

Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ольга Юрьевна Чижова*, Лия Николаевна Белоусова, Игорь Геннадьевич Бакулин

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47

В лечении больного фибрилляцией предсердий (ФП) ведущее значение приобретают вопросы профилактики тромбэмболических осложнений (ТЭ). В последнее время в лечении и профилактике ТЭ больных с ФП все чаще используются не витамин К оральные антикоагулянты (НОАК), ранее известные как новые оральные антикоагулянты. За последние годы накопилось много данных, в соответствии с которыми показания к назначению НОАК изменились, что нашло свое отражение в обновлении рекомендаций по лечению ФП Европейского общества кардиологов (ESC) 2016 г., в проекте рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО) 2017 г., а также в новых рекомендациях Европейской Ассоциации Ритма Сердца (EHRA) 2018 г. В то же время остаются нерешенными вопросы по профилактике геморрагических осложнений, и, в первую очередь, со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время клинических рекомендаций по применению НОАК с позиции профилактики желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), равно как и критериев степени риска ЖКК при терапии НОАК не существует. Авторами анализируются существующие алгоритмы оценки риска ЖКК и врачебной тактики при назначении НОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты не антагонисты витамина К, риск желудочно-кишечных кровотечений.

Для цитирования: Чижова О.Ю., Белоусова Л.Н., Бакулин И.Г. Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):583-590. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-583-590

Risk Controlling of Gastrointestinal Bleeding in Comorbid Patients with Cardiovascular Diseases

Olga Yu. Chizhova*, Liya N. Belousova, Igor G. Bakulin

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskij prosp. 47, Saint-Petersburg, 195067 Russia

The issues of prevention of thromboembolic complications (TE) in the management of patients with atrial fibrillation (AF) are of leading importance. Recently, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs), previously known as new oral anticoagulants are used in the treatment and prevention of TE in patients with AF. A lot of data has been accumulated, in which the NOACs indications have been revised. As a result, the updating has been done in the Recommendations of European Society of Cardiology (2016), the project of Russian Society of Cardiology Guidelines (2017), as well as in the new Recommendations of the European Heart Rhythm Association (2018). At the same time, the issues of prevention of hemorrhagic complications, especially gastrointestinal bleeding, remain unresolved. Currently, there are no clinical guidelines on the use of NOACs from the standpoint of prevention of gastrointestinal bleeding, as well as definition of the risk of gastrointestinal bleeding in the treatment of NOACs. The authors analyze the recommended algorithms for the evaluation of the risk of gastrointestinal bleeding in NOACs using.

Keywords: atrial fibrillation, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, risk of gastrointestinal bleeding.

For citation: Chizhova O.Y., Belousova L.N., Bakulin I.G. Risk Controlling of Gastrointestinal Bleeding in Comorbid Patients with Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):583-590. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-583-590

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку) ochizhova@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой всего здравоохранения, в том числе, и в России, несмотря на большой прогресс в диагностике и лечении кардиоваскулярной патологии [1, 2].

В структуре кардиоваскулярной патологии фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, выступая в тесной ассоциации с такими социально-значимыми заболеваниями и факторами риска как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая

болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет [3, 4]. При ФП у больных значительно повышается риск смерти, частоты инсульта и других тромбэмболических осложнений (ТЭ). В частности, у мужчин наличие ФП ассоциируется с 1,5-кратным повышением риска инсульта, у женщин – с двукратным [5, 6].

Таким образом, в лечении больного ФП ведущее значение приобретают вопросы профилактики ТЭ. Только адекватная антитромботическая терапия у больных с ФП позволяет снизить риск ишемического инсульта и смертности [7]. 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

Received / Поступила: 01.04.2018

Accepted / Принята в печать: 28.06.2018

инсульта в повседневной клинической практике, что значительно облегчило определение показаний к оральной антикоагулянтной (ОАК) терапии у больного с ФП [8, 9].

Однако за последующие 8 лет (с 2010 г.) накопилось достаточно много данных, в соответствии с которыми показания к назначению ОАК изменились, что нашло свое отражение в обновлении рекомендаций по лечению ФП ESC (2016), в проекте рекомендаций Российского кардиологического общества (2017), а также в новых рекомендациях Европейской Ассоциации Ритма Сердца (EHRA) 2018 г. [10-12]. Связано это с тем, что в лечении и профилактике ТЭ у больных с ФП все чаще в сравнении с антагонистом витамина К используются не витамин К оральные антикоагулянты (НОАК), ранее известные как новые оральные антикоагулянты, такие как дабигатран (прямой ингибитор тромбина), апиксабан, ривароксабан (ингибиторы Ха-фактора). Большими преимуществами назначения НОАК являются хороший профиль безопасности, высокая эффективность по снижению риска ТЭ, удобство применения с использованием фиксированной дозы, отсутствие необходимости лабораторного контроля. В соответствии с рекомендациями ESC (2016) при назначаемой впервые терапии ОАК рекомендуется отдавать предпочтение НОАК. Следует отметить, что 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 возможных геморрагических осложнений, в частности – со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13]. Необходимо отметить, что пероральные антикоагулянты не обладают токсичностью по отношению к слизистой ЖКТ. По мнению ряда авторов лишь при применении дабигатрана может отмечаться непосредственный повреждающий эффект слизистой ЖКТ за счет винной кислоты, находящейся в капсулах препарата [14, 15]. Основным результатом приема антикоагулянтов является гипокоагуляция, выступающая фактором риска возможного кровотечения, происходящего на месте патологически измененной слизистой, например, вследствие малигнизации, язвенной болезни или гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Существуют и другие гипотезы в объяснении механизмов желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при приеме НОАК, но они не имеют доказательной базы [16, 17].

Для прогнозирования геморрагических осложнений были предложены различные шкалы оценки риска кровотечения, при этом разработаны они были на пациентах, принимавших антагонисты витамина К [18, 19]. Наибольшее применение нашла шкала HAS-BLED,

так как она оказалась более удобной в использовании [18-21]. В Европейских рекомендациях по фибрилляции предсердий (2016) предложена новая шкала риска кровотечений, которая включает в себя факторы, отраженные в шкале HAS-BLED, а также в шкалах ATRIA, HEMORR₂HAGES, ORBIT, ABC. Расширение шкалы представляется целесообразным, так как необходимо выявление дополнительных факторов, повышающих риск кровотечения, и их корректировка, если это возможно (табл. 1).

К сожалению, несмотря на оптимизацию оценки риска кровотечений, они остаются одним из самых распространенных осложнений, ограничивая применение НОАК. Можно ли с уверенностью ответить на вопрос, используя имеющиеся данные по препаратам, какой же НОАК является самым безопасным в плане риска возникновения ЖКК? Рандомизированные клинические исследования (РКИ), сравнивающие НОАК напрямую между собой, не проводились, и вряд ли будут запланированы. Важно отметить, что пациенты, которые включались в РКИ, имели разную степень риска ЖКК. Например, в исследовании ROCKET-AF с ривароксабаном критерием исключения было клинически значимое ЖКК в течение предыдущих 6 мес перед рандомизацией. В исследовании RE-LY (дабигатран) исключалась уже более широкая группа пациентов: с ЖКК в течение предыдущего года, а также больные с симптоматической или выявленной эндоскопически язвой желудка или двенадцатиперстной кишки в предыдущие 30 дней [22, 23].

Исследование ROCKET-AF [23] заслуживает внимания как максимально приближенное к реальной клинической практике за счет включения коморбидных пациентов с высоким риском как инсульта, так и кровотечений, что в наибольшей степени соответствует популяции пациентов в России (табл. 2) [24-27].

Так, например, у пациентов в исследовании ROCKET-AF средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,5, в РКИ других НОАК – 2,1 баллов, при этом в ROCKET-AF 43,7% пациентов были старше 75 лет, в РКИ с дабигатраном – 40,1%, с апиксабаном – 31,2% [22,23,28]. Как известно, при увеличении риска инсульта возрастает и риск кровотечений, при этом шкалы рисков этих состояний имеют схожие факторы, кроме того, в более старшем возрасте и при большем количестве соматических заболеваний состояние слизистой оболочки ЖКТ будет более подвержено риску кровотечения [17] за счет возрастных изменений, коморбидной патологии и сопутствующей медикаментозной терапии и большей вероятности онкологической патологии. Поэтому пациенты из исследования ROCKET-AF имели не только более высокий общий риск кровотечений, но и ЖКК. В ROCKET-AF частота ЖКК была выше на ривароксабане по сравнению с

Table 1. Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients based on bleeding risk scores [adapted from 10]

Таблица 1. Факторы риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [адаптировано из 10]

Модифицируемые факторы риска	Принадлежность к шкалам
Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт.ст.)	HAS-BLED, ATRIA, HEMORR ₂ HAGES,
Лабильное МНО или время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО < 60% для пациентов, принимающих варфарин	HAS-BLED
Одновременный прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к кровотечениям (антиагреганты, НПВП)	HAS-BLED, ORBIT, HEMORR ₂ HAGES,
Злоупотребление алкоголем	HAS-BLED, HEMORR ₂ HAGES
Анемия	HEMORR ₂ HAGES, ORBIT, ATRIA
Нарушенная функция почек	HAS-BLED, HEMORR ₂ HAGES, ORBIT, ATRIA
Нарушенная функция печени	HAS-BLED, HEMORR ₂ HAGES
Тромбоцитопения или нарушенная функция тромбоцитов	HEMORR ₂ HAGES
Немодифицируемые факторы риска	
Возраст старше 65 или 75 лет	HAS-BLED, HEMORR ₂ HAGES, ORBIT, ATRIA, ABC
Кровотечения в анамнезе	HAS-BLED, HEMORR ₂ HAGES, ORBIT, ATRIA
Перенесенный инсульт	HAS-BLED, HEMORR ₂ HAGES
Необходимость в диализе или трансплантат почки	HAS-BLED, ATRIA
Цирроз печени	HAS-BLED
Онкология	HAS-BLED, HEMORR ₂ HAGES
Генетические факторы	HEMORR ₂ HAGES
Биомаркеры повышенного риска кровотечений	
Тропонин	ABC
Фактор дифференциации роста 15 (GDF-15)	ABC
Креатинин сыворотки крови/Расчетный клиренс креатинина	ABC

САД – систолическое артериальное давление, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Table 2. Comparative characteristics of AF patients in different clinical trials and Russian registers

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ФП в РКИ и российских регистрах

Параметр	RE-LY Дабигатран	ARISTOTLE апиксабан	ROCKET-AF ривароксабан	РЕКВАЗА	РЕКОРД	РИФ	Регистр СЗ
Возраст, лет	72	70	73	72	70,5	67,2	
CHADS ₂	2,2	2,1	3,5	3,2	-	-	3,5
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	-	-	4,6	4,1	4,2	-
HAS-BLED	-	2,0	3,0	3,0	-	1,68	-
Сахарный диабет, %	23	25	40	21,1		26	19,9
АГ, %	79	87	90	98	-	65	96,1
ХСН, %	32	36	63	97	63	100	56,1
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	20	19	52	14,9		23	17,7

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака

варфарином [23] при одинаковой частоте тяжелых и меньшей частоте смертельных кровотечений [29], преобладали ЖКК из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Сравнение результатов РКИ напрямую без учета изучаемых популяций может привести к ошибке, а не прямые сравнения в такой ситуации могут повлечь

за собой ложные выводы [30]. В частности, в исследовании ROCKET-AF были включены более тяжелые пациенты, так как сердечная недостаточность (ХСН) регистрировалась в 63% случаев, в то время как в исследовании ARISTOTLE, показавшем суммарно меньшие риски ЖКК при использовании апиксабана по

сравнению с варфарином, доля больных ФП и ХСН составила всего 36%. При этом в анализе субпопуляции исследования ARISTOTLE у пациентов с ХСН с сохранной систолической функцией выявлялась большая частота ЖКК в группе апиксабана по сравнению с варфарином [31]. В тоже время наблюдательное проспективное исследование с ривароксабаном XANTUS pooled [32] включало пациентов со средним баллом по CHADS₂ равным 2,0, что очень близко к среднему CHADS₂ в исследовании ARISTOTLE. Частота ЖКК в XANTUS составила 0,6%, что соответствует частоте ЖКК в ARISTOTLE – 0,8%. Таким образом, при сходных популяциях регистрируется схожий результат по безопасности. Ривароксабан также продолжает изучаться в проспективном Дрезденском регистре, в ряде ретроспективных регистров, в частности – PMSS [33-35]. Во всех них отражена четкая связь между величиной оценки популяции исследования по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc и риском кровотечений (рис. 1).

Известно, что при назначении варфарина невозможно добиться 100% времени пребывания в терапевтическом диапазоне МНО, причем количество пациентов, у которых МНО находится ниже терапевтического диапазона – в состоянии недостаточной гипокоагуляции – гораздо больше, чем у тех пациентов, у которых МНО выше терапевтического уровня [36]. За счет своих фармакокинетических свойств ривароксабан обеспечивает более стойкий постоянный уровень гипокоагуляции по сравнению с варфарином, так как антикоагулянтный эффект ривароксабана при приеме 20 (15) мг однократно сохраняется

24 ч. Поэтому на поверхности слизистой оболочки ЖКТ в присутствии агрессивной среды и наличии какого-либо предрасполагающего фактора, например, дефекта при язве или онкологическом заболевании, снижении защитного свойства слизистой за счет приема ацетилсалициловой кислоты, НПВП в условиях более стойкой гипокоагуляции возможен и больший риск ЖКК, вероятно, за счет более медленного восстановления сосудов слизистой в результате микроповреждений [37].

В последние годы стали популярны исследования-сравнения НОАК из реальной практики, являющиеся ретроспективными анализами баз данных страховых заявок. Следует помнить, что только РКИ являются основой современной доказательной медицины, а данные анализы имеют ряд существенных недостатков [38] и могут служить источником информации об эффективности лекарств лишь при отсутствии данных РКИ [39].

Wei-wei и соавт. [40] в 2017 г. провели всесторонний поиск литературы (MEDLINE, EMBASE и Кокрановской базы данных, а также систематических обзоров) для выявления РКИ, сообщающих о ЖКК или внутричерепных кровоизлияниях у пациентов, получающих НОАК, по сравнению со стандартной терапией варфарином, также рассмотрели справочные списки опубликованных метаанализов антикоагулянтной и антиагрегантной терапии по ЖКК и интракраниальных кровотечений у больных ФП. Авторами проанализированы 10 различных вариантов антикоагуляционной терапии, включая комбинации. Анализ полученных результатов показал, что только комбинация ацетилса-

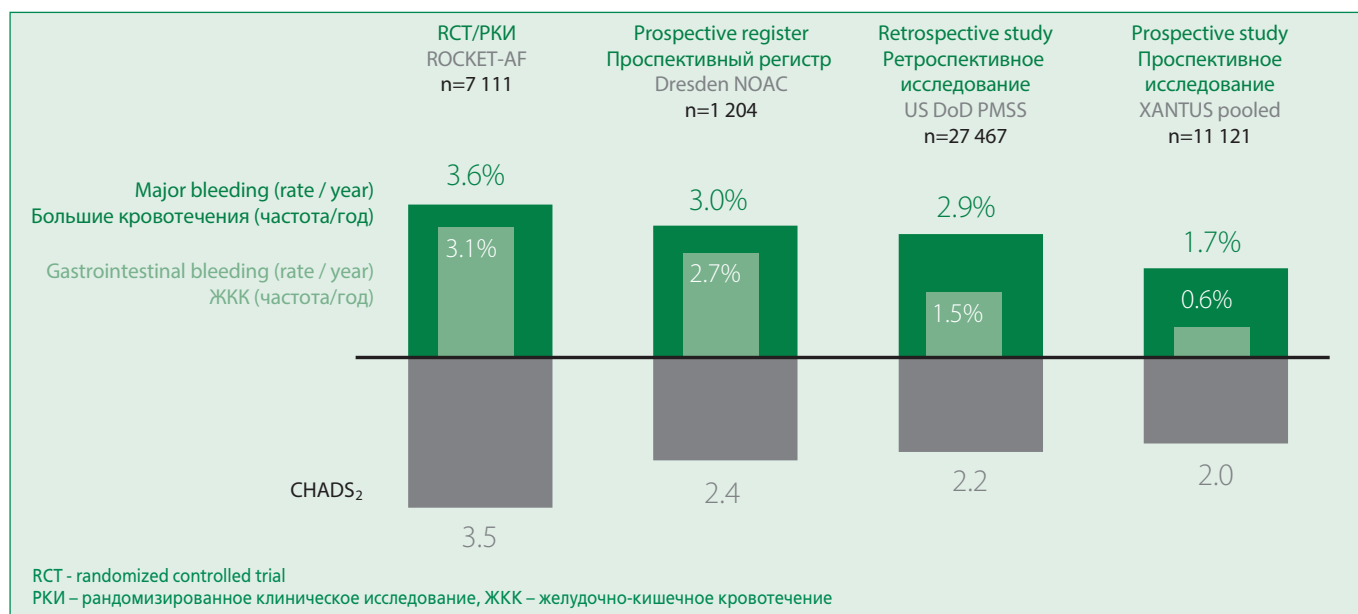


Figure 1. Major bleeding, gastro-intestinal bleeding and stroke risk in patients with atrial fibrillation on rivaroxaban from randomized clinical trial and real-world observational studies

Рисунок 1. Частота желудочно-кишечных кровотечений, в том числе, и больших у пациентов с ФП, принимающих ривароксабан в РКИ и наблюдательных исследованиях реальной практики

лициловая кислота (АСК)+клопидогрел увеличивает риск ЖКК по сравнению с плацебо. Никаких других существенных статистических различий у пациентов с ФП, получавших аспирин, АСК+клопидогрел, варфарин или НОАК по сравнению с плацебо или друг с другом не было выявлено. Таким образом, этот метаанализ не выявил повышенных рисков ЖКК у пациентов с ФП, принимавших НОАК, по сравнению с традиционными антикоагулянтами и плацебо, что отличается от данных некоторых ранее опубликованных метаанализов, где 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.

Недавний мета-анализ 11-ти рандомизированных клинических исследований НОАК также не выявил различий в частоте ЖКК между НОАК и варфарином. При разделении исследований по показаниям оказалось, что у пациентов с ФП различия не выявлены, а у пациентов с тромбозом глубоких вен, ТЭ риски ЖКК на НОАК гораздо реже, чем на варфарине [41].

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 тромбозов. Но даже вмешательства низкого риска желательно планировать на время в конце 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 [42]. 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 1 день раньше). Таким образом, НОАК по сравнению с варфарином позволяют пациенту меньше находиться в том опасном периоде, когда антикоагулянтный эффект приостановлен, а значит, нет защиты от развития ТЭ. При этом следует учитывать степень хирургического риска (табл. 3), а также клиренс креатинина (КлКр), при его снижении период отмены дабигатрана

Table 3. Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk [adapted from 44]

Таблица 3. Категории риска кровотечений хирургического вмешательства [адаптировано из 44]

Категория риска кровотечений	Вид вмешательства
Нет риска кровотечения, не требуется прекращение приема антикоагулянтов	1. Стоматологические процедуры <ul style="list-style-type: none"> • Экстракция 1-3 зубов • Хирургия пародонта • Вскрытие абсцесса • Установка импланта 2. Офтальмологические операции (вмешательства по поводу катаракты или глаукомы) 3. Эндоскопия диагностическая, без хирургического вмешательства 4. Поверхностные операции (например, небольшие дерматологические вмешательства, вскрытие абсцесса)
Низкий риск кровотечений	<ul style="list-style-type: none"> • Эндоскопия с биопсией • Биопсия простаты или мочевого пузыря • Электрофизиологическое исследование, катетерная абляция при правосторонней наджелудочковой тахикардии • Некоронарная ангиография • Имплантация кардиостимулятора или ИКД (кроме сложных анатомических условий, например, врожденные пороки сердца)
Высокий риск кровотечений	<ul style="list-style-type: none"> • Катетерная абляция (в т.ч. сложная левосторонняя абляция) • Спинальная или эпидуральная анестезия, люмбальная пункция, • Биопсия почек, печени • Серьезные ортопедические операции • Абдоминальная хирургия • Торакальная хирургия • Трансуретральная резекция простаты • Дистанционная ударно-волновая литотрипсия
Вмешательства с высоким риском кровотечений и ТЭ	Сложная левосторонняя абляция (PVI; варианты VT абляции)
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ТЭ – тромбэмболические осложнения	

более продолжительный, так как препарат на 80% выводится почками (табл. 4) [43, 44].

Возобновление приема НОАК возможно после оперативного вмешательства при достижении полного гемостаза через 6-8 ч, а при риске послеоперационных кровотечений – через 48-72 ч [45].

Достаточно спорными являются положения рекомендаций ESC (2016), предлагающие на основании информации из РКИ при ФП при высоком риске желудочно-кишечного кровотечения назначение антагонистов витамина К или сниженных дозировок НОАК вместо назначения дабигатрана 150 мг 2 р/д, ривароксабана 20 мг/сут, эдоксабана 60 мг/сут (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B), при

Table 4. Last intake of drug before elective surgical intervention [adapted from 44]

Таблица 4. Сроки отмены НОАК перед оперативными вмешательствами [адаптировано из 44]

	Дабигатран		Ривароксабан или апиксабан	
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
КлКр ≥ 80 мл/мин	≥ 24 ч	≥ 48 ч	≥ 24 ч	≥ 48 ч
КлКр 50-80 мл/мин	≥ 36 ч	≥ 72 ч	≥ 24 ч	≥ 48 ч
КлКр 30-50 мл/мин	≥ 48 ч	≥ 96 ч	≥ 24 ч	≥ 48 ч
КлКр 15-30 мл/мин	Не показан	Не показан	≥ 36 ч	≥ 48 ч
КлКр < 15 мл/мин	Нет официального показания к применению			
Нет необходимости для бриджинга с использованием НФГ или НМГ				
КлКр – клиренс креатинина, НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярный гепарин				

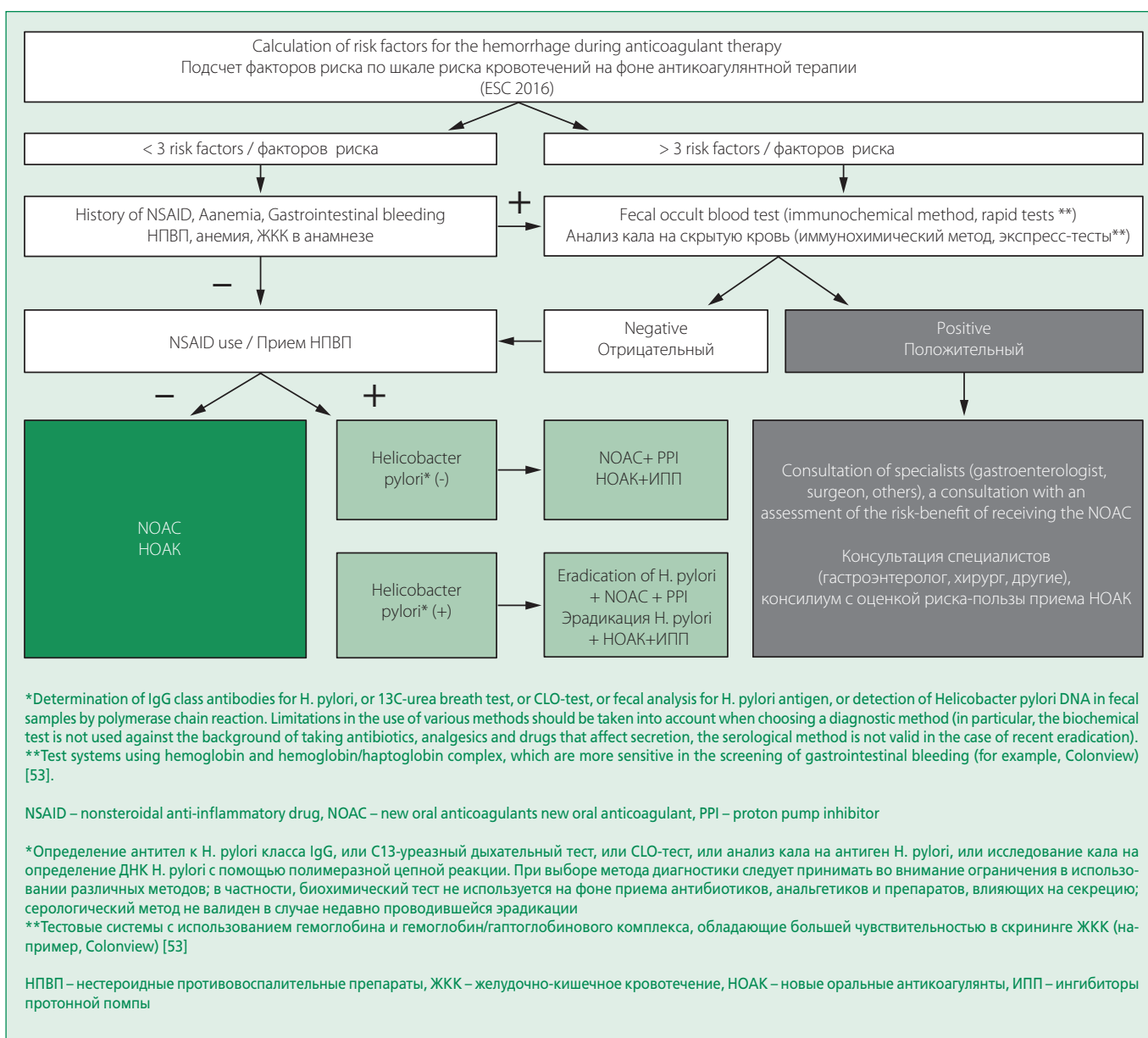


Figure 2. The algorithm for the evaluation of the risk of gastrointestinal bleeding in case of using NOACs

Рисунок 2. Алгоритм оценки риска желудочно-кишечных кровотечений и врачебной тактики при назначении НОАК

этом авторы отмечают, что в последующих наблюдательных исследованиях не выявлено повышение риска ЖКК [46, 47]. Американское общество кардиологов не разделяет данный подход [48], кроме этого, в инструкции препаратов отсутствует такой критерий снижения дозы [49-51].

Предложены различные алгоритмы врачебной тактики в случае появления ЖКК при использовании варфарина и НОАК [52].

Четких критериев возобновления антикоагулянтной терапии после случая ЖКК на фоне приема НОАК, клинических рекомендаций по применению НОАК с позиции профилактики ЖКК, равно как и критериев степени тяжести риска ЖКК при терапии НОАК в настоящее время не существует. Авторами предлагается алгоритм оценки риска ЖКК и врачебной тактики при назначении НОАК (рис. 2).

Заключение

Не представляется возможным с уверенностью ответить на вопрос о том, какой же НОАК является самым безопасным в плане риска возникновения ЖКК, так как прямых исследований по сравнению препаратов не было. В РКИ НОАК изучались популяции пациентов, у которых изначально были различные риски ЖКК.

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 в подтверждение этого немного.

Отсутствуют данные по эффективности совместного назначения ИПП и НОАК с целью оценки возможного снижения риска ЖКК.

На фоне применения всех НОАК частота больших жизнеугрожающих кровотечений низка как в абсолютных, так и в относительных цифрах, и меньше, чем на варфарине (который, следует отметить, не имеет специфического мгновенно действующего «антидота»; витамин К непригоден для экстренных ситуаций, т.к. его действие развивается только через несколько дней). Антидоты НОАК в РФ на данный момент не зарегистрированы.

Четкой системы стратификации рисков ЖКК при приеме НОАК не существует. Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования по стратификации рисков ЖКК при приеме НОАК. При этом следует отметить, что высокий риск кровотечений – не повод для отмены антикоагулянтов, а причина для дальнейшего обследования и устранения модифицируемых факторов риска.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Global Health Observatory (GHO) data. [cited 2018 Jul 20]. Available from: <http://www.who.int/gho/en/>.
2. Strategy of prevention and control of non-infectious diseases and injuries in the Russian Federation. [cited 2018 Jul 20]. Available from: http://cardio-69.ru/sites/default/files/strategiya_profilaktiki_i_kontrolya.pdf. (In Russ.) [Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации. [цитировано 20.07.2018]. Доступно на: http://cardio-69.ru/sites/default/files/strategiya_profilaktiki_i_kontrolya.pdf].
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.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;112:1142-7. 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 case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-7. 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;98:946-52. doi: 10.1161/01.CIR.98.10.946.
7. Dox KA. CardioPulse: Anticoagulants reduce risk of death in atrial fibrillation patients by 38%. *Eur Heart J*. 2016;37:860-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehw012.
8. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.
9. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008;99:295-304. doi: 10.1160/TH07-08-0508.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; Authors/Task Force Members. 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;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
11. Shubik Yu V. Peculiar features of prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation in Russia. *Journal of Arrhythmology*. 2017;87:5-6. (In Russ.) [Шубик Ю.В. Особенности профилактики тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий в России. *Вестник Аритмологии*. 2017;87:5-6].
12. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation, recommendations of the Russian Society of Cardiology, Russian Society of Arrhythmology and Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;4(102):1-100. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский Кардиологический Журнал*. 2014;4(102):1-100].
13. 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):64-8. doi: 10.11648/j.ajcem.20170503.12.
14. Desai J, Kolb JM, Weitz JJ, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants--defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110:205-12. doi:10.1160/TH13-02-0150.
15. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954-63. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954.
16. Vaduganathan M, Bhatt D. Gastrointestinal Bleeding With Oral Anticoagulation: Understanding the Scope of the Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):691-3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.033.
17. Lanasa-Gimeno A, Lanasa A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(6):673-85. doi: 10.1080/14740338.2017.1325870.
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):713-9. 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. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar 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. doi: 10.1378/chest.10-0134.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
24. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of REgistry of CardioVascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(4):366-77. (In Russ.) [Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Диагностика, лечение, сопутствующая сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(4):366-77]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
25. Erlikh AD, Gratsiansky NA; on behalf of participants RECORD-3 REGISTERS Registry of Acute Coronary Syndromes "RECORD-3". Characteristics of Patients and Treatment Until Discharge During Initial Hospitalization. *Kardiologiia.* 2016;56(4):16-24. (In Russ.) [Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2016;56(4):16-24]. doi: 10.18565/cardi.2016.4.16-24.
26. Tereshchenko SN, Zhirov IV, Osmolovskaya YuF, et al. The Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): clinical and demographic characteristics of the sample at the time of inclusion in the register. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost.* 2016;17(6):418-26. (In Russ.) [Терещенко С. Н., Романова Н. В., Жилов И. В., Осмоловская Ю. Ф., Голицын С. П. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016;17(6):418-26]. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2276.
27. Serdecnaya EV, Yurieva SV, Ryabaya IN. Prevention of stroke in a patient with atrial fibrillation in the practice of a physician-therapist. *Public health: traditions, innovations, perspectives: Trudnyy Patsiyent.* 2016;4-5:143-4. (In Russ.) [Сердечная Е. В., Юрьева С. В., Рябая И. Н. Профилактика инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий в практике врача-терапевта. Общественное здравоохранение: традиции, инновации, перспективы: *Трудный Пациент.* 2016;4-5:143-4].
28. 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;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
29. Nessel C, Mahaffey K, Piccini J, et al. Incidence and Outcomes of Gastrointestinal Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial. *Chest.* 2012;142(4) Suppl:84A. doi: 10.1378/chest.1388403.
30. Cannon CP, Kohli P. Danger ahead: watch out for indirect comparisons! *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:747-8. doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.012.
31. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):451-60. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143.
32. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Safety analysis of rivaroxaban: a pooled analysis of the global XANTUS programme (real-world, prospective, observational studies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation). Poster 86691 presented at the 2017 European Society of Cardiology (ESC) Congress, 26-30 August 2017; Barcelona, Spain.
33. Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016;115:939-949. doi: 10.1160/TH15-10-0840.
34. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Gelbricht V, et al. Real life efficacy and safety of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation: updated results of the prospective NOAC registry (NCT01588119). *Eur Heart J.* 2013;34(1):P4870. doi: 10.1093/eurheartj/eh310.p4870.
35. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol.* 2015;38:63-8. doi.org/10.1002/clc.22373.
36. Pokorney SD. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J.* 2015;170:141-8.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.017.
37. Renda G, De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? *Vascul Pharmacol.* 2013;59:53-62. doi: 10.1016/j.vph.2013.07.003.
38. Arutyunov GP. Place and importance of observational studies of PLA in patients with non-valvular atrial fibrillation from the perspective of evidence-based medicine. *Serdts.* 2016;15(6):441-7. (In Russ.) [Арутюнов Г. П. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательстве. *Сердце.* 2016;15(6):441-7]. doi: 10.18087/rhj.2016.6.2297.
39. Martsevich SYU, Lukina YV, Kutishenko NP. Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):270-4. (In Russ.) [Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):270-4]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274.
40. 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;18:567-76. doi: 10.1631/jzus.B1600143.
41. Chai-Adisakopha C, Crowther M, Isayama T, et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124:2450-8. doi: 10.1182/blood-2014-07-590323.
42. Masharova AA. Anticoagulation Therapy: Gastroenterologists' Opinion. *Doctor.Ru.* 2015;8 (109)-9(110):9-13. (In Russ.) [Машарова А. А. Антикоагулянтная терапия: точка зрения гастроэнтеролога. *Доктор.Ру. Терапия Кардиологии Ревматология.* 2015;8 (109)-9(110):9-13].
43. Manatsathit W, Al-Hamid H, Leelasingjaroen P, et al. Management of gastrointestinal bleeding in patients anticoagulated with dabigatran compared with warfarin: a retrospective, comparative case review. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2014;4:224-31. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.07.
44. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17(10):1467-507. doi: 10.1093/eurpace/euv309.
45. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:625-51. doi: 10.1093/eurpace/eut083.
46. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1585. doi.org/10.1136/bmj.h1585.
47. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857. doi.org/10.1136/bmj.h1857.
48. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2246-80. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
49. Instructions for the use of the drug Xarelto® 15/20 mg (version dated 12.02.2018). [cited 2018 Jul 20]. Available from: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=732bced6-0374-4deb-a882-c6745d527c8d&t=. (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг (версия от 12.02.2018 г.). [цитировано 20.07.2018]. Доступно на: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=732bced6-0374-4deb-a882-c6745d527c8d&t=].
50. Instructions for the use of the drug Eliquis® 15/20 mg (version dated 12.02.2018). [cited 2018 Jul 20]. Available from: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=98a3e896-3ecb-42f3-9bac-32a0c29bec1b&t=. (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата Эликвис® (версия от 20.02.2018). [цитировано 20.07.2018]. Доступно на: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=98a3e896-3ecb-42f3-9bac-32a0c29bec1b&t=].
51. Instructions for the use of the drug Pradaxa® 15/20 mg (version dated 12.02.2018). [cited 2018 Jul 20]. Available from: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4817690-bf14-4e4e-9562-256d415636c7&t=. (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата Прадакса® (версия от 5.02.2018). [цитировано 20.07.2018]. Доступно на: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4817690-bf14-4e4e-9562-256d415636c7&t=].
52. Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Digestive and Liver Disease.* 2015;47:621-7. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.029.
53. Vasilyev S, Smirnova E, Popov D, et al. A New-Generation Fecal Immunochemical Test (FIT) Is Superior to Quaiac-based Test in Detecting Colorectal Neoplasia Among Colonoscopy Referral Patients. *Anti-cancer Research.* 2015;35(5):2873-80.

About the Authors:

Olga Yu. Chizhova – MD, PhD, Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Liya N. Belousova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Igor G. Bakulin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Сведения об авторах:

Чижова Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Белуосова Лия Николаевна – к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова