

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321821>

Обзорная статья



Особенности применения пероральных антикоагулянтов в клинической практике: фокус на желудочно-кишечные осложнения

Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов, А.Г. Апресян, И.Г. Ильяшевич

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В обзорной статье представлены данные о физиологии и патофизиологии системы гемостаза, обсуждаются особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в клинической практике. ПОАК – препараты, характеризующиеся прогнозируемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, благоприятным профилем эффективности и безопасности. В статье рассмотрены основные клинико-фармакологические характеристики апиксабана, ривароксабана и дабигатрана (биодоступность, метаболизм, выведение); факторы, повышающие риск желудочно-кишечных кровотечений, ассоциированных с антикоагулянтной терапией; межлекарственные взаимодействия; возможности гастропротекции у пациентов, принимающих ПОАК. В реальной клинической практике причиной не назначения или необоснованного снижения дозы ПОАК является опасение кровотечений. При этом риски кровотечений, как правило, переоцениваются. Знание факторов риска кровотечений, прогностических шкал и управление факторами риска – подход, способный повысить безопасность антикоагулянтной терапии. В клинической практике выбор идеального ПОАК, кроме учета риска кровотечений, должен базироваться на комплексной оценке, включая возраст пациента, риск инсульта и коронарных событий, функцию почек, а также прогнозируемую комплаентность.

Ключевые слова: апиксабан; ривароксабан; дабигатран; фармакокинетика; биодоступность; нежелательные лекарственные реакции; желудочно-кишечные кровотечения.

Как цитировать:

Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Апресян А.Г., Ильяшевич И.Г. Особенности применения пероральных антикоагулянтов в клинической практике: фокус на желудочно-кишечные осложнения // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 2. С. 29–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321821>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321821>

Review article

Features of the use of oral anticoagulants in clinical practice: focus on gastrointestinal complications

Natalya V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov, Anna G. Apresyan, Inna G. Ilyashevich

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The review article presents data about the physiology and pathophysiology of the hemostasis system, discusses the features of the use of oral anticoagulants in clinical practice. Oral anticoagulants are drugs characterized by predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics, a favorable efficacy and safety profile. The article considers the main clinical and pharmacological characteristics of apixaban, rivaroxaban and dabigatran (bioavailability, metabolism, excretion); factors that increase the risk of gastrointestinal bleeding associated with anticoagulant therapy; drug interactions; the possibility of gastroprotection in patients taking oral anticoagulants. In real clinical practice, the reason for not prescribing or unreasonably reducing the dose of oral anticoagulants is the fear of bleeding. In this case, the risks of bleeding, as a rule, are overestimated. Knowledge of bleeding risk factors, prognostic scales and management of risk factors is an approach that can improve the safety of anticoagulant therapy. In clinical practice, the choice of the ideal oral anticoagulants, in addition to taking into account the risk of bleeding, should be based on a comprehensive assessment, including an assessment of the patient's age, risk of stroke and coronary events, renal function, and predicted compliance.

Keywords: apixaban; rivaroxaban; dabigatran; pharmacokinetics; bioavailability; adverse drug reactions; gastrointestinal bleeding.

To cite this article:

Bakulina NV, Tikhonov SV, Apresyan AG, Ilyashevich IG. Features of the use of oral anticoagulants in clinical practice: focus on gastrointestinal complications. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(2):29–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321821>

Received: 20.05.2023

Accepted: 12.07.2023

Published: 31.07.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Система гемостаза — сложная биологическая система приспособительных реакций, направленная на сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, остановку кровотечений при повреждении сосуда и лизирование тромбов, выполнивших свою функцию. Гемостаз осуществляется за счет сбалансированного взаимодействия между свертывающей и противосвертывающей системами. Свертывающая система состоит из сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев; противосвертывающая — из естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза, лизирующей образовавшиеся тромбы [1, 2]. В физиологических условиях тромб возникает в месте повреждения сосудистой стенки для остановки кровотечения и минимизации риска серьезной кровопотери. Тромб представляет собой прижизненный сгусток крови в просвете сосуда, образующийся в результате активации системы свертывания [2].

Серия исследований, проведенных во второй половине XIX в., позволила немецкому ученому Рудольфу Вирхову выявить основные предрасполагающие к тромбообразованию факторы. Согласно «триаде Вирхова» тромб формируется по трем основным причинам: нарушение тока крови (замедление, турбулентность); повреждение стенки сосуда, включая патологию эндотелия; изменение компонентного состава крови [3].

На ранних этапах антропогенеза риски кровотечений у плацентарных млекопитающих и человекообразных обезьян были крайне высоки. Эволюционное изменение среды обитания на фоне антропосоциогенеза способствовало уменьшению вероятности травматических повреждений и кровотечений на фоне появления множественных факторов риска патологического тромбообразования. Гиподинамия, нарушения пищевого поведения, избыточное накопление жировой ткани обуславливают развитие целого ряда заболеваний эндокринной и сердечно-сосудистой системы, увеличивающих риски тромбозов. Эндотелиальная дисфункция, атеросклеротические бляшки предрасполагают к образованию артериальных тромбозов. Недостаточная физическая активность, патология венозного русла увеличивают риски тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболических осложнений. Болезни цивилизации — ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет 2-го типа — являются значимыми факторами риска как артериальных, так и венозных тромбозов [4–7].

В XXI в. заболевания, в патогенезе которых значимую или основную роль играет тромбообразование, стали ключевой медицинской проблемой. Инфаркты миокарда и ишемические инсульты — актуальные примеры артериальных тромбозов. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, в том числе осложнившиеся тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) — распространенные варианты венозных тромбозов. У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) частым местом образования тромба является ушко левого предсердия. Из данной области тромб может мигрировать в аорту и попадать в систему внутренней

сонной артерии, вызывая острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу [3, 8].

Когортные наблюдательные исследования по типу «случай — контроль» способствовали выявлению факторов риска тромбозов, тромбоэмболических осложнений и созданию шкал, прогнозирующих риски тромботических осложнений — шкала Каприни (риск тромботических осложнений у пациентов хирургического профиля), шкала CHA2DS2VASc (риск тромботических осложнений у пациентов с ФП), индекс Geneva (риск ТЭЛА), шкала Wells (риск ТЭЛА) и др. Использование данных шкал позволяет врачам оценивать риск тромботических осложнений и необходимость назначения антитромботической профилактики [9–11]. Антиагреганты, антикоагулянты и фибринолитики — препараты, применяемые в клинической практике, для лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Антиагреганты являются ключевыми препаратами для профилактики и терапии артериальных тромбозов — инфаркта миокарда и ОНМК. Антикоагулянты используются для предотвращения и лечения как артериальных, так и венозных тромбозов [12]. Особую группу представляют пациенты с ОНМК по ишемическому типу, имеющие максимальный риск тромбоэмболических осложнений. Согласно «правилу Диннера», после исключения в день инсульта геморрагического характера возобновление антикоагулянтной терапии происходит по принципу 1 : 3 : 6 : 12. При транзиторной ишемической атаке — на первый день, при малом инсульте — на третий день, при инсульте средней тяжести — на шестой, и при тяжелом — на 12-й день [13]. Пациенты с ОНМК нередко имеют не только хронические заболевания ЖКТ, но и стресс-зависимое поражение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (язвы Кушинга). Особенность ведения данных пациентов заключается в отсутствии практики рутинного эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ, комбинированном использовании антикоагулянтов с ингибиторами протонной помпы (ИПП), включая парентеральные формы [14–16].

В настоящее время основными антикоагулянтными препаратами, применяемыми с профилактической целью у амбулаторных пациентов, являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Данные препараты характеризуются прогнозируемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, благоприятным профилем эффективности и безопасности. В отличие от гепарина и низкомолекулярных гепаринов ПОАК имеют пероральный путь введения, по эффективности не уступают, а некоторые из них превосходят антагонист витамина К — варфарин [17].

В Российской Федерации зарегистрировано 3 препарата, относящихся к классу ПОАК: дабигатран — обратимый конкурентный прямой ингибитор тромбина; ривароксабан и апиксабан — обратимые высокоселективные прямые ингибиторы фактора Ха [18–21].

В реальной клинической практике причиной не назначения или необоснованного снижения дозы ПОАК является опасение кровотечений. При этом риски кровотечений, как правило, переоцениваются [22]. При ФП для оценки риска кровотечений на фоне терапии ПОАК целесообразно

использовать шкалу HAS-BLED [23]. Согласно современным клиническим рекомендациям, высокий риск кровотечения не должен служить основанием для отказа от антикоагулянтной терапии, поскольку польза от лечения (снижение риска тромбоза) значимо превосходит риски кровотечений различных локализаций [20].

Знание факторов риска кровотечений, прогностических шкал и управление факторами риска — подход способный повысить безопасность антикоагулянтной терапии. В клинической практике выбор идеального ПОАК, кроме учета риска кровотечений, должен базироваться на комплексной оценке, включая оценку возраста пациента, риск инсульта и коронарных событий, функцию почек, а также прогнозируемую комплаентность.

Фармакокинетика прямых оральных антикоагулянтов

К настоящему времени проведена серия рандомизированных двойных слепых международных исследований, демонстрирующих эффективность ПОАК в предотвращении инсульта и системных эмболических событий у пациентов с неклапанной ФП [24–27].

Литературные данные показывают, что ПОАК обладают прогнозируемой фармакокинетикой и меньшим числом лекарственных взаимодействий, лучшим профилем эффективности и безопасности в сравнении с варфарином. Два класса ПОАК: прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы Ха-фактора являются таргетными препаратами, имеющими фиксированную дозировку, не требующими мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), характеризующимися широким терапевтическим индексом, быстрым началом действия и коротким периодом полувыведения [27]. У кардиологических пациентов с ФП зарегистрированы следующие стандартные дозы ПОАК: дабигатран — 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабан — 20 мг 1 раз в сутки, апиксабан — 5 мг 2 раза в сутки [17]. В некоторых клинических ситуациях, например при почечной недостаточности, дозы препаратов могут быть пересмотрены в соответствии с действующими инструкциями.

Нерешенным остается вопрос безопасности применения этих препаратов в конкретных клинических ситуациях и прогнозирования риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР), которые в основном являются дозозависимыми и прогнозируемыми [28].

Фармакокинетические показатели основных представителей ПОАК и их профили безопасности существенно различаются. Основные фармакокинетические характеристики ПОАК представлены в табл. 1 [19–21].

Дабигатран — пролекарство, метаболизм которого осуществляется ферментами класса эстераз. Генетический полиморфизм эстераз может обуславливать значительные различия в метаболизме и фармакокинетике препарата, выступая в роли фактора, определяющего риск развития побочных эффектов, особенно кровотечений [29]. Дабигатран обладает высокой полярностью, препятствующей всасыванию в ЖКТ. Прием пищи существенно замедляет всасывание препарата, но не изменяет биодоступность — 6,5 %. С учетом низкой биодоступности, создания высоких концентраций в просвете кишечника, а также частичной активации препарата кишечной эстеразой, дабигатрана этексилата может местно влиять на слизистую оболочку кишечника, провоцируя повреждение и развитие кровотечения, в том числе и из уже имеющихся дефектов [30, 31]. После приема внутрь препарат достигает максимальных концентраций в крови через 0,5–2 ч, 85 % выводится почками, в связи с чем клиренс креатинина менее 30 мл/мин является противопоказанием к назначению дабигатрана. С целью уменьшения риска НЛР у пациентов старше 80 лет, у пациентов с эрозивным эзофагитом, гастритом и у других больных с высоким риском кровотечения рекомендуется использовать сниженную дозу дабигатрана — 110 мг 2 раза в сутки. Поскольку пролекарство дабигатрана этексилат является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) проводилось изучение совместного применения дабигатрана с ингибиторами и индукторами транспортера Р-gp. Одновременное использование ингибиторов Р-gp (амиодарон, верапамил, хинидин, кетоконазол для системного применения, дронедазон, тикагрелор и кларитромицин) приводит

Таблица 1. Основные фармакокинетические параметры прямых оральных антикоагулянтов

Показатель	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатран
Механизм действия — точка приложения	Ингибитор Ха	Ингибитор Ха	Ингибитор IIa
Биодоступность, %	66–100*	~50	6,5
Пролекарство	Нет	Нет	Да
T _{1/2} , ч	5–13	12	12–14
T _{max} , ч	2–4	3–4	0,5–2
Связь с белками плазмы, %	>90	87	35
Выведение через почки, %	33	27	85
Печеночный метаболизм	Умеренный	Умеренный	Низкий
Метаболизм в CYP450	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4/5	Нет
Межлекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4, Р-гликопротеин	Ингибиторы CYP3A4	Рифампицин, хинидин, амиодарон, ингибиторы Р-гликопротеина
Режим дозирования	1 раз в сутки	2 раз в сутки	2 раз в сутки

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.

к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови. В неинтервенционном проспективном исследовании с участием пациентов старше 85 лет риск кровотечения увеличился примерно в 6 раз при одновременном использовании дабигатрана и мощного ингибитора P-gp — амиодарона [32]. В соответствии с инструкцией противопоказано одновременное применение дабигатрана с кетоконазолом, циклоспорином, итраконазолом, такролимусом и дронедазоном, а при совместном применении с амиодароном, верапамилом, хинидином и тикагрелором требуется соблюдение осторожности. При комбинированном применении с верапамилом доза дабигатрана должна быть снижена до 110 мг 2 раза в сутки [20].

Ривароксабан быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме через 2–4 ч. Прием пищи повышает биодоступность до 100 %, вероятно за счет солюбилизации и растворения лекарственного средства. Ривароксабан служит субстратом для P-gp и метаболизируется в печени с участием системы цитохромов P450 (CYP3A4, CYP2J2) [33]. Препарат имеет двойной путь выведения, что обуславливает большую безопасность терапии у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью. С учетом выведения практически трети препарата в неизмененном виде через почки клиренс креатинина 30–49 мл/мин является показанием для назначения сниженной дозы — 15 мг 1 раз в сутки. Препарат противопоказан при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин [19].

Апиксабан всасывается преимущественно в тонком кишечнике, биодоступность препарата составляет 50 % [34]. Апиксабан метаболизируется CYP3A4/5 и вторично сульфотрансферазой 1A1 и выделяется почками (25 %) и гепатобилиарным путем (75 %). Препарат с осторожностью должен применяться у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин прием препарата противопоказан. Сниженная доза 2,5 мг 2 раза в день назначается при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела менее 60 кг, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). Кроме того, доза 2,5 мг 2 раза в день назначается пациентам с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин [21]. Ретроспективное исследование S. Hanigan и соавт. от 2020 г. показало, что совместный прием умеренных ингибиторов CYP3A4 (амиодарона, дилтиазема, верапамила, эритромицина и др.) с апиксабаном или ривароксабаном в течение не менее 3 мес. ассоциировался с более высоким общим риском кровотечения по сравнению с монотерапией ПОАК [35]. Клинически значимые лекарственные взаимодействия основных ПОАК представлены в табл. 2.

Все ПОАК противопоказаны пациентам с болезнями печени, сопровождаемыми коагулопатией и значимым риском кровотечения, а также при нарушении функции печени класса C по Чайлду – Пью [19–21]. По данным European Heart Rhythm Association (EHRA) от 2021 г. ривароксабан противопоказан пациентам с циррозом печени стадии B по Чайлду – Пью, остальные ПОАК могут быть использованы с осторожностью. В последних обновлениях европейских клинических рекомендаций EHRA 2021 г. большое

внимание уделяется необоснованно частому назначению сниженных доз ПОАК. Эксперты указывают на необходимость рутинного использования изученных стандартных доз антикоагулянтов и применении сниженных доз только в соответствии с опубликованными и одобренными критериями. При выборе дозы необходимо учитывать интересы пациента, у которого риск инсульта, как правило, преобладает над риском геморрагических осложнений [36]. Схожую позицию занимают и российские исследователи, указывая на неоправданно частое снижение доз ПОАК [37].

Влияние прямых оральных антикоагулянтов на слизистую оболочку ЖКТ. Несмотря на относительно благоприятный профиль безопасности ПОАК, риск кровотечений, в том числе и желудочно-кишечных, является доминирующим и определяет выбор ПОАК. В настоящее время прямых исследований, сравнивающих безопасность и эффективность различных ПОАК, не проводилось. Рандомизированные клинические исследования показывают, что частота различных геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии находится на уровне 2–5 % в год [38, 40], однако при анализе регистров пациентов с ФП, длительно получающих терапию ПОАК, частота больших кровотечений составила около 0,5 % [41, 42]. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) составляют не менее половины общего числа больших кровотечений [43–45]. В длительном проспективном исследовании в рамках регистра РЕБАЗА было отмечено, что частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ наблюдалась в 3 раза чаще, чем из нижних отделов [45].

С учетом фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК не должны обладать непосредственным повреждающим действием на слизистую оболочку ЖКТ. В исследовании L. Mihalkanin и соавт. [46] было продемонстрировано, что в течение 3 мес. наблюдения за пациентами, изначально не имевшими поражений слизистой оболочки желудка и получавшими ПОАК, не было выявлено ни одного клинически значимого ЖКК. Повышенный риск развития кровотечений ассоциирован с «проявляющим действием» препаратов на имеющиеся дефекты слизистой оболочки [47]. Так, в метаанализе 43 исследований с участием более 160 тыс. пациентов, получавших ПОАК, частота ЖКК из верхних отделов составила 1,5 % в год, из нижних — 1,0 %, основной причиной которых являлись опухоли различной локализации, дивертикулиты, полипы толстой кишки, язвенный колит, геморрой и трещины прямой кишки [48].

Таким образом, ПОАК обладают «проявляющим» действием на уже измененную слизистую ЖКТ, а риск развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии зависит от профиля конкретного пациента и имеющихся у него предикторов риска. Эпидемиологические исследования показали, что риски ЖКК значительно повышаются у коморбидных пациентов. Основные предикторы кровотечений: хеликобактерная инфекция — отношение шансов (ОШ) 4,75; возраст старше 75 лет — ОШ 4,52; алкогольная зависимость — ОШ 2,5; почечная недостаточность — ОШ 1,67; ишемическая болезнь сердца — ОШ 1,37; хроническая сердечная недостаточность — ОШ 1,25; прием глюкокортикостероидов — ОШ 1,17 [49, 50].

Таблица 2. Клинически значимые лекарственные взаимодействия между прямыми оральными антикоагулянтами и часто применяемыми препаратами [19–21]

Препарат	Аликсабан	Дабигатран	Ривароксабан
Антибактериальные препараты			
Кларитромицин	Нет	Нет	Нет
Эритромицин	Нет	Нет	Нет
НПВП и дезагреганты			
НПВП	*	*	*
Аспирин	*	*	*
Клопидогрел	Да	*	Нет
Тикагрелол	Нет	*	Нет
Антиаритмические препараты			
Амиодарон	Да	*	Нет
Хинидин	Да	Да	Нет
Верапамил	Нет	*	Нет
Дилтиазем	Нет	Нет	Нет

Примечание. Да — есть взаимодействие (не желательно назначать); Нет — нет клинически значимого взаимодействия (желательно назначать); «*» — с осторожностью (при соблюдении мер, указанных в инструкциях, с учетом возможного изменения концентрации)

Перед назначением ПОАК, в плане профилактики риска развития осложнений, важным является исключение эрозивно-язвенного повреждения слизистой оболочки, хеликобактерной инфекции, онкопатологии, дивертикулита и других клинически важных заболеваний ЖКТ — потенциальных источников кровотечения. В связи с этим необходимо своевременное проведение эндоскопического исследования верхних и нижних отделов ЖКТ [51]. Для определения тактики ведения пациента, получающего антикоагулянтную терапию, у которого развилось ЖКК, используют классификацию геморрагических осложнений на основании регистра GARFIELD-AF (табл. 3) [37].

Малые геморрагические кровотечения или «досаждающие» кровотечения не требуют медицинского вмешательства, изменения схемы лечения, не изменяют привычной активности пациента: незначительные геморроидальные кровотечения, малые носовые кровотечения, подкожные гематомы, десневые кровотечения и др. По данным регистра ORBIT-AF, включившего 7372 пациента на терапии ПОАК, у 20 % больных наблюдались «досаждающие» кровотечения, при этом 96 % пациентов продолжили антикоагулянтную терапию без изменений. В течение последующих 6 мес. при сравнении двух групп — пациентов с «досаждающими» кровотечениями и без них — риск больших геморрагических осложнений не отличался. Таким образом, малые геморрагические осложнения не являются предвестниками больших кровотечений, не представляют серьезной угрозы здоровью и не влияют на долгосрочный прогноз пациентов, а также не служат показанием к прекращению терапии [52]. В исследовании P. Kirchhof и соавт. [53] было показано, что при прерывании антикоагулянтной терапии возрастает риск инсульта: при временном перерыве на 6,2 %, при длительной отмене на 25,6 % [53]. Согласно российским клиническим рекомендациям от 2020 г., с целью предотвращения тромбоземболических осложнений у пациентов с ФП при мелких «досаждающих» кровотечениях достаточно отложить прием 1 дозы ПОАК до остановки кровотечения [51].

В настоящее время в научной литературе имеются гетерогенные данные по сравнительной безопасности основных ПОАК в плане развития осложнений со стороны ЖКТ, что связано с разным дизайном исследований.

По данным Итальянской национальной сети фармаконадзора, у 959 231 пациента, получавших ПОАК, было зарегистрировано 7273 серьезных НЛР (у дабигатрана — 3342/29 4721 (1,13 %), у ривароксабана — 2032/317 359 (0,64 %), у аликсабана — 1492/294 721 (0,50 %). Наиболее частыми серьезными НЛР являлись желудочно-кишечные кровотечения — 41,2 % случаев [54].

В национальном популяционном исследовании A.B. Ingason и соавт. [55] были проанализированы данные 8892 пациентов, которым назначали терапию различными ПОАК с 2014 по 2019 г. (табл. 4).

По результатам работы A.B. Ingason и соавт. [55] терапия ривароксабаном ассоциировалась с повышением общего риска ЖКК и риска больших ЖКК по сравнению с аликсабаном и дабигатраном. Причины повышения риска у пациентов, принимающих ривароксабан не ясны, однако полученные данные могут быть связаны с дизайном исследования.

Более высокая частота кровотечений при приеме ривароксабана требует дальнейшего изучения. Следует отметить, что в рандомизируемом контролируемом исследовании эффективности и безопасности ривароксабана ROCKET AF принимали участие пациенты с более тяжелым состоянием, которые изначально имели повышенный риск кровотечений [56].

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений

ПОАК используются для профилактики и лечения потенциально жизнеугрожающих состояний (тромбозы, ТЭЛА), однако на фоне их применения существуют риски развития НЛР, в частности кровотечений. В клинической практике для оценки риска всех геморрагических осложнений при применении ПОАК целесообразно применять шкалу HAS-BLED. Пациенты, набравшие 3 балла и более

Таблица 3. Классификация геморрагических осложнений на основании регистра GARFIELD-AF

Осложнение	Описание проявления
Большие геморрагические осложнения	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного: • 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»

Таблица 4. Частота развития желудочно-кишечных кровотечений по данным популяционного исследования ($n = 8892$)

Терапия ПОАК	Событий на 100 человек/лет
Все желудочно-кишечные кровотечения	
Апиксабан	2,4
Дабигатран	1,6
Ривароксабан	3,2
Большие желудочно-кишечные кровотечения	
Апиксабан	1,4
Дабигатран	1,1
Ривароксабан	2,0
Кровотечения из верхних отделов ЖКТ	
Апиксабан	0,8
Дабигатран	0,4
Ривароксабан	1,0
Кровотечения из нижних отделов ЖКТ	
Апиксабан	1,3
Дабигатран	1,2
Ривароксабан	1,6

по данной шкале имеют высокий риск кровотечений [57]. Согласно алгоритму Евразийской ассоциации терапевтов для профилактики геморрагических осложнений, у пациентов с ФП, получающих ПОАК, следует: нормализовать артериальное давление; минимизировать риск лекарственных взаимодействий; отказаться или минимизировать потребление алкоголя; не реже 1 раза в 12 мес. проводить оценку эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, оценивать функцию печени и почек. У пациентов старше 75 лет контроль должен осуществляться каждые 6 мес., при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин раз в N месяцев ($N = \text{клиренс креатинина} / 10$) [21, 58].

Перед инициацией терапии ПОАК необходимо исключить эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ. Пациентам с высоким риском кровотечений необходима коррекция модифицируемых факторов риска: эрадикация *Helicobacter pylori*; минимизация приема или отмена глюкокортикостероидов и НПВП; применение более безопасных НПВП и антиагрегантов (высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы-2, блокаторы рецепторов к аденозиндифосфату), кислотосупрессивная и гастропротективная терапия [51].

Первым клиническим рандомизированным исследованием по оценке эффективности и безопасности

ИПП у пациентов, получающих ПОАК, стало COMPASS. По результатам работы ИПП не влияли на риск ЖКК при применении ПОАК у всех пациентов, однако оказывали позитивное влияние на пациентов из группы высокого риска [59]. Таким образом, ИПП целесообразно назначать всем пациентам, набравшим 3 балла и более по шкале HAS-BLED [63]. ИПП также должны быть назначены пациентам, получающим двойную или тройную антитромботическую терапию; комбинацию ПОАК с НПВП и/или глюкокортикостероидами; больным, имеющим сопутствующие кислотозависимые заболевания. [60].

В ряде клинических ситуаций (гипо- или анацидность, дуоденогастральные забросы, нарушения микроциркуляции, применение НПВП и других препаратов, негативно влияющих на слизистую оболочку ЖКТ) у пациентов могут использоваться антациды, альгинаты, ребамипид, висмута трикалия дицитрат, урсодезоксихолевая кислота. Клинические исследования эффективности данных лекарственных препаратов 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

оболочке ЖКТ, увеличения синтеза гликопротеинов, активации эпидермального фактора роста и его рецепторной экспрессии [61–64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ПОАК имеют широкий спектр клинических показаний, включающих профилактику и лечение тромботических и тромбоэмболических осложнений. Наиболее частыми НЛР на фоне применения ПОАК являются геморрагические осложнения, в частности со стороны ЖКТ. Принимая решение о выборе ПОАК, в каждом конкретном случае необходимо учитывать риски кровотечений, возраст пациента, риск развития инсульта и коронарных событий, функцию почек, а также прогнозируемую приверженность к назначаемой терапии. Для минимизации риска ЖКК необходимо активное выявление

факторов риска кровотечений, воздействие на модифицируемые факторы, мониторинг потенциальных межлекарственных взаимодействий, при необходимости назначение кислотосупрессивной и гастропротективной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 640 с.
2. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
3. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet*. 2009. Vol. 373, No. 9658. P. 155–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
4. Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. Risk factors for venous thrombosis — current understanding from an epidemiological point of view // *Br J Haematol*. 2010. No. 6. P. 824–833. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x
5. Sloan E., Wright T., Zuo Y. Identifying additional risk factors for arterial and venous thrombosis among pediatric antiphospholipid antibodies carriers // *Lupus*. 2021. Vol. 30, No. 5. P. 828–832. DOI: 10.1177/09612033211002256
6. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis // *Blood*. 2013. Vol. 122, No. 20. P. 3415–3422. DOI: 10.1182/blood-2013-05-427708
7. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S.M., et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis // *Blood Transfus*. 2011. Vol. 9, No. 2. P. 120–138.
8. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2019. Vol. 121. P. e46–e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
9. Bergmark B.A., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Risk Assessment in Patients With Diabetes With the TIMI Risk Score for Atherothrombotic Disease // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41, No. 3. P. 577–585. DOI: 10.2337/dc17-1736
10. Cetinkal G., Kocas B.B., Ser O.S., et al. Assessment of the Modified CHA2DS2VASc Risk Score in Predicting Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19 // *Am J Cardiol*. 2020. Vol. 135. P. 143–149. DOI: org/10.1016/j.amjcard.2020.08.040
11. Tamizifar B., Fereyduni F., Esfahani M.A., et al. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The "Simplified Revised Geneva Score," the "Original PESI," and the "Simplified PESI" // *Adv Biomed Res*. 2016. Vol. 5. P. 137. DOI: org/10.4103/2277-9175.187372
12. Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В.Г. Кукуеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 944 с.
13. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. 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. Vol. 17. P. 1467–1507. DOI: 10.1093/europace/euv309
14. Батырова А.Н., Бердалина Г.С., Тажиева А.Е. и др. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны при стрессовых ситуациях (операциях, травме и шоке) и тяжелых заболеваниях внутренних органов // *Вестник КРСУ*. 2014. Т. 14, № 1. С. 179–182.
15. Тавлуева Е.В., Савкова О.Н., Зернова Е.В. и др. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 12, № 27. С. 74–79.
16. Моисеев С.В. Прямые оральные антикоагулянты в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Клиническая фармакология и терапия*. 2021. Т. 3, № 30. С. 57–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2021- 3-57-66.
17. Raval A.N., Cigarroa J.E., Chung M.K., et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation*. 2017. Vol. 135, No. 10. P. e647. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000477
18. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий. Москва, 2020. 185 с. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf
19. Официальная инструкция к препарату Ксарелто®. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_43277.htm [дата обращения: 23.07.2021]
20. Официальная инструкция к препарату Прадакса®. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42850.htm [дата обращения: 23.07.2021].
21. Официальная инструкция к препарату Эликвис®. https://www.vidal.ru/drugs/eliquis___38823 [дата обращения: 23.07.2021]
22. Camm A.J., 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. Vol. 10. P. 425–434. DOI: 10.2147/VHRM.S63298

23. 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 // *Eur J of Cardiol*. 2014. Vol. 35, No. 45. P. 3155–3179. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu298
24. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, No. 5. P. 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
25. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361, No. 12. P. 1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
26. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 365. P. 981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
27. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369. P. 2093–2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
28. Karcioğlu O., Zengin S., Ozkaya B., et al. Direct (New) Oral Anticoagulants (DOACs): Drawbacks, Bleeding and Reversal // *Cardio-vasc Hematol Agents Med Chem*. 2022. Vol. 20, No. 2. P. 103–113. DOI: 10.2174/1871525719666210914110750. PMID: 34521332
29. Pare G., Eriksson N. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding // *Circulation*. 2013. Vol. 127. P. 1404–1412
30. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E., et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans // *Drug Metab Dispos*. 2008. Vol. 36. P. 386–399. DOI: 10.1124/dmd.107.019083
31. Laizure S.C., Parker R.B., Herring V.L., et al. Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis // *Drug Metab Dispos*. 2014. Vol. 42, No. 2. P. 201–206. DOI: 10.1124/dmd.113.054353. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24212379
32. Bernier M., Lancrerot S.L., Parassol N., et al. Therapeutic Drug Monitoring of Direct Oral Anticoagulants May Increase Their Benefit-Risk Ratio // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020. Vol. 76, No. 4. P. 472–477. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000870
33. Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor // *Curr Clin Pharmacol*. 2014. Vol. 9, No. 1. P. 75–83. DOI: 10.2174/1574884708666131111204658
34. Frost C., Garonzik S., Shenker A., et al. Apixaban Single-Dose Pharmacokinetics, Bioavailability, Renal Clearance, and Pharmacodynamics Following Intravenous and Oral Administration // *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021. Vol. 10, No. 9. P. 974–984. DOI: 10.1002/cpdd.990
35. Hanigan S., Das J., Pogue K., et al. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding // *J Thromb Thrombolysis*. 2020. Vol. 49, No. 4. P. 636–643. DOI: 10.1007/s11239-020-02037-3
36. Steffel J., Collins R., Antz M. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation // *Europace*. 2021. P. 1–65. DOI: 10.1093/europace/euab065
37. Ионин В.А., Близняк О.И., Баранова Е.И. и др. Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: обоснованное применение сниженных доз // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021. Т. 2. № 17. P. 206–211. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-03-04
38. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. 2014. Vol. 383, No. 15. P. 955–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-62350
39. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S., et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry // *Blood*. 2014. Vol. 124, No. 6. P. 955–62. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577.124:955-962
40. Testa S., Ageno W., Antonucci E., et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry // *Intern Emerg Med*. 2018. Vol. 13, No. 7. P. 1051–1058. DOI: 10.1007/s11739-018-1877-z
41. Cangemi D.J., 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. Vol. 112, No. 5. P. 734–739. DOI: 10.1038/ajg.2017.39
42. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P., et al. «International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD) // *AHJ*. 2012. Vol. 163, No. 1. P. 13–19. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
43. Becattini C., Franco L., Beyer-Westendorf J., et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life // *Int J Cardiol*. 2017. Vol. 227. P. 261–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.117
44. Yuhara H., Corley D.A., Nakahara F., et al. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis // *J Gastroenterol*. 2014. Vol. 49. P. 992–1000. DOI: 10.1007/s00535-013-0905-z
45. Кропачева Е.С., Хакимова М.Б., Кривошеева Е.Н. и др. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА) // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 9. С. 1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201019
46. Mihalkanin L., Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa // *Medicina (Kaunas)*. 2020. Vol. 56, No. 7. P. 363. DOI: 10.3390/medicina56070363.
47. Camm A.J., Pinto F.J., Hankey G.J., 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. Vol. 17, No. 7. P. 1007–1017. DOI: 10.1093/europace/euv068
48. Miller C.S., 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. Vol. 15, No. 11. P. 1674–1683.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031
49. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H., et al. Global XANTUS program Investigators. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban // *J Am Coll Cardiol*. 2018. Vol. 72, No. 2. P. 141–153. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058
50. Lauffenburger J.C., Farley J.F., Gehi A.K., et al. Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States // *Am J Cardiol*. 2015. Vol. 115, No. 8. P. 1095–1101. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.539

51. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2020. 95 с.
52. O'Brien E.C., Holmes D.N., Thomas L., et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation // *Circulation*. 2018. Vol. 138, No. 9. P. 889–897.
53. Kirchhof P., Camm A.J., Goette A., et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, No. 14. P. 1305–1316. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422
54. Lavallo C., Di Lullo L., Bellasi A., et al. Adverse Drug Reactions during Real-Life Use of Direct Oral Anticoagulants in Italy: An Update Based on Data from the Italian National Pharmacovigilance Network // *Cardiorenal Med*. 2020. Vol. 10, No. 4. P. 266–276. DOI: 10.1159/000507046
55. Ingason A.B., Hreinsson J.P., Agustsson A.S., et al. Warfarin is associated with higher rates of upper but not lower gastrointestinal bleeding compared to direct oral anticoagulants: a population-based propensity-weighted cohort study // *Clin. Gastroenterology Hepatol*. 2023. Vol. 21, No. 2. P. 347–357. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.06.033
56. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: 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 Trial // *Am Heart J*. 2015. Vol. 170, No. 4. P. 675–682.e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
57. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., 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. Vol. 123, No. 21. P. 2363–2372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
58. Арутюнов Г.П., Фомин И.В., Тарловская Е.И. и др. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК. Резолюция Евразийской ассоциации терапевтов. 2020. 30 с.
59. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial // *Can J Cardiol*. 2017. Vol. 33, No. 8. P. 1027–1035. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
60. Gralnek I.M., Stanley A.J., Morris A.J., et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021 // *Endoscopy*. 2021. Vol. 53, No. 3. P. 300–332. DOI: 10.1055/a-1369-5274
61. Ishiyama H., Yamasaki K., Kanbe T. Effect of proamipide (OPC-12759) on gastric mucus secretion in rats // *Jpn Pharmacol Ther*. 1988. Vol. 16. P. 4103–109.
62. 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. Vol. 43, No. 12. P. 1327–1330.
63. 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. Vol. 35, No. 10. P. 1375–1378. DOI: 10.1136/gut.35.10.1375
64. 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. 1998. Vol. 43, No. 9. P. 174S–180S.

REFERENCES

1. Pathophysiology: textbook: Ed. by V.V. Novitsky, E.D. Goldberg, O.I. Urazova. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Vol. 2. 640 p. (In Russ.)
2. Forge B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathology. Chita: Express Publishing, 2010. (In Russ.)
3. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658): 155–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4
4. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis — current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol*. 2010;149(6):824–833. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x
5. Sloan E, Wright T, Zuo Y. Identifying additional risk factors for arterial and venous thrombosis among pediatric antiphospholipid antibodies carriers. *Lupus*. 2021;30(5):828–832. DOI: org/10.1177/09612033211002256
6. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415–3422. DOI: org/10.1182/blood-2013-05-427708
7. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120–138
8. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2019;121:e46–e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
9. Bergmark BA, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Risk Assessment in Patients With Diabetes With the TIMI Risk Score for Atherothrombotic Disease. *Diabetes Care*. 2018;41(3):577–585. DOI: org/10.2337/dc17-1736
10. Cetinkal G, Kocas BB, Ser OS, et al. Assessment of the Modified CHA2DS2VASc Risk Score in Predicting Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;135:143–149. DOI: org/10.1016/j.amjcard.2020.08.040
11. Tamizifar B, Fereyduni F, Esfahani MA, et al. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The "Simplified Revised Geneva Score," the "Original PESI," and the "Simplified PESI". *Adv Biomed Res*. 2016;5:137. DOI: org/10.4103/2277-9175.187372
12. Clinical Pharmacology: Study / Ed. by V.G. Kukes. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 944 p. (In Russ.)
13. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. 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;17:1467–1507. DOI: org/10.1093/europace/euv309
14. Erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in stressful situations (operations, injury and shock) and severe diseases of internal organs. *KRSU Bulletin*. 2014;14(1):179–182. (In Russ.)
15. Tavluva EV, Savkova ON, Zernova EV et al. Frequency of use of oral anticoagulants in real-life clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;12(27):74–79. (In Russ.)

16. Moiseev S. Direct oral anticoagulants for prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacology i terapiya*. 2021;30(3):57–66. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2021-3-57-66
17. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e647. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000477
18. Clinical guidelines: Atrial fibrillation and flutter. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020. 185 p. (In Russ.)
19. Official Instruction for the drug Xarelto®. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_43277.htm [Available from: 23.07.2021]. (In Russ.)
20. Official Instructions for the drug Pradaxa®. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42850.htm [Available from: 23.07.2021]. (In Russ.)
21. Official Instruction for the drug Eliquis®. https://www.vidal.ru/drugs/eliquis__38823 [Available from: 23.07.2021]. (In Russ.)
22. Camm AJ, Amarengo 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;10:425–434. DOI: 10.2147/VHRM.S63298
23. 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. *European Journal of Cardiology*. 2014;35(45):3155–3179. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu298
24. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
27. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
28. Karcioğlu O, Zengin S, Ozkaya B, Ersan E, Yilmaz S, Afacan G, Abuska D, Hosseinzadeh M, Yeniocak S. Direct (New) Oral Anticoagulants (DOACs): Drawbacks, Bleeding and Reversal. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2022;20(2):103–113. DOI: 10.2174/1871525719666210914110750. PMID: 34521332.
29. Pare G, Eriksson N. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127:1404–1412. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233
30. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:386–399. PMID: 18006647. DOI: 10.1124/dmd.107.019083
31. Laizure SC, Parker RB, Herring VL, et al. Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(2):201–206. DOI: 10.1124/dmd.113.054353. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24212379
32. Bernier M, Lancrerot SL, Parassol N, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Direct Oral Anticoagulants May Increase Their Benefit-Risk Ratio. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(4):472–477. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000870
33. Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Curr Clin Pharmacol*. 2014;9(1):75–83. DOI: 10.2174/157488470866613111204658
34. Frost C, Garonzik S, Shenker A, et al. Apixaban Single-Dose Pharmacokinetics, Bioavailability, Renal Clearance, and Pharmacodynamics Following Intravenous and Oral Administration. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(9):974–984. DOI: 10.1002/cpdd.990
35. Hanigan S, Das J, Pogue K, et al. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):636–643. DOI: 10.1007/s11239-020-02037-3. PMID: 31925665
36. Steffel J, Collins R, Antz M. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;1–65. DOI:10.1093/europace/euab065
37. Ionin VA, Bliznyuk OI, Baranova EI, et al. Anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice: unreasonable use of reduced doses. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;2(17):206–211. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-03-04
38. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(15):955–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-62350
39. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955–62. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577.124:955-962
40. Testa S, Ageno W, Antonucci E, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *InternEmergMed*. 2018;13(7):1051–1058. DOI: 10.1007/s11739-018-1877-z
41. 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):734–739. DOI: 10.1038/ajg.2017.39.
42. 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):13–19. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
43. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol*. 2017;227:261–266. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.117
44. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, et al. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2014;49:992–1000. DOI: 10.1007/s00535-013-0905-z
45. Kropacheva ES, Khakimova MB, Krivosheeva EN, et al. Severe gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants (based on REGistry of long-term Antithrombotic TherApy – REGATTA). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93 (9):1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201019
46. 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.
47. 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):1007–1017. DOI: 10.1093/europace/euv068. PMID: 26116685

48. 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):1674–1683.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2017.04.031

49. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global XANTUS program Investigators. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;7(2):141–153. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058

50. 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):1095–1101. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.539

51. Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2020. 95 p. (In Russ.)

52. O'Brien EC, Holmes DN, Thomas L, et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(9):889–897.

53. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305–1316. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422

54. Lavallo C, Di Lullo L, Bellasi A, et al. Adverse Drug Reactions during Real-Life Use of Direct Oral Anticoagulants in Italy: An Update Based on Data from the Italian National Pharmacovigilance Network. *Cardiorenal Med*. 2020;10(4):266–276. DOI: 10.1159/000507046

55. Ingason AB, Hreinsson JP, Agustsson AS, et al. Warfarin is associated with higher rates of upper but not lower gastrointestinal bleeding compared to direct oral anticoagulants: a population-based propensity-weighted cohort study. *Clin Gastroenterology Hepatol*. 2023;21(2):347–357. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.06.033

56. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: 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 Trial). *Am Heart J*. 2015;170(4):675–682.e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006

57. 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):2363–2372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747

58. 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. 30 p. (In Russ.)

59. 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

60. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300–332. DOI: 10.1055/a-1369-5274

61. Ishiyama H, Yamasaki K, Kanbe T. Effect of proamipide (OPC-12759) on gastric mucus secretion in rats. *Jpn Pharmacol Ther*. 1988;16:4103–109.

62. 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):1327–1330.

63. 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 oxidant. *Gut*. 1994;35(10):1375–1378. DOI: 10.1136/gut.35.10.1375

64. 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. 1998;43(9 Suppl): 174S–180S.

ОБ АВТОРАХ

Наталья Валерьевна Бакулина, д-р. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
eLibrary SPIN: 9503-8950; e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

***Сергей Викторович Тихонов**, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>;
eLibrary SPIN: 6921-5511; e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

Анна Григорьевна Апресян, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-9384>;
eLibrary SPIN: 8654-7705; e-mail: anna.apresyan@szgmu.ru

Инна Геннадьевна Ильяшевич, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5784-2634>;
eLibrary SPIN: 3212-7518; e-mail: Inna.Ilyashevich@szgmu.ru

AUTHORS INFO

Natalya V. Bakulina, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
eLibrary SPIN: 9503-8950; e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

***Sergey V. Tikhonov**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>;
eLibrary SPIN: 6921-5511; e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

Anna G. Apresyan, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-9384>;
eLibrary SPIN: 8654-7705; e-mail: anna.apresyan@szgmu.ru

Inna G. Ilyashevich, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5784-2634>;
eLibrary SPIN: 3212-7518; e-mail: Inna.Ilyashevich@szgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author