших апиксабан, исходно был самый высокий риск развития ЖКК, а у пациентов, принимавших дабигатран – наименьший. У пациентов, получающих лечение ОАК без сопутствующего назначения ИПП, частота госпитализации в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКК составила 115 на 10 000 человеко-лет (95% ДИ 112-118). Частота госпитализации в связи с ЖКК на фоне терапии ривароксабаном (144 на 10 000 человеко-лет [95% ДИ 136-152]) была статистически значимо выше, чем на фоне терапии апиксабаном (73 на 10 000 человеко-лет; коэффициент заболеваемости, 1,97 [95% ДИ, 1,73-2,25]), дабигатраном (120 на 10 000 человеко-лет; коэффициент заболеваемости 1,19 [95% ДИ, 1,08-1,32]) и варфарином (113 на 10 000 человеко-лет; коэффициент заболеваемости 1,27 [95% ДИ 1,19-1,35]). 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]) и варфарином (коэффициент заболеваемости 0,64 [95% ДИ 0,57-0,73]). У пациентов, получающих сопутствующую терапию ИПП, частота госпитализаций в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ (76 случаев на 10 000 человеко-лет) была статистически значимо ниже, чем у больных, не получавших лечение ИПП (коэффициент заболеваемости 0,66 [95% ДИ 0,62-0,69]). Риск госпитализации по поводу ЖКК верхних отделов был выше в подгруппах пациентов с высоким риском его развития. Согласно результатам рассматриваемого исследования [58] это были пациенты пожилого возраста, чаще проживавшие в домах длительного ухода, они чаще имели синдром старческой астении, начали антикоагулянтную терапию в недавнем времени (в течение предшествующих 90 дней), имели в анамнезе ранее перенесенное ЖКК из верхних отделов ЖКТ, чаще принимали другие лекарственные средства, способные повышать риск кровотечений (НПВС,

антитромбоцитарные препараты, иные антикоагулянты, системные кортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антибиотики), имели коморбидные сердечно-сосудистые заболевания и показания для назначения АСК, в течение предшествовавшего года они чаще обращались за медицинской помощью в связи с наличием симптомов со стороны ЖКТ. Согласно результатам данного масштабного исследования авторы сделали вывод о том, что у пациентов, начинающих лечение пероральными антикоагулянтами, частота госпитализаций по поводу кровотечений 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.

Несмотря на то, что на сегодняшний день отсутствуют однозначные данные о нежелательных межлекарственных взаимодействиях ИПП с ПОАК, потенциальные риски таковых на фармакокинетическом уровне все-таки существуют [62]. Наибольшая вероятность имеется в отношении взаимодействия между ИПП и дабигатрана этексилатом. При этом ингибиторы Ха фактора имеют меньший риск возможных межлекарственных взаимодействий (Таблица 5) [62].

Таблица 5. Изменение отдельных фармакокинетических параметров ПОАК при сочетанном применении с ИПП [62, 68].

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 AUC дабигатрана на 30% (вероятно, клинического значения не имеет) [68].
Ривароксабан	Одновременное назначение омепразола не оказывает влияния на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана [68].
Апиксабан	Нет данных
Эдоксабан	Нет данных

Примечание. ИПП - ингибиторы протонной помпы, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, AUC - Area Under the Curve (площадь под кривой).

Стратегии минимизации риска ЖКК из верхних и нижних отделов ЖКТ

Как известно [69] ИПП, оказывают своё действие лишь на уровне верхнего отдела ЖКТ, в связи с чем актуальным является вопрос защиты нижних отделов ЖКТ на фоне антитромботической терапии. Следует отметить, что в настоящее время на российском

рынке доступен ребамипид (препарат Ребагит, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чехия), обладающий комплексными протективными эффектами на всем протяжении ЖКТ, уникальной особенностью которого является способность восстанавливать целостность плотных контактов в эпителии слизистой оболочки (СО), благодаря чему он поддерживает нормальную барьерную функцию стенки кишечника [69].

Ребамипид представляет собой оптически активную α -аминокислоту, производное 2(1H)-хинолинона. Препарат был впервые одобрен для клинического применения в 1990 году в Японии, в связи с чем к настоящему времени имеет длительный опыт применения в реальной практике, равно как и широкую доказательную базу своей эффективности и безопасности [70]. Препарат обладает широким спектром плеiotропных влияний на уровне ЖКТ, среди которых индукция синтеза простагландинов и собственно слизи (муцинов) в СО ЖКТ, элиминация гидроксильных радикалов, подавление активации нейтрофилов, угнетение процессов воспаления в СО, регуляция активности апоптоз-ассоциированных генов, ингибирование нитрования тирозина, что способствует снижению выраженности оксидативного стресса и токсического действия на СО [70]. Заслуживает особого внимания тот факт, что ребамипид реализует свои эффекты на всех трех структурных уровнях СО на всём протяжении ЖКТ: на презептимальном уровне, стимулируя образование слизи; на уровне эпителия, восстанавливая плотные контакты и ускоряя регенерацию клеточных элементов; и субэпителиальном уровне, улучшая микроциркуляцию с собственной пластинке СО [70]. Клинически значимой особенностью ребамипида являются механизмы элиминации из организма: лишь около 10% его выводятся почками, остальная часть – с кишечным содержимым, что безусловно, служит преимуществом при назначении препарата пациентам с поражением почек [70].

Возможности ребамипида в защите ЖКТ на фоне терапии ПОАК изучались в открытом многоцентровом проспективном рандомизированном сравнительном исследовании в параллельных группах [71], в которое вошли 309 пациентов с неклапанной ФП, и им впервые в жизни назначался дабигатран. Нежелательные явления (НЯ) со стороны ЖКТ анализировались посредством опросника Global Overall Severity (GOS), в нем применялась шкала из 7 баллов. Больных с GOS ≥ 3 баллов рандомизировали на три группы терапии: ИПП, блокатором H₂-антигистаминным препаратом или ребамипидом на протяжении 4 недель. Симптомы диспепсии выявлены в 17,2% случаев, причем 77% НЯ были зарегистрированы в первые десять дней от старта терапии. Вследствие НЯ приём дабигатрана прекратили 5 пациентов. Через 4 недели лечения средний балл по GOS составил $3,5 \pm 1,7$, при этом доля пациентов с GOS ≥ 3 баллов снизилась со 100 до 11,3%. Многофакторный регрессионный анализ не обнаружил ни одного фактора, значимо

влияющего на частоту или тяжесть симптомов диспепсии. Большинство пациентов (83-100%) отметили уменьшение выраженности симптомов на фоне лечения ($GOS \leq 2$ баллов), при этом ИПП, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ребамипид были одинаково эффективны для купирования симптомов диспепсии, связанной с приёмом дабигатрана.

Следует напомнить, что как отмечалось выше сочетанное применение с ОАК антиагрегантов и НПВС (в том числе АСК) существенно повышает риск ЖКК. Это справедливо как для терапии вараарином – риск кровотечений в этой ситуации возрастает почти в 5-9 раз [2], так и ПОАК – риски ЖКК увеличиваются почти в 1,8-2,6 раз [16, 56, 72].

Следует отметить, что ребамипид доказал свою эффективность в отношении профилактики и регрессе повреждений слизистой оболочки ЖКТ, индуцированных приемом АСК. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании [73] анализировались эффекты ребамипида на динамику поражения слизистой оболочки (СО) тонкого кишечника у больных, получающих АСК в дозе 100 мг/сут с целью профилактики сердечно-сосудистых событий на протяжении не менее чем 3 месяцев и имеющих, как минимум 3 участка поражения СО в виде эрозий или язв, подтвержденных при видеокапсульной эндоскопии. Следует отметить, что ребамипид в данном исследовании назначался в дозе, в три раза превышающую стандартную терапевтическую – 300 мг 3 раза в сутки. Период наблюдения составлял 8 недель. В конце периода наблюдения на фоне терапии ребамипидом отмечалось статистически значимое снижение количество очагов повреждения СО тонкого кишечника в среднем с 4,0 до 2,0 ($p=0,046$). В отличие от этого в группе плацебо статистически значимых изменений в этом показателе обнаружено не было ($p=0,08$). Ребамипид приводил к уменьшению выраженности поражения СО, оценивавшегося по индексу Lewis, который базируется на визуализируемых эндоскопических признаках ($p=0,02$). Кроме того, на фоне применения ребамипида полной ремиссии поражения СО достигли 32% пациентов, в группе же плацебо – только 1%. Важно отметить, что используемая тройная терапевтическая доза ребамипида отлично переносилась пациентами – нежелательных лекарственных реакций зарегистрировано не было.

Заключение.

Таким образом, терапия ОАК, несмотря на исключительные преимущества в виде снижения риска тромбоэмболических осложнений, может ассоциироваться с повышением риска ЖКК, в том числе угрожающих жизни. Дополнительными факторами, повышающими риск кровотечений и часто встречающимися в современной клинической практике, являются сочетанный прием антитромбоцитарных препаратов и/или НПВС. При инициации терапии ОАК, включая назначение ПОАК, необходимо оценивать факторы риска ЖКК, и при их наличии оптимизировать профиль безопасности антитромботической терапии с точки зрения

защиты ЖКТ. Согласно данным РКИ и исследований реальной клинической практики рациональными и доказавшими свою эффективность стратегиями являются использование ИПП, ребамипида, а также приоритетное назначение апиксабана согласно показаниям к его применению в качестве ОАК первой линии у пациентов, которым требуется антикоагулянтная терапия.

Практические рекомендации

1. С точки зрения минимизации риска кровотечений приоритетным ОАК является апиксабан. При наличии у пациентов соответствующих показаний данный ПОАК должен являться препаратом первого выбора, поскольку он обладает наилучшим профилем безопасности в отношении риска ЖКК.

2. При наличии у пациента, получающего ОАК, факторов риска ЖКК для защиты ЖКТ рекомендуется применять ИПП в сочетании с ребамипидом, как минимум в течение 3 месяцев (Рис. 1). В последующем необходимо рассмотреть возможность перехода на прием ИПП в поддерживающей дозе, а затем – по требованию. При этом ребамипид должен применяться на протяжении всего периода терапии ОАК, то есть в реальной клинической практике, как правило, неопределенно долго. В ситуации, если пациенту требуется назначение антиагреганта, НПВС, системных кортикостероидов, некоторых антидепрессантов (см. приложение 1) и антибиотиков (см. приложение 1), следует рассмотреть возможность повторного назначения ИПП в дополнение к ребамипиду, при этом продолжительность повторного назначения ИПП должна совпадать с продолжительностью терапии вышеперечисленными ЛС.

3. В виду потенциального повышения риска ЖКК, в том числе в силу возможного взаимодействия с ОАК фармакокинетического и фармакодинамического типов, следует рассмотреть возможность ограничения применения у пациента, получающего ОАК, отдельных ЛС и групп ЛС (антиагрегантов, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов, тромболитических препаратов, НПВС, СИОЗС, СИОЗСН, хинидина, дронедафона, амиодарона (кроме апиксабана), ритонавира, кетоконазола, кларитромицина, эритромицина, флуконазола, нелфинавира, индинавира, вориконазола, кетоконазола, саквинавира, дарунавира, ритонавира, ифавиренца), а также некоторых продуктов питания и БАД, (зеленый чай; розмарина экстракт; апельсиновый сок; черный перец; экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина, хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, чеснок, малина, пиретрум девичий, куркумин, грейпфрутовый сок, эвкалипт).

4. В случае необходимости назначения перечисленных в пункте 3 ЛС одновременно с приемом ОАК следует рассмотреть возможность возобновления приема ИПП совместно с

ребамипидом на весь срок данной комбинированной терапии или первых трех месяцев в случае неопределенно долгого срока подобного лечения.

Приложение 1. Межлекарственные взаимодействия оральных антикоагулянтами с отдельными представителями антидепрессантов и антибиотиков

[\[https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker\]](https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker)

Препараты, имеющие потенциальный риск межлекарственного взаимодействия	Оральные антикоагулянты				
	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Антибиотики					
Пенициллины					
Амоксициллин					
Ампициллин					
Оксациллин					
Карбапенемы					
Меропенем					
Дорипенем					
Цефалоспорины					
Цефазолин					
Цефепим					
Цефиксим					
Цефотаксим					
Цефтазидим					
Цефтриаксон					
Тетрациклины					
Доксициклин					
Миноциклин					
Тетрациклин					
Макролиды					
Азитромицин					
Кларитромицин					
Рокситромицин					
Эритромицин					
Фторхинолоны					
Левифлоксацин					
Моксифлоксацин					
Норфлоксацин					
Офлоксацин					
Ципрофлоксацин					
Гликопептиды					
Ванкомицин					
Капреомицин					
Антидепрессанты					
СИОЗС					
Пароксетин					
Сертралин					
Флувоксамин					
Флуоксетин					
Циталопрам					
Эсциталопрам					

СИОЗСН					
Венлафаксин					
Дулоксетин					
Милнаципран					
Трициклические					
Амитриптилин					
Имипрамин					
Атипичные					
Вортиоксетин					
Миансерин					
Миртазапин					
Тразодон					
Ингибиторы МАО					
Селегилин					

Примечание. Риск прочих межлекарственных взаимодействий оральных антикоагулянтов доступен для оценки по адресу <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

 - межлекарственные взаимодействия присутствуют

 - межлекарственные взаимодействия отсутствуют

СИОЗС – селективные ингибиторы серотонина, СИОЗСН – селективные ингибиторы серотонина и норадреналина, МАО – моноаминоксидаза.

Список литературы

1. Sugano K. How do we manage serious gastrointestinal adverse events associated with anti-thrombotic therapy? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(1):5-8. doi:10.1586/17474124.2014.945913
2. Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. Expert Opin Drug Saf. 2017;16(6):673-685. doi:10.1080/14740338.2017.1325870
3. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut. 2006;55(12):1731-8. doi: 10.1136/gut.2005.080754
4. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2013;145(1):105-112.e15. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.041
5. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Balachander N, Rosenblatt L, Mardekian J, Jiang J, Yuce H, Lip GYH. Burden of major gastrointestinal bleeding among oral

- anticoagulant-treated non-valvular atrial fibrillation patients. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:1756284821997352. doi: 10.1177/1756284821997352
6. Mihalkanin L, Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(7):363. doi: 10.3390/medicina56070363
 7. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2141-2147. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.549
 8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
 9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
 10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
 11. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. 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 anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
 12. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Nessel CC, Mahaffey KW, Singer DE, Califf RM, Fox KA; ROCKET AF Investigators. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1873-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehu083

13. Abraham NS. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *The American Journal of Gastroenterology Supplement*. 2016;3(1):2–12. doi: 10.1038/ajgsup.2016.2
14. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, Milazzo G, De Francesco V, De Luca L, Francese M, Imazio M, Riccio E, Rossini R, Scotto di Uccio F, Soncini M, Zullo A, Colivicchi F, Di Lenarda A, Gulizia MM, Monica F. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med*. 2021;85:1-13. doi: 10.1016/j.ejim.2020.11.014
15. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. 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
16. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):18-24. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5398
17. Lin L, Lim WS, Zhou HJ, Khoo AL, Tan KT, Chew AP, Foo D, Chin JJ, Lim BP. 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
18. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. 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
19. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME, Hu M, Illoh O, Wei Y, Goulding MR, Chillarige Y, Southworth MR, MaCurdy TE, Kelman JA. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596-604.e11. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023
20. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Hacke W, Paolini JF, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008

21. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E, Antman EM. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5):e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432
22. 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
23. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. 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
24. 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
25. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, Ezekowitz MD, Ansell J, Kowey P, Singer DE, Gersh B, Mahaffey KW, Hylek E, Go AS, Chang P, Peterson ED; 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
26. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. 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
27. Goodman SG , Wojdyla DM , Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Patel MR, Sherwood MW, Becker RC, Halperin JL, Hacke W, Singer DE, Hankey GJ, Breithardt G, Fox KA, Califf RM;. 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). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(9):891-900. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.013
28. Hess CN, James S, Lopes RD, Wojdyla DM, Neely ML, Liaw D, Hagstrom E, Bhatt DL, Husted S, Goodman SG, Lewis BS, Verheugt FWA, De Caterina R, Ogawa H, Wallentin L, Alexander JH. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: insights from the APPRAISE-2 trial . *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):777-787. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.027

29. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. 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
30. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castellá M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 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
31. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; 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;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
32. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. 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
33. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, Castillo D, Street RL Jr, Naik AD. 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
34. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. 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
35. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. 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
36. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, Shah ND. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857. doi: 10.1136/bmj.h1857
37. Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D. 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
38. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldles M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819
39. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):1954–1963. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
40. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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, Clark CL, Amin AN, Bauer KA, Cryer B, Mansour M, Scheiman JM, Zenati MA, Newby LK, Peacock WF, Bhatt DL; 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, Lane DA. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024
43. Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(6):676-83. doi: 10.1097/MOG.0b013e328365d415
44. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; 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
45. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031

46. 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
47. Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J, Besley D, Krol GD, Froehlich JB, Kaatz S. 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
48. Клинические рекомендации Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы МКБ 10:I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I24.8, I24.9 Год утверждения (частота пересмотра):2020 ID:KP154/1
49. Клинические рекомендации Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы МКБ 10:I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I24.0, I24.8 Год утверждения (частота пересмотра):2020 ID:KP157/1
50. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. 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
51. Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. *Dig Liver Dis*. 2015;47(5):429-31. doi: 10.1016/j.dld.2015.01.159
52. Lip GY, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):933-42. doi: 10.1160/TH13-09-0734
53. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
54. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FWA, Velthkamp R, Lip GYH. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;38(12):860-868. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069

55. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309
56. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1014-1022.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.018
57. Desai JC, Chatterjee P, Friedman K, Aisenberg J. Incidence and clinical presentation of gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation patients taking direct oral anticoagulants. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*. 2016;3(1):13-21. doi: 10.1038/ajgsup.2016.3
58. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018;320(21):2221-2230. doi: 10.1001/jama.2018.17242
59. Camporese G, Simioni P, Bernard E. Primo anno di edoxaban in Italia: Dati di sicurezza dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza. *Patient Cardiovasc Risk* 2018;2:3–10.
60. Государственные реестр лекарственных средств. Available at: grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 28.08.2021)
61. База данных лекарственных средств Drugbank. Available at: <https://www.drugbank.ca> (дата обращения 28.08.2021)
62. Остроумова О.Д., Волкова Е.А., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Ткачёва О.Н. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты: фокус на ингибиторы протонной помпы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):128-137. [Ostroumova O.D., Volkova E.A., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P., Tkacheva O.N. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: focus on proton pump inhibitors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):128-137. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-128-137
63. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM; 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
64. Lauffenburger JC, Rhoney DH, Farley JF, Gehi AK, Fang G. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(6):560-8. doi: 10.1002/phar.1597

65. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; 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
66. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF; 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
67. Chan EW, Lau WC, Leung WK, Mok MT, He Y, Tong TS, Wong IC. 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
68. Deferme S, Augustijns P. The effect of food components on the absorption of P-gp substrates: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2003;55(2):153–162. doi: 10.1211/002235702603
69. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Роль нарушений структуры кишечного барьера в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и возможности ребамипида в их коррекции. *Фарматека*. 2020;27(13):29-41 [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. The role of the disturbances in the intestinal barrier structure in relation to cardiovascular diseases pathogenesis and rebamipid potential in their correction. *Farmateka*. 2020;27(13):29-41 (in Russian).] DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.00-00
70. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-270. doi:10.1586/egh.10.25
71. Yamashita T., Watanabe E., Ikeda T., Shiga T., Kusano K.F., Takahashi N. et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm*, 2014;30:478-484. doi: 10.1016/j.joa.2014.02.011
72. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1674-1683.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.031
73. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330. doi:10.1371/journal.pone.0122330