

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ С ПОЗИЦИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

И.Г. Бакулин, Л.Н. Белоусова, И.Г. Пахомова, О.Ю. Чижова

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

Для цитирования: Бакулин И.Г., Белоусова Л.Н., Пахомова И.Г., Чижова О.Ю. Эффективность и безопасность применения новых пероральных антикоагулянтов с позиции гастроэнтеролога // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 12–18. doi: 10.17816/mechnikov201810212-18

Поступила в редакцию: 27.04.2018

Принята к печати: 18.06.2018

♦ В лечении больного фибрилляцией предсердий (ФП) ведущее значение приобретают вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭ). Применение пероральных антикоагулянтов в комплексной терапии больных с ФП давно вошло в стандарты ведения этой патологии в соответствии с современными клиническими рекомендациями. В последнее время в лечении и профилактике ТЭ больных с ФП все чаще используют новые прямые оральные антикоагулянты (НОАК). Однако остаются нерешенными вопросы по профилактике геморрагических осложнений, и в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта. Авторы проанализировали результаты доказательной медицины по оценке степени риска желудочно-кишечных кровотечений при приеме различных препаратов НОАК.

♦ **Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; новые прямые оральные антикоагулянты (НОАК); риск желудочно-кишечных кровотечений.

EFFICACY AND SAFETY OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS: POSITION OF GASTROENTEROLOGIST

I.G. Bakulin, L.N. Belousova, I.G. Pakhomova, O.Yu. Chizhova

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

For citation: Bakulin GI, Belousova LN, Pakhomova IG, Chizhova OYu. Efficacy and safety of new oral anticoagulants: Position of gastroenterologist. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(2):12-18. doi: 10.17816/mechnikov201810212-18

Received: 27.04.2018

Accepted: 18.06.2018

♦ The prevention of thromboembolism is the leading goal in the management of atrial fibrillation (AF) patients. Oral anticoagulants (OAC) has been using in the treatment of AF patients for a long time according the modern clinical recommendations. Recently, new direct oral anticoagulants (NOAC) have been increasingly used in the treatment and prevention of thrombo-embolism in AF patients. However, the problem of bleeding prevention in anticoagulated patients (primarily for gastrointestinal tract) is still unresolved. The authors analyzed the results of evidence-based medicine for assessing the risk of gastrointestinal bleeding in anticoagulated patients with NOACs.

♦ **Keywords:** atrial fibrillation; new direct oral anticoagulants (NOAC); risk of gastrointestinal bleeding.

В лечении больного фибрилляцией предсердий (ФП) ведущее значение приобретают вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭ), так как риск смерти, частоты инсульта и других ТЭ у этой категории больных значительно выше, чем в общей популяции. В частности, у мужчин наличие ФП ассоциируется с полуторакратным повышением риска инсульта, у женщин — с двукратным [1–6]. Применение пероральных антикоагуля-

нтов (НОАК) в комплексной терапии больных с ФП давно вошло в стандарты ведения этой патологии в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Как известно, в 2010 г. были опубликованы первые рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по антикоагулянтной терапии. Была предложена шкала CHA2DS2-VASc, включающая наиболее распространенные факторы риска инсульта в повседневной клинической практике, что

Таблица 1 / Table 1

Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий без поражения клапанов сердца по шкале CHADS₂-VASc

Clinical risk factors for stroke, systemic embolism in the CHA₂DS₂-VASc score

Факторы риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность Клиника сердечной недостаточности или объективное снижение фракции выброса левого желудочка	1
Артериальная гипертензия Как минимум двукратная регистрация артериального давления в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов	1
Возраст 75 лет или старше	2
Сахарный диабет Гликемия натощак > 125 мг/дл (>7 ммоль/л) или прием оральных гипогликемических препаратов и/или инсулина	1
Инсульт, транзиторные ишемические атаки или тромбоэмболии в анамнезе	2
Сосудистое заболевание Перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Примечание: терапия оральными антикоагулянтами рекомендована всем пациентам с фибрилляцией предсердий мужского пола с риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов и женского пола ≥ 3 баллов. При наличии более 1 балла у мужчин и более 2 баллов у женщин предполагается польза от назначения оральной антикоагулянтной терапии.

значительно облегчило определение показаний к оральной антикоагулянтной (ОАК) терапии у больного с ФП (табл. 1) [8, 9].

Однако за последующие 7 лет (с 2010 г.) накопилось достаточно много данных, в соответствии с которыми показания к назначению терапии ОАК изменились, что нашло свое отражение в обновлении рекомендаций по лечению ФП ESC 2016 г. и Российского кардиологического общества (РКО) 2017 г. [10–12]. Связано это с тем, в лечении и профилактике ТЭ у больных с ФП все чаще в сравнении с антагонистом витамина К используют новые прямые оральные антикоагулянты (НОАК), такие как дабигатран (прямой ингибитор тромбина), аписабан, ривароксабан, эдоксабан (ингибиторы Ха-фактора). Преимуществами НОАК являются удобство применения с использованием фиксированной дозы, отсутствие необходимости лабораторного контроля и высокая эффективность по снижению риска ТЭ. К примеру, результаты исследования ROCKET-AF указывают, что эффективность ривароксабана, принимаемого один раз в сутки в фиксированной дозе (20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креати-

нина 30–49 мл/мин), не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и ТЭ при сопоставимой частоте крупных кровотечений [13–16]. В соответствии с рекомендациями ESC 2016 г. при назначаемой впервые терапии ОАК следует отдавать предпочтение НОАК. Однако в настоящее время НОАК не рекомендуются пациентам с механическими протезами клапанов сердца или умеренным/тяжелым митральным стенозом.

В то же время остаются нерешенными вопросы по профилактике геморрагических осложнений, и в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [17, 18]. Для прогнозирования желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) были предложены различные шкалы оценки риска кровотечения. Только три из них были разработаны и валидизированы в популяциях пациентов с ФП: HAS-BLED, HEMORR2HAGES [19] и ATRIA [20]. При этом шкала HAS-BLED оказалась наиболее востребованной, так как была самой удобной в применении. В табл. 2, 3 [19, 21, 22] представлены используемые шкалы.

Риск кровотечений считается высоким при 3 и более баллах.

Таблица 2 / Table 2

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED
Bleeding risk score HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертония	1
Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение	1
Лабильное международное нормализованное отношение	1
Возраст > 65 лет	1
Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2

Примечание: максимальное количество баллов — 9.

Таблица 3 / Table 3

Расчет риска геморрагических осложнений у больного на основании шкалы HEMORR2HAGES
HEMORR2HAGES Score for Major Bleeding Risk

	HEMORR2HAGES	Баллы
H	Нарушение функции печени и/или почек (повышение уровня общего билирубина >2 ВГН, повышение активности АСТ, АЛТ или ЩФ > 3 ВГН, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин)	По 1 за каждое заболевание
E	Прием алкоголя	1
M	Онкологическое заболевание	1
O	Возраст > 75 лет	1
R	Снижение уровня тромбоцитов (<75 000), болезни крови, прием антитромбоцитарных лекарственных препаратов	1
R	Кровотечение в анамнезе	2
H	Неконтролируемая артериальная гипертония	1
A	Анемия (Hb < 10 г/дл, Ht < 30 %)	1
G	Полиморфизм CYP2C9	1
E	Высокий риск падения	1
S	Инсульт в анамнезе	1

Примечание: 0 баллов — низкий риск; 1–2 балла — средний риск; 3–4 балла — высокий риск.

Следует учитывать, что шкала HAS-BLED не разрабатывалась для пациентов, принимающих НОАК.

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (2016) эксперты объединяют факторы риска кровотечений в единую шкалу, разделив их на модифицируемые (поддающиеся влиянию) и немодифицируемые, то есть те, которые изменить невозможно (табл. 4).

К сожалению, несмотря на оптимизацию оценки риска ЖКК, они остаются одним из са-

мых распространенных осложнений, ограничивая применение НОАК.

В 2017 г. Miller et al. [25] представили систематический обзор ЖКК при терапии НОАК. Их первичный метаанализ, включающий 28 исследований по сравнению дабигатрана, эдоксабана, ривароксабана, апиксабана в разных дозах, не показал никаких различий в развитии крупных ЖКК по сравнению с традиционной терапией (ОШ 0,98). Основные данные в метаанализе предоставлены только четырьмя исследованиями у пациентов с неклапан-

Таблица 4 / Table 4

Факторы риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [10] (в модификации авторов)
Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients based on bleeding risk scores

Модифицируемые факторы риска	Принадлежность к шкалам
Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.)	HAS-BLED, ATRIA, HEMORR2HAGES,
Лабильное международное нормализованное отношение (МНО) или время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО < 60 % для пациентов, принимающих антагонисты витамина К	HAS-BLED
Одновременный прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к кровотечениям (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства)	HAS-BLED, ORBIT, HEMORR2HAGES
Злоупотребление алкоголем	HAS-BLED, HEMORR2HAGES
Анемия	HEMORR2HAGES, ORBIT, ATRIA
Нарушенная функция почек	HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ORBIT, ATRIA
Нарушенная функция печени	HAS-BLED, HEMORR2HAGES
Тромбоцитопения или нарушенная функция тромбоцитов	HEMORR2HAGES
Немодифицируемые факторы риска	
Возраст старше 65 или 75 лет	HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ORBIT, ATRIA, ABC
Кровотечения в анамнезе	HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ORBIT, ATRIA
Перенесенный инсульт	HAS-BLED, HEMORR2HAGES
Необходимость в диализе или трансплантат почки	HAS-BLED, ATRIA
Цирроз печени	HAS-BLED
Онкология	HAS-BLED, HEMORR2HAGES
Генетические факторы	HEMORR2HAGES
Биомаркеры повышенного риска кровотечений	
Тропонин	ABC
Фактор дифференциации роста 15	ABC
Креатинин сыворотки крови/Расчетный клиренс креатинина	ABC

ной фибрилляцией предсердий — по одному для каждого из одобренных НОАК (табл. 5) [13, 15, 16, 26].

Как видно из табл. 5, в целом частота крупных кровотечений не отличалась от терапии варфарином ни при использовании дабигатрана, ни при использовании ривароксабана, при применении аписабана относительное снижение риска крупного кровотечения составило 30 %, эдоксабана — 20 %. Крупные ЖКК встречались одинаково часто при терапии аписабаном по сравнению с варфарином, при использовании трех других НОАК относительный риск ЖКК возрастал на 20–50 %. Снижение риска внутричерепного кровотечения было ниже при всех четырех НОАК по сравнению с варфарином (на 30–60 %). Терапия НОАК имеет отно-

сительно более высокий риск ЖКК по сравнению с негастроинтестинальными источниками кровотечения, такими как внутричерепное кровоизлияние, что, вероятно, может объясняться прямым непосредственным антикоагулянтным эффектом НОАК в ЖКТ, которого нет у варфарина [28].

Не менее интересная исследовательская работа была опубликована также в 2017 г. Weiwei et al. [29] провели всесторонний поиск литературы (MEDLINE, EMBASE и Кокрановские базы данных систематических обзоров) для выявления рандомизированных клинических исследований (РКИ), сообщающих о ЖКК или внутричерепных кровоизлияниях у пациентов, получающих НОАК, по сравнению со стандартной терапией варфарином, рассмотрели

Таблица 5 / Table 5

Крупные кровотечения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий по данным четырех рандомизированных исследований прямых пероральных антикоагулянтов в стандартных дозах в сравнении с варфарином (цит. по [27])

The rates of major GI bleeding in the non-valvular atrial fibrillation population from the four randomized trials in patients taking oral anticoagulants or warfarin

Препарат	Крупные кровотечения, %/год	ОШ (95 % ДИ)	Крупные желудочно-кишечные кровотечения, %/год	ОШ (95 % ДИ)	Интракраниальные кровотечения, %/год	ОШ (95 % ДИ)
Дабигатран 150 мг дважды в день (n = 6076)	3,1	0,9 (0,8–1,1)	1,5	1,5 (1,2–1,9)	0,3	0,4 (0,3–0,6)
Варфарин (n = 6022)	3,4		1,0		0,7	
Ривароксабан 20 мг/день (n = 7111)	3,6	1,0 (0,9–1,2)	2,0	1,5 (1,2–1,8)	0,5	0,7 (0,5–0,9)
Варфарин (n = 7125)	3,4		1,3		0,7	
Апиксабан 5 мг дважды в день (n = 9088)	2,1	0,7 (0,6–0,8)	0,8	0,9 (0,7–1,2)	0,3	0,4 (0,3–0,6)
Варфарин (n = 9052)	3,1		0,9		0,8	
Эдоксабан 60 мг/день (n = 7012)	2,8	0,8 (0,7–0,9)	1,5	1,2 (1,2–1,5)	0,4	0,5 (0,3–0,6)
Варфарин (n = 7012)	3,4		1,2		0,9	

справочные списки опубликованных метаанализов антикоагулянтной и антиагрегантной терапии и ЖКК и интракраниальных кровотечений у пациентов с ФП. Авторы проанализировали десять различных вариантов антикоагулянтной терапии. Сравнение частоты ЖКК среди вышеупомянутых десяти терапевтических стратегий, включая лечение плацебо, показало, что только комбинация аспирина + клопидогрель увеличивает риск ЖКК по сравнению с плацебо (ОШ 0,33, 95 % ДИ 0,01–0,92). Никаких других существенных статистических различий у пациентов с ФП, получавших аспирин, аспирин + клопидогрель, варфарин или НОАК по сравнению с плацебо или друг с другом не выявлено. Исследуя риск внутричерепных кровотечений, авторы сделали вывод, что НОАК не увеличивали риск развития внутричерепных кровотечений по сравнению со стандартным лечением или плацебо. Таким образом, этот метаанализ не выявил повышенных рисков ЖКК у пациентов с ФП, прини-

мавших НОАК, по сравнению с традиционными коагулянтами и плацебо, что отличается от данных некоторых ранее опубликованных метаанализов, в которых исследовался риск кровотечений в целом, независимо от источника, либо риск ЖКК изучался при терапии НОАК у пациентов с различными заболеваниями (ФП, острый коронарный синдром, ортопедическая хирургия, интенсивная терапия и тромбоз глубоких вен/легочная эмболия) без учета возможного различного исходного состояния слизистой ЖКТ.

Следует отметить, что риски ЖКК при приеме антикоагулянтов значительно возрастают на фоне совместного их использования с антиагрегантами и/или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), а также у пациентов, имеющих язвенный анамнез [30]. При этом число эпизодов кровотечений, клинически выраженных язв и перфораций может составлять для больных в группах высокого риска около 2–4 на 100 пациентов/лет.

К несомненным преимуществам НОАК следует отнести возможность «управления» антикоагулянтным эффектом, в частности при планировании оперативного вмешательства и оценке риска опасного кровотечения. Если предполагается операция с большой кровопотерей, любой антикоагулянт следует обязательно отменить, независимо от риска развития тромбоемболий. Но даже вмешательства низкого риска желательно планировать на время действия последней принятой дозы антикоагулянта (или перед приемом следующей дозы), когда антикоагулянтный эффект минимален. При приеме варфарина его отмена осуществляется за 4–5–7 дней до операции с заменой нефракционированным гепарином [31]. НОАК в данной ситуации имеют преимущество перед варфарином, поскольку период полувыведения НОАК составляет 10–14 ч, что намного меньше, чем у варфарина, и это позволяет «выключить» антикоагулянтный эффект достаточно быстро. Следовательно, чтобы обеспечить безопасность оперативного вмешательства у пациента, который принимает НОАК, достаточно отменить его за 1–2 дня (при сниженной скорости почечной фильтрации НОАК следует отменить еще на один день раньше). Таким образом, НОАК по сравнению с варфарином дает возможность пациенту меньше находиться в том опасном периоде, когда антикоагулянтный эффект приостановлен, а значит, и нет защиты от развития тромбоемболий.

Заключение

В настоящее время рекомендаций по применению НОАК с позиции профилактики ЖКК, равно как и критериев степени тяжести риска ЖКК при терапии НОАК, не существует. Не представляется возможным с уверенностью ответить на вопрос, какой же НОАК является самым безопасным в плане риска возникновения ЖКК. В представленных РКИ рассмотрены риски ЖКК при приеме различных препаратов НОАК только в сравнении с варфарином. РКИ, сравнивающие НОАК напрямую между собой, не проводились. Очевидно, что риски ЖКК при приеме НОАК значительно возрастают на фоне совместного их использования с НПВП, глюкокортикостероидами, а также у пациентов, имеющих эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ и ЖКК в анамнезе, однако исследований, подтверждающих это, немного [30].

Литература

1. WHO Global InfoBase. URL: <http://www.infobase.who.int>.
2. Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации. – М., 2008. – 24 с. [Strategiya profilaktiki i kontrolya neinfekcionnyh zabolevanij i travmatizma v Rossijskoj Federacii. Moscow; 2008. 24 p. (In Russ.)]
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
4. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-1147. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
5. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-1067. doi: 10.1093/eurheartj/ehs469.
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-952.
7. CardioPulse Articles. Anticoagulants reduce risk of death in atrial fibrillation patients by 38%. *Eur Heart J*. 2016;37:860-867.
8. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272. doi: 10.1378/chest.09-1584.
9. Hughes M, Lip GY. Hughes M. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):295-304. doi: 10.1160/TH07-08-0508.
10. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the 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 Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;(38):2893-2962.
11. Шубик Ю.В. Особенности профилактики тромботических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий в России // Вестник аритмологии. – 2017. – Т. 87. – С. 5–6. [Shubik YuV. Peculiar features of prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation in russia. *Journal of arrhythmology*. 2017;87:5-6. (In Russ.)]
12. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.А., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // Рос. кардиол. журн. – 2013. – Т. 18. – № 4 53(102). – 100 с. [Sulimov VA, Golicyn SP, Panchenko EA, et al. Diagnostika i lechenie fibrillyacii predserdij, rekomendacii RKO, VNOA i ASSKH. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18(4 53(102)):100. (In Russ.)]

13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817. doi: 10.1056/NEJMoa1007432.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. For the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
17. Edupuganti S, Xie C, Wyrzykowski M, et al. Bleeding Complications in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulant Therapy in the Post Clinical Trial General Practice. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;5(3):64-68. doi: 10.11648/j.ajcem.20170503.12.
18. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-719. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017.
19. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.
20. Pistors R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
21. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, et al. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRIdging REGistRy (BORDER). *Thromb Haemost*. 2012;108:65-73.
22. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):453-460. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049.
23. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1):105-112. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.041.
24. 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;15:1674-1683. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.031.
25. 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.
26. Laine L. Bleeding with direct oral anticoagulants: The gastrointestinal tract and beyond. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(11):1665-1667. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.041.
27. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal bleeding with oral anticoagulation: understanding the scope of the problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:691-693. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.033.
28. Xu W, Hu S, Wu T. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(7):567-576. doi: 10.1631/jzus.B1600143.
29. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. – 2015. – № 9(1). – С. 4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology*. 2009;(9(1)):507. (In Russ.)]
30. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl. 3):S2. doi: 10.1186/ar4174.
31. Крощачева Е.С, Панченко Е.П. Основы терапии антагонистами витамина К для практикующих врачей // РМЖ. – 2009. – № 8. – С. 507. [Kropacheva ES, Panchenko EP. Osnovy terapii antagonistami vitamina K dlya praktikuyushchih vrachej. *RMZH*. 2009;(8):507. (In Russ.)]

♦ Адрес автора для переписки (Information about the author) //

Ольга Юрьевна Чижова / Ol'ga Yu. Chizhova
Тел. / Tel.: +7(921)954-97-32
E-mail: ochizhova@gmail.com