



Управление факторами риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии

Бакулина Н. В., Тихонов С. В., Лищук Н. Б., Карая А. Б.

Пероральные антикоагулянты (ПОАК) применяются для профилактики и лечения тромбозов и тромбоемболических осложнений у пациентов с различными заболеваниями. Несмотря на высокую эффективность и безопасность, применение ПОАК может сопровождаться повышением риска кровотечений, в т.ч. желудочно-кишечных. Риск кровотечений зависит от профиля конкретного пациента и имеющихся у него факторов риска. Повышенный риск развития кровотечений ассоциирован с “проявляющим действием” препаратов на имеющиеся дефекты слизистой, активной хеликобактерной инфекцией. Для уменьшения риска желудочно-кишечных кровотечений в клинической практике требуется коррекция модифицируемых факторов риска: эрадикация *H. pylori*; использование корректных дозировок ПОАК; профилактическое назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) пациентам, набравшим ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED, получающим двойную или тройную антитромбоцитарную терапию, принимающим ПОАК в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами, имеющим заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В дополнение к ИПП пациентам может назначаться ребамипид, висмута трикалия дигидрат, урсодезоксихолевая кислота. ПОАК ривароксабан (Ксарелто®) имеет фармакокинетические и фармакодинамические преимущества, удобный однократный режим дозирования и благоприятный профиль безопасности, что обеспечивает эффективную защиту от тромбозов и тромбоемболических осложнений в сочетании с минимизацией риска желудочно-кишечных кровотечений.

Ключевые слова: антикоагулянты, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, ингибиторы протонной помпы.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер” (PP-M_RIV-RU-0053-1).

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Бакулина Н. В. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ORCID: 0000-0003-4075-4096, Тихонов С. В.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ORCID: 0000-0001-5720-3528, Лищук Н. Б. — ассистент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ORCID: 0000-0002-0703-9763, Карая А. Б. — врач терапевтического отделения № 2 клиники им. Петра Великого, ORCID: 0000-0003-3859-1996.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sergeyvt2702@gmail.com

АВК — антагонисты витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НЛР — нежелательные лекарственные реакции, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОШ — отношение шансов, ПОАК — пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 02.08.2021

Рецензия получена 09.08.2021

Принята к публикации 19.08.2021



Для цитирования: Бакулина Н. В., Тихонов С. В., Лищук Н. Б., Карая А. Б. Управление факторами риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4635. doi:10.15829/1560-4071-2021-4635

Management of risk factors for gastrointestinal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy

Bakulina N. V., Tikhonov S. V., Lishchuk N. B., Karaya A. B.

Direct oral anticoagulants (DOACs) are used to prevent and treat thrombosis and thromboembolic events in patients with various diseases. Despite its high efficacy and safety, DOAC therapy is accompanied by increased risk of hemorrhage, including gastrointestinal bleeding. Bleeding risk depends on individual patient profile and their risk factors. An increased risk of bleeding is associated with manifesting effect of DOACs on existing mucosal defects, active *Helicobacter pylori* infection. To reduce the risk of gastrointestinal bleeding in clinical practice, changing of following modifiable risk factors is required: *H. pylori* eradication; dose-adjusted DOAC therapy; prophylactic proton pump inhibitors (PPIs) administration to patients with HAS-BLED score ≥ 3 , receiving dual or triple antithrombotic therapy, taking DOACs in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs, to those with upper gastrointestinal diseases. In addition to PPIs, patients may be prescribed with rebamipide, bismuth tripotassium dicitrate, ursodeoxycholic acid. DOAC rivaroxaban (Xarelto®) has pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages, a convenient single dosing regimen and a favorable safety profile, which provides effective protection against thrombosis and thromboembolic events in combination with low risk of gastrointestinal bleeding.

Keywords: anticoagulants, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, bleeding, gastrointestinal bleeding, proton pump inhibitors.

Relationships and Activities. This publication was supported by AO Bayer (PP-M_RIV-RU-0053-1).

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Bakulina N. V. ORCID: 0000-0003-4075-4096, Tikhonov S. V.* ORCID: 0000-0001-5720-3528, Lishchuk N. B. ORCID: 0000-0002-0703-9763, Karaya A. B. ORCID: 0000-0003-3859-1996.

*Corresponding author: sergeyvt2702@gmail.com

Received: 02.08.2021 **Revision Received:** 09.08.2021 **Accepted:** 19.08.2021

For citation: Bakulina N. V., Tikhonov S. V., Lishchuk N. B., Karaya A. B. Management of risk factors for gastrointestinal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4635. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4635

Антикоагулянты — группа лекарственных препаратов, широко применяемых в клинической практике с большой долей фармацевтического рынка. По данным аудита первое место по объему продаж среди всех лекарственных препаратов в 2020г занимал ривароксабан (Ксарелто®), седьмое место апиксабан (Эликвис®) [1].

К базовым классам антикоагулянтов относятся: гепарин, низкомолекулярные гепарины, антагонисты витамина К (АВК), группа прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), рутинно называемые НОАК — новые оральные антикоагулянты. Данные препараты, обладая различным механизмом действия, блокируют коагуляционный каскад и применяются для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Появление в начале XXIв ПОАК стало своеобразной фармакологической революцией. Преимуществом ПОАК по сравнению с гепарином и низкомолекулярными гепаринами является пероральный путь введения и, в отличие от других антикоагулянтов, отсутствие необходимости лабораторного контроля и подбора дозы. Также ПОАК обладают прогнозируемой фармакокинетикой и меньшим числом лекарственных взаимодействий, предсказуемыми профилями эффективности и безопасности в отличие от АВК [2].

Основные побочные эффекты антитромботических препаратов (кровотечения различной локализации) связаны с фармакодинамикой и являются дозозависимыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) типа А. Согласно классическим фармакологическим представлениям НЛР типа А в отличие от реакций типа В (идиосинкратические) являются прогнозируемыми, характеризуются меньшей летальностью, при их возникновении нередко имеется возможность уменьшения дозы и возобновления приема лекарственного препарата в дальнейшем [3].

Одним из видов геморрагических осложнений, которые могут сопровождать применение антикоагулянтной терапии, являются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Опыт применения ПОАК свидетельствует о низкой частоте кровотечений, включая ЖКК, на терапии ПОАК в сравнении с варфарином. В частности, в исследовании XANTUS на терапии ривароксабаном частота ЖКК составила 0,6% [4]. Главной целью назначения ПОАК является профилактика тромбоэмболических событий. При этом знание факторов риска (ФР) кровотечений и управление ими может помочь врачу нивелировать риск возможных осложнений и еще больше повысить безопасность терапии.

ПОАК у кардиологических пациентов

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано 3 препарата из группы ПОАК: дабигатран — конкурентный обратимый прямой ин-

гибитор тромбина (IIa фактор); апиксабан и ривароксабан — высокоселективные обратимые прямые ингибиторы протромбиназы (IIa фактор) [5-7].

В соответствии с клиническими рекомендациями и инструкциями к препаратам для профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений у кардиологических пациентов ПОАК могут использоваться по следующим показаниям: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения; лечение и профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии; профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях. Отличительными для ривароксабана показаниями являются профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом, протекавших с повышением кардиоспецифических биомаркеров, и профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (АСК) [7-12]. Учитывая значимые преимущества ПОАК, АВК, в частности варфарин, в настоящее время сохраняет свою актуальность лишь у пациентов с механическими клапанными протезами и некоторыми вариантами митральных стенозов [6, 7].

У кардиологических пациентов с ФП для профилактики инсульта и системных эмболий ПОАК применяются в следующих дозах: дабигатран 150 мг 2 раз/сут. (сниженная доза 110 мг 2 раза/сут.); ривароксабан 20 мг 1 раз/сут. (сниженная доза 15 мг 1 раз/сут.); апиксабан 5 мг 2 раза/сут. (сниженная доза 2,5 мг 2 раза/сут.) [8-11]. С целью уменьшения риска НЛР, в т.ч. ЖКК, корректировка дозы ПОАК в соответствии с инструкцией проводится в следующих клинических ситуациях:

- дабигатран: пациенты старше 80 лет; пациенты с эзофагитом, гастритом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью; другие пациенты с повышенным риском кровотечения;
- ривароксабан: клиренс креатинина 30-49 мл/мин;
- апиксабан: наличие двух и более факторов — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в плазме крови ≥ 133 мкмоль/л [8-11].

В проведенных рандомизированных клинических исследованиях для достижения оптимального баланса профиль эффективности/профиль безопасности терапии ПОАК в сравнении с варфарином изучены как полные дозы ПОАК. Предусмотрена корректировка дозы ПОАК для ряда клинических ситуаций,

Таблица 1

Основные фармакокинетические параметры пероральных антикоагулянтов

	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатран	Варфарин
Механизм действия — точка приложения	Ингибитор Ха	Ингибитор Ха	Ингибитор IIa	Блокатор синтеза II, VII, IX, X
Биодоступность, %	66-100*	~50	6,5%	~100
Пролекарство	нет	нет	да	нет
T _{1/2} , часы	5-13	12	12-14	20-60
T _{max} , часы	2-4	3-4	0,5-2	1
Выведение через почки, %	33	27	85	с желчью
Печеночный метаболизм	умеренный	умеренный	низкий	высокий
Метаболизм в CYP450	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4/5	Нет	CYP2C9
Межлекарственные взаимодействия	ингибиторы CYP3A4, P-гликопротеин	ингибиторы CYP3A4	рифампицин, хинидин, амиодарон, ингибиторы P-gp	амиодарон, метронидазол, пропранолол, ципрофлоксацин
Режим дозирования	1 раз/сут.	2 раза/сут.	2 раза/сут.	1 раз/сут.

Примечание: * — биодоступность ривароксабана дозозависимая: для 10 мг ~100% вне зависимости от приема пищи, для доз 15 и 20 мг ~66% при приеме натощак и ~100% при приеме с пищей.

что находит свое отражение в инструкциях по применению препаратов. Стоит отметить, что алгоритм выбора дозы ривароксабана по одному единственному критерию (клиренс креатинина) прост, это не только удобно для практикующего врача, но и снижает вероятность назначения неверной, необоснованно сниженной дозы препарата [8-11].

Противопоказанием к назначению дабигатрана является клиренс креатинина <30 мл/мин, апиксабана и ривароксабана клиренс креатинина <15 мл/мин. Все ПОАК противопоказаны пациентам с болезнями печени, сопровождающимися коагулопатией или значимым риском кровотечения, а также при нарушении функции печени класса С по Чайлд-Пью [9-11].

Клиническая фармакология ПОАК

Основные фармакокинетические параметры ПОАК и варфарина представлены в таблице 1 [12-14].

Ривароксабан имеет ряд фармакокинетических и фармакодинамических преимуществ перед другими ПОАК и варфарином. Прежде всего, использование активной молекулы, имеющей высокую биодоступность, обуславливает предсказуемость действия вне зависимости от состояния печени. Кроме того, наличие двойного пути выведения может обуславливать большую безопасность терапии у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью. Европейское общество кардиологов в клинических рекомендациях отмечает, что вовлечение пациента и оптимизация профилактики инсульта играют ключевую роль в комплексном управлении ФП [15]. Одним из преимуществ молекулы ривароксабана при ФП является однократный режим дозирования, что способствует высокой приверженности пациента проводимой терапии, являющейся необходимым условием эффективности и безопасности лечения антикоагулянтами. При этом во главе угла стоит возможность снижения риска инсульта с минимизацией частоты ЖКК наряду со снижением риска коронар-

ных и почечных осложнений у пожилого коморбидного пациента с ФП.

Воздействие антитромботических препаратов на слизистую желудочно-кишечного тракта

К препаратам, оказывающим неблагоприятное влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и увеличивающим риски ЖКК, относятся неселективные и селективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, включая малые дозы АСК. Механизм повреждения слизистой и развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении НПВП, в частности, малых доз АСК, обусловлен не только снижением агрегационной активности тромбоцитов. НПВП, ингибируя циклооксигеназу 1 типа, уменьшают концентрацию простагландинов, оказывающих позитивное влияние на преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальные уровни защиты слизистой ЖКТ. Преобладание факторов агрессии над факторами защиты способствует повреждению слизистой оболочки и увеличивает риски ЖКК [16]. Наиболее частыми причинами отмены варфарина и ПОАК являются НЛР, связанные с геморрагическими осложнениями, в т.ч. ЖКК.

Согласно классическим фармакокинетическим и фармакодинамическим представлениям, антикоагулянты непосредственно не воздействуют на слизистую оболочку ЖКТ. В исследовании Mihalkanin L, et al. с фокусом на влияние ПОАК на слизистую оболочку желудка за 3 мес. наблюдения не было выявлено ни одного клинически значимого ЖКК среди пациентов, не имеющих поражений слизистой желудка перед началом приема ПОАК [17]. При этом повышенный риск развития кровотечений ассоциирован с “проявляющим действием” данных препаратов на имеющиеся дефекты слизистой, активной хеликобактерной инфекцией. В данной ситуации антикоагулянты — не основная причина кровотечения, но могут усиливать его выраженность [18].

Таблица 2

Риски язвообразования и ЖК кровотечений у пациентов, получающих различные антитромботические препараты [20]

	Пептические язвы (ОШ)	Кровотечение из верхних отделов ЖКТ (ОШ)
НПВП	1,45	1,76
Коксибы	1,31	1,62
АСК в малых дозах	1,50	1,96
Антиагреганты (кроме АСК)	1,53	1,82
Антикоагулянты (преимущественно варфарин)	1,62	2,38

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, НПВП — нестероидные противовоспалительные средства, ОШ — отношение шансов.

По данным метаанализа 43 исследований с участием >160 тыс. пациентов, получавших ПОАК, частота ЖКК из верхнего отдела ЖКТ составляет 1,5%, а из нижнего 1,0% в год. Кровотечения из нижних отделов ЖКТ возникают на фоне имеющихся заболеваний: опухоли различной локализации, дивертикулит и полипы толстой кишки, язвенный колит, геморрой, трещины прямой кишки [19].

Показания для применения ПОАК активно расширяются, что способствует накоплению информации об эффективности и безопасности. В японском исследовании по типу случай-контроль с участием 13 млн пациентов оценивались риски язвообразования и ЖКК у пациентов, получавших различные антитромботические препараты в 2009–2014гг. Недостатками проведенного исследования являются: его ретроспективный характер; участие в исследовании только пациентов моложе 75 лет; большая часть пациентов получала терапию варфарином; не оценивалась распространенность хеликобактерной инфекции. При этом максимальные риски кровотечений отмечались именно на фоне антикоагулянтной терапии (преимущественно варфарин), что обуславливает необходимость модифицирования ФР, наблюдения за пациентами с немодифицируемыми ФР кровотечений. Результаты данного исследования представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ проведенных клинических исследований продемонстрировал, что риски кровотечений различных локализаций отличаются в зависимости от используемой антикоагулянтной терапии. Так, в дорегистрационных исследованиях применение ПОАК по сравнению с варфарином ассоциировано с незначительным увеличением риска ЖКК, но уменьшением риска кровотечений из других источников, включая внутримозговые, имеющих более негативное влияние на прогноз пациентов [21, 22]. При этом ЖКК при приеме варфарина и ПОАК могут иметь разную тяжесть и влияние на прогноз. ЖКК на терапии ПОАК требовали меньшей продолжительности госпитализации и заметно реже приводили к летальному исходу в сравнении с кровотечениями на варфарине и антитромбоцитарных препаратах [23]. У пациентов, принимающих ПОАК, ниже риск смертельных и жизнеугрожающих, в т.ч. внутричерепных и внутримозговых,

кровотечений, оказывающих серьезное влияние на прогноз, и чаще приводящих к инвалидности и летальному исходу по сравнению с варфарином [24].

Анализ ЖКК различных локализаций демонстрирует, что при применении варфарина, АСК или НПВП преобладают кровотечения из верхних отделов ЖКТ, тогда как в исследовании RE-LY на фоне применения дабигатрана 53% кровотечений происходило из нижних отделов ЖКТ [25, 26]. Данный факт может быть связан с тем, что в лекарственной форме дабигатрана содержится дабигатрана этексилат. Дабигатрана этексилат является пролекарством, имеющим невысокую биодоступность на уровне 3–7%, обусловленную низкой всасываемостью в кишечнике за счет активного эффлюксного выведения Р-гликопротеином. Активация дабигатрана этексилата осуществляется путем гидролиза ферментом карбоксиэстеразой, локализующимся в кишечнике, до промежуточного метаболита с последующим гидролизом до дабигатрана печеночными карбоксиэстеразами. Высокие концентрации, потенциальная активация дабигатрана этексилата в просвете кишечника может обуславливать местное влияние на слизистую, приводя к ее повреждению, развитию кровотечений, в т.ч. и из уже имеющихся дефектов [27, 28].

Управление рисками ЖКК у кардиологических пациентов

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2020г по ведению пациентов с ФП, даже высокий риск кровотечения не является основанием для отказа от приема ПОАК при отсутствии абсолютных противопоказаний, поскольку потенциальная выгода от антикоагулянтной терапии значительно превосходит риски геморрагических осложнений [15].

В клинической практике для оценки риска всех кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии рекомендуется использовать шкалу HAS-BLED. В таблице 3 представлена шкала HAS-BLED для оценки риска ЖКК [29].

У пациентов с количеством баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 имеется высокий риск кровотечения, что требует воздействия на потенциально модифицируемые ФР, коррекции сопутствующей фармакотерапии и динамического наблюдения [26].

Таблица 3

Шкала HAS-BLED

Факторы риска	Определения	Баллы
H	Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.)	1
A	Нарушение функции почек (диализ, трансплантация почки, сывороточный креатинин >200 мкмоль/л) и/или печени (цирроз, билирубин >2 верхних границ нормы, аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза/щелочная фосфатаза >3 верхних границ нормы)	1 (за каждый)
S	Инсульт (перенесенный ишемический или геморрагический инсульт)	1
B	Кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним (предшествующее большое кровотечение, анемия, тяжелая тромбоцитопения)	1
L	Лабильное МНО (<60%) у больных, получающих антагонисты витамина К	1
E	Пожилкой возраст (возраст >65 лет или "хрупкий" пациент)	1
D	Сопутствующий прием препаратов (антиагреганты, НПВП) и/или алкоголя ("запой" или более 14 алкогольных единиц в неделю)	1 (за каждый)

Примечание: HAS-BLED (Hypertension — артериальная гипертензия; Abnormal function — нарушение функции; Stroke history — инсульт в анамнезе; Bleeding — кровотечения в анамнезе; Labile INR — нестабильное МНО; Elderly — пожилой возраст; Drugs — прием препаратов).

Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, INR — International Normalized Ratio (международное нормализованное отношение).

В дополнение к шкале HAS-BLED в клинической практике целесообразно использовать классификацию ФР геморрагических осложнений, представленную в таблице 4 [15, 29].

Согласно практическому алгоритму, разработанному экспертами Евразийской ассоциации терапевтов для профилактики и снижения риска геморрагических осложнений, у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, следует:

- контролировать артериальное давление;
- минимизировать риск клинически значимых лекарственных взаимодействий;
- минимизировать потребление алкоголя (употребление >14 алкогольных единиц в неделю может изменять фармакокинетику ПОАК и увеличивать риск кровотечения);
- не реже раза в год оценивать эффективность и безопасность проводимой антикоагулянтной терапии, мониторировать функциональное состояние печени и почек. У пациентов >75 лет оценку целесообразно проводить 1 раз в 6 мес., у пациентов с клиренсом креатинина ≤60 мл/мин по расчетной формуле 1 раз в 1,5-6 мес. [30].

В плане профилактики перед назначением ПОАК важным является исключение эрозивно-язвенного поражения ЖКТ (потенциальные источники ЖКК), своевременное проведение эндоскопического исследования верхних и нижних отделов ЖКТ [31].

Пациентам с высоким риском геморрагических осложнений необходима коррекция модифицируемых ФР ЖКК: эрадикация *H. pylori* при наличии хронического хеликобактерного гастрита (показана всем пациентам согласно Маастрихтскому консенсусу V); отказ или минимизация приема НПВП и глюкокортикостероидов; переход на более безопасные для ЖКТ НПВП и антиагреганты (высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы-2, блокаторы рецепторов к аденозиндифосфату), использование гастропротективной и кислотосупрессивной терапии [15, 29, 30, 32].

Таблица 4

Модифицируемые и немодифицируемые ФР геморрагических осложнений

Модифицируемые факторы риска
Артериальная гипертония (систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.)
Лабильное международное нормализованное отношение или время пребывания в терапевтическом диапазоне <70% у пациентов, получающих варфарин
Совместное применение препаратов (НПВП, антиагреганты)
Злоупотребление алкоголем (≥14 порций в неделю)
Низкая приверженность ПОАК
Экстремальные хобби
Мост-терапия гепарином
Неправильный выбор антикоагулянта и/или его дозировки
Частично модифицируемые факторы риска
Анемия
Нарушенная функция почек
Контроль системы коагуляции на фоне терапии варфарином
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции
"Хрупкий" пациент/риск падения
Немодифицируемые факторы риска
Возраст (>65 лет)
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы (полиморфизм CYP2C19)
Сахарный диабет
Когнитивный дефицит/деменция
Биомаркеры — факторы риска кровотечений
Высокочувствительный тропонин
Фактор роста и дифференцировки-15
Цистатин С
Скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI
Фактор Виллебранда и другие факторы коагуляции

Сокращения: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПОАК — пероральные антикоагулянты.

Таблица 5

Классификация геморрагических осложнений на основании регистра GARFIELD-AF

Большие геморрагические осложнения	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного: <ul style="list-style-type: none"> • снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или • потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз компонентов крови • клинически значимая локализация (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное кровотечение) • фатальное кровотечение
Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения	Явное кровотечение, не достигшее критериев "большого", но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента
Малые геморрагические осложнения	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям "больших" и "небольших клинически значимых"

Общераспространенной клинической практикой является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) для профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Исследование COMPASS стало первым рандомизированным клиническим исследованием, в котором оценивалась потенциальная польза ИПП у пациентов, получающих ПОАК. В данном исследовании ИПП не влияли на риск ЖКК у всех пациентов, получающих антитромботическую терапию, однако при оценке в подгруппах больных позитивное влияние ИПП оказалось достоверным у пациентов из группы высокого риска ЖКК [33].

ИПП должны назначаться всем пациентам, набравшим ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED. Данные препараты существенно не отличаются по эффективности, однако при лечении полиморбидных пациентов с полипрагмазией целесообразно выбирать ИПП, имеющие минимальные риски неблагоприятных лекарственных взаимодействий — рабепразол и пантопразол [15, 29, 30, 32-34].

ИПП также показаны пациентам, получающим двойную или тройную антитромботическую терапию; пациентам, получающим в комбинации с ПОАК НПВП и/или глюкокортикостероиды; пациентам с обострением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эрозивно-язвенным поражением верхних отделов ЖКТ, НПВП-гастропатией, функциональной диспепсией [35].

Протективный эффект ИПП реализуется за счет уменьшения продукции соляной кислоты и распространяется только на верхние отделы ЖКТ. При этом при атрофическом гипоацидном или анацидном гастрите риски эрозивно-язвенного повреждения слизистой и ЖКК также повышены. Причинами поражения слизистой у таких пациентов могут быть дуоденогастральные рефлюксы, нарушение микроциркуляции на фоне хронической ишемической болезни органов пищеварения, воздействие НПВП и других гастроэнтеротоксичных препаратов. Препаратами выбора в данной ситуации могут являться ребамипид, висмута трикалия дицитрат, урсодезоксихолевая кислота. Клинические исследования по применению данных

молекул для профилактики гастроинтестинальных кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянты, не проводились.

В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность ребамипида у пациентов с НПВП-гастроэнтеропатиями за счет повышения концентрации простагландинов в слизистой ЖКТ, увеличения синтеза гликопротеинов, активации эпидермального фактора роста и его рецепторной экспрессии, восстановления эпителиального барьера желудка и тонкой кишки, противовоспалительного действия. С учетом механизма действия наибольшая эффективность ребамипида ожидается при применении ПОАК в комбинации с малыми дозами АСК и/или НПВП [36-39].

ЖКК и "досаждающие" кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов важным в клинической практике является учет всех вариантов геморрагических событий, включая большие, небольшие клинически значимые и малые геморрагические осложнения — "досаждающие кровотечения". Критерии видов кровотечений, предложенные при анализе регистра больных с ФП GARFIELD-AF, представлены в таблице 5 [40].

По результатам клинических рандомизированных исследований частота геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии составляет 2-5% в год [41]. Однако при анализе регистров пациентов с ФП, длительно получающих терапию ПОАК, частота больших кровотечений невысока и составляет, по данным реальной клинической практики, $\sim 0,5\%$ [42]. Риск кровотечений у пожилых находится на уровне 0,1-0,6% в год [43].

Риски ЖКК значительно повышались у коморбидных пациентов. При этом основными предикторами ЖКК являлись возраст ≥ 75 лет (отношение шансов (ОШ) =4,52), хеликобактерная инфекция (ОШ =4,75), алкогольная зависимость (ОШ =2,57), эпизоды кровотечения в анамнезе (ОШ =1,32), хроническая сердечная недостаточность (ОШ =1,25), ишемическая болезнь сердца (ОШ =1,37), почечная недостаточность (ОШ =1,67) и прием глюкокортикостероидов (ОШ =1,17) [44, 45]. По данным исследования

XANTUS, наличие модифицируемых ФР увеличивало риск кровотечений в 2 раза [4]. Риск ЖКК может быть нивелирован за счет коррекции модифицируемых ФР.

В 2018г при анализе регистра ORBIT-AF, включившего 7372 пациента, получающих ПОАК, у 20% пациентов наблюдались “досаждающие” кровотечения (незначительные малые носовые, геморроидальные кровотечения и подкожные гематомы), при этом 96% этих пациентов продолжили терапию антикоагулянтами. При сравнении двух групп пациентов с “досаждающими” кровотечениями и пациентами без них риск больших кровотечений в течение следующих 6 мес. не отличался, на основании чего авторы сделали выводы, что небольшие кровотечения не представляют серьезной угрозы здоровью и не влияют на долгосрочный прогноз пациентов, принимающих ПОАК [46]. При этом в реальной клинической практике именно “досаждающие” кровотечения чаще всего являются причиной отмены ПОАК как со стороны врача, так и со стороны пациента. Проведенные исследования продемонстрировали, что при прерывании терапии ПОАК возрастает риск инсульта: лечение пациентов с ФП без перерыва сопровождается частотой инсультов и системной эмболии в 1,7% случаев, при временном перерыве в лечении в 6,2%, при длительной отмене в 25,6% [47].

Таким образом, малые геморрагические осложнения являются неопасным побочным эффектом ПОАК и не служат показанием к прекращению терапии. Согласно российским рекомендациям от 2020г с целью предотвращения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП при мелких “досаждающих” кровотечениях нередко достаточно отложить прием 1 дозы ПОАК до остановки кровотечения [30].

В случае возникновения кровотечения основная задача врача заключается в выявлении источника, оценке тяжести и давности кровотечения, уточнении времени последнего приема антикоагулянта, оценке ФР кровотечения (сопутствующая терапия, хроническая болезнь почек, злоупотребление алкоголем), продолжении или скорейшем возобновлении терапии ПОАК [48].

Согласно алгоритму Европейского общества эндоскопистов от 2021г ИПП являются базисными препаратами в лечении острого кровотечения из верхних отделов ЖКТ перед и после эндоскопического гемостаза. В соответствии с рекомендациями в данной ситуации ИПП необходимо вводить внутривенно болюсно (омепразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол) с последующей непрерывной инфузией через инфузомат в течение 72 ч после эндоскопии. Пациентам с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ показана диагностика хеликобактерной инфекции и ее эрадикация. В схемах эрадикации *H. pylori* по мнению ряда экспертов не желательно использовать кларитромицин, учитывая потенциальное влияние на фармакокинетику ПОАК, однако с точки зрения фар-

макокинетики и фармакодинамики данный эффект оценивается как клинически незначимый [35].

Профиль безопасности ривароксабана на основании рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики

Результаты основных клинических исследований зарегистрированных на территории Российской Федерации ПОАК, не поддаются прямому сравнению, учитывая различные выборки пациентов. Так, участники исследования ROCKET AF (ривароксабан) имели больше баллов по шкале HAS-BLED (в среднем 3 балла) по сравнению с участниками исследования ARISTOTLE (апиксабан), в среднем набравшими 2 балла [49]. В отличие от других ПОАК, благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана был продемонстрирован в популяции пациентов с ФП, схожих по своим характеристикам с типичными российскими пациентами.

Наиболее значимыми клиническими исследованиями, посвященными эффективности и безопасности ривароксабана, являются исследование ROCKET AF (рандомизированное клиническое исследование), исследования SAFIR-AC, XANTUS и XANTUS POOLED (проспективные наблюдательные исследования реальной клинической практики).

В исследовании ROCKET AF проведенный субанализ позволил проанализировать риски возникновения кровотечений различных локализаций, в т.ч. и ЖКК. В соответствии с дизайном исследования после перевода пациентов с терапии ривароксабаном на варфарин отмечалось достоверное увеличение количества серьезных кровотечений (фатальные, затрагивающие критические зоны, сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл или требующие переливания 2 и более единиц эритроцитарной массы) и тромботических осложнений, что было ассоциировано с нестабильным значением международного нормализованного отношения в первые 30 сут. Таким образом, на фоне терапии ривароксабаном частота внутричерепных кровотечений, кровотечений в жизненно важные органы и фатальных кровотечений была ниже по сравнению с терапией варфарином. При применении ривароксабана, имеющего максимальную биодоступность, кровотечения из верхних отделов ЖКТ были более частыми, чем из нижних (76% vs 24%), что может указывать на отсутствие воздействия препарата на слизистую ЖКТ [49].

Общеизвестным ФР кровотечений является пожилой и старческий возраст, при этом в проведенных клинических исследованиях доля таких пациентов была невелика: 18% в ROCKET AF, 13% в ARISTOTLE. Одной из целей проведенного исследования SAFIR-AC являлось дополнительное изучение в реальной практике показателей профиля безопасности ривароксабана в сравнении с АВК у пациентов с ФП в возрасте ≥ 80 лет, принимающих ривароксабан или варфарин.

Средний возраст больных составил 86 лет, 23% пациентов были старше 90 лет. В группе пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, риск больших кровотечений оказался ниже на 33%, включая снижение риска внутричерепных, а также фатальных кровотечений [50]. Важно отметить, что подобного изучения в проспективном исследовании профиля безопасности других ПОАК у сопоставимой возрастной группы на данный момент времени нет.

В исследовании XANTUS оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана в отношении профилактики инсульта у 6784 пациентов с неклапанной ФП. По результатам исследования частота кровотечений на фоне терапии составила 2,1 случай на 100 пациенто-лет, с подавляющим большинством кровотечений удавалось справиться консервативно. 80% пациентов продолжали принимать ривароксабан в течение года, 75% пациентов были удовлетворены или очень удовлетворены проводимым лечением. В процессе исследования более чем у 96% пациентов не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта [4]. В исследовании XANTUS POOLED приняли участие 11121 пациент (1081 пациент из России) среднего возраста 71 год с неклапанной ФП, 74% пациентов, включенных в исследование, были пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет). Частота кровотечений в исследовании составила $<1\%$, а ЖКК $0,6\%$ [44].

По данным Дрезденского регистра ПОАК (из 1204 пациентов 384 (31,9%) получали ривароксабан) частота кровотечений составила $4,1\%$ в год, лишь $6,1\%$ случаев кровотечения являлись клинически значимыми, но в большинстве случаев были пролечены консервативно [51].

Заключение

ПОАК являются базисными препаратами для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений, учитывая их высокую эффективность и безопасность, продемонстрированную в множестве клинических исследований.

Причиной необоснованного назначения или отмены антикоагулянтной терапии является опасение лечащего врача и пациента различных геморрагических осложнений. Проведенные исследования продемонстрировали, что риски кровотечений не являются высокими, а учитывая их механизм развития, в большин-

стве клинических ситуаций они предсказуемы и предотвратимы. Риск инсульта у пациента всегда выше риска кровотечений, что обуславливает необходимость применения ПОАК у большинства пациентов с ФП.

Клиническая практика свидетельствует о низкой частоте геморрагических осложнений, включая ЖКК, на терапии ПОАК в сравнении с варфарином. Знание ФР кровотечений и их управление может помочь врачу нивелировать риск возможных осложнений и еще больше повысить безопасность терапии. В частности, к мероприятиям, которые могут уменьшить риски ЖКК, относятся:

1. Оценка риска кровотечений при помощи шкалы HAS-BLED, выявление модифицируемых и частично модифицируемых ФР геморрагических осложнений.

2. Коррекция модифицируемых ФР: контроль артериальной гипертензии; отказ от приема алкоголя; минимизация приема НПВП и малых доз аспирина, выбор селективных НПВП.

3. Эрадикация *H. pylori*.

4. Корректировка дозировок ПОАК в соответствии с инструкцией (возраст, печеночная и/или почечная недостаточность).

5. Выбор ПОАК, имеющего фармакокинетические и фармакодинамические преимущества. Ривароксабан (Ксарелто®) обеспечивает комплексную защиту от инсульта и других сердечно-сосудистых событий, имея удобный однократный режим дозирования и благоприятный профиль безопасности.

6. Профилактическое назначение ИПП пациентам, набравшим ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED; пациентам, получающим двойную или тройную антитромбоцитарную терапию, принимающим ПОАК в комбинации с НПВП и/или АСК.

7. Назначение ИПП пациентам, имеющим заболевания верхних отделов ЖКТ: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивно-язвенное поражение желудка и 12-перстной кишки, функциональная диспепсия.

8. Использование в дополнение к ИПП адьювантной терапии — ребамипид, висмута трикалия дигидрат, урсодезоксихолевая кислота.

9. Динамическая оценка ФР геморрагических осложнений на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер” (PP-M_RIV-RU-0053-1).

Литература/References

1. Monthly retail audit of the pharmaceutical market of the Russian Federation. DSM Group., 2021, May. (In Russ.) Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ. DSM Group., 2021, май. <https://dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports>. 06 июль 2021.
2. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Perioperative Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10). doi:10.1161/CIR.0000000000000477.
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
4. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:425-34. doi:10.2147/VHRM.S63298.
5. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(1):9S-16S. doi:10.1177/1076029609343004.
6. A guide for healthcare professionals on the prescription of Xarelto® (rivaroxaban). (In Russ.) Руководство для специалистов здравоохранения по назначению Ксарелто® (ривароксабан). <https://pharma.bayer.ru/products/xarelto>. 06 июль 2021.

7. Official instructions for the drug Warfarin®. (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Варфарин®. https://www.vidal.ru/drugs/warfarin__28655.
8. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
9. Official instructions for the drug Xarelto®. (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Ксарелто®. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_43277.htm. (обращение от 23.07.2021).
10. Official instructions for the drug Pradaxa®. (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Прадакса®. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42850.htm. (обращение от 23.07.2021).
11. Official instructions for the drug Eliquis®. (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Эликвис®. https://www.vidal.ru/drugs/eliquis__38823.
12. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel Factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. 2010;50:743-53.
13. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017;21(23(11)):1954-63. doi:10.3748/wjg.v23.i11.1954.
14. Desai A, Yamazaki T, Dietz AJ, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of the Drug-Drug Interaction Between Isavuconazole and Warfarin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(1):86-92. doi:10.1002/cpdd.283.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-7.
16. Shim YK, Kim N. [Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease]. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(6):300-12. [Korean]. doi:10.4166/kjg.2016.67.6.300.
17. 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.
18. Camm AJ, Pinto FJ, Hankey GJ, et al.; Writing Committee of the Action for Stroke Prevention alliance. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in practice: barriers to and strategies for optimal implementation. *Europace*. 2015;17(7):1007-17. doi:10.1093/europace/euv068.
19. Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. 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):1674-83.e3. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.031.
20. Fujimoto S, Tsuruoka N, Esaki M, et al. Decline incidence in upper gastrointestinal bleeding in several recent years: data of the Japan claims database of 13 million accumulated patients. *J Clin Biochem Nutr*. 2021;68(1):95-100. doi:10.3164/jcgn.20-153.
21. 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.
22. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:227-39. doi:10.1016/j.gie.2013.04.17.
23. Pannach S, Goetze J, Marten S, et al. Management and outcome of gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants or antiplatelet drugs. *J Gastroenterol*. 2017;52(12):1211-20. doi:10.1007/s00535-017-1320-7.
24. Miao B, Miller M, Lovelace B, et al. Burden-of-Illness Associated with Bleeding-Related Hospitalizations in Atrial Fibrillation Patients: Findings from the Nationwide Readmission Database. *TH Open*. 2020;4(3):e211-e217. doi:10.1055/s-0040-1716549.
25. Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc*. 2012;45:138-44. doi:10.5946/ce.2012.45.2.138.
26. 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 anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
27. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellerger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:386-99. doi:10.1124/dmd.107.019083.
28. Laizure SC, Parker RB, Herring VL, Hu ZY. Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(2):201-6. doi:10.1124/dmd.113.054353.
29. Lip G, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions. 2014;35(45):3155-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
30. Arutyunov GP, Fomin IV, Tarlovskaya EI, et al. Algorithm for assessing and modifying risk factors for minor bleeding in patients with atrial fibrillation receiving POAC therapy. *Resolution of the Eurasian Association of Therapists*. 2020. p.30. (In Russ) Арутюнов Г.П., Фомин И.В., Тарловская Е. И др. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК. Резолюция Евразийской ассоциации терапевтов. 2020. с.30. ISBN: 978-5-9908622-3-4. <https://euat.ru/upload/recommendation/1605741764.pdf>.
31. Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2020. p. 95. (In Russ.) Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2020. с. 95. http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/recommendations_diagnosis_and_treatment_of_atrial_fibrillation_2019_rus.pdf.
32. Jukic I, Rusic D, Vukovic J, et al. Correlation of registered drug packs with Maastricht V/Florence Consensus Report and national treatment guidelines for management of Helicobacter pylori infection. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(3):212-25. doi:10.1111/bcpt.13322.
33. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1027-35. doi:10.1016/j.cjca.2017.06.001.
34. Modern approaches to the management of patients with atrial fibrillation. Современные подходы к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. <https://www.escardio.org/static-file/escardio/E-learning/Romanov2.pdf>. 06 July 2021.
35. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300-32. doi:10.1055/a-1369-5274.
36. Ishiyama H, Yamasaki K, Kanbe T. Effect of proamipide (OPC-12759) on gastric mucus secretion in rats. *Jpn Pharmacol Ther*. 1988;16:4103-109.
37. Yoshikawa T, Naito Y, Nakamura S, et al. Effect of rebamipide on lipid peroxidation and gastric mucosal injury induced by indometacin in rats. *Arzneimittelforschung*. 1993;43(12):1327-30.
38. Suzuki M, Miura S, Mori M, et al. Rebamipide, a novel antiulcer agent, attenuates Helicobacter pylori induced gastric mucosal cell injury associated with neutrophil derived oxidants. *Gut*. 1994;35(10):1375-8. doi:10.1136/gut.35.10.1375.
39. Aihara M, Azuma A, Takizawa H, et al. Molecular analysis of suppression of interleukin-8 production by rebamipide in Helicobacter pylori-stimulated gastric cancer cell lines. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):174S-180S.
40. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. "International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD)". *AHJ*. 2012;163(1):13-9.
41. Pollack CVJR, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
42. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, et al. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):734-9. doi:10.1038/ajg.2017.39.
43. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;11;370(9586):493-503. doi:10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
44. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global XANTUS program Investigators. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):141-53. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
45. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, et al. Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1095-101. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.539.
46. O'Brien EC, Holmes DN, Thomas L, et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(9):889-97.
47. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. doi:10.1056/NEJMoa2019422.
48. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
49. Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1873-80. doi:10.1093/eurheartj/ehu083.
50. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose, et al.; SAFIR study group. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2020;heartjnl-2020-317923. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923.
51. Beyer-Westendorf J, Gelbrich V, Förster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1888-96. doi:10.1093/eurheartj/ehs557.