

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии

Е. В. Мороз, Э. Н. Артемкин, Е. В. Крюков, В. А. Чернецов

Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко,
Россия, 105229, г. Москва, Госпитальная Площадь, д. 3

Gastro-Intestinal Tract Complications During Antithrombotic Therapy

Elena V. Moroz, Eduard N. Artemkin, Evgenii V. Kryukov, Vladimir A. Chernetsov

N. N. Burdenko Central Military Clinical Hospital,
3 Gospitalnaya Square, 105229 Moscow, Russia

Использование антитромботических средств (АТС) играет важную роль в предупреждении угрожающих жизни кардиоваскулярных осложнений. К сожалению, применение АТС ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций со стороны пищеварительной системы. Повсеместное, неуклонно растущее использование АТС делает эту проблему одной из наиболее актуальных для современной медицины.

Цель исследования — изучить характер повреждения пищеварительной системы у больных, принимавших АТС.

Материал и методы. Обследовали 672 больных, 91,0% мужчин, $46,7 \pm 17,4$ лет с изменениями со стороны пищеварительной системы, возникшими на фоне приема различных АТС. Из них: 71 поступил для лечения после желудочно-кишечного (ЖК)-кровотечения, остальные — в связи с наличием жалоб со стороны пищеварительной системы или выявления эрозивно-язвенных изменений пищеварительной системы в результате эндоскопического исследования. Оценивали: источники ЖК-кровотечения, характер жалоб, эндоскопическую картину в зависимости от приема различных АТС (низкие дозы аспирина, варфарин, клопидогрел, дабигатран, ривароксабан, низкомолекулярный гепарин, комбинированная терапия), а также наличие факторов риска ЖК-осложнений.

Результаты. Источниками ЖК-кровотечения ($n=71$) были язвы и/или эрозии желудка — 39,4%, язвы и/или эрозии двенадцатиперстной кишки (ДПК) — 21,1%, язвы или эрозии толстой кишки — 28,2%, источник остался неизвестен в 11,3% случаев. Большинство из 672 обследованных больных имели жалобы на чувство тяжести в эпигастрии — 62,8%, гастралгии — 46,7%, изжогу — 34,3%. При эндоскопическом обследовании эрозивный эзофагит были выявлен у 13,2%, язвы желудка и/или ДПК у 11,6%, множественные (≥ 10) эрозии желудка или ДПК у 17,1%, единичные эрозии желудка или ДПК у 24,4%, отсутствие эрозивно-язвенных изменений лишь у 32,3%. *H.pylori* был выявлен у 57,9% больных. Существенных отличий в структуре изменений верхних отделов пищеварительной системы у пациентов, получавших различные АТС, не было, за исключением более высокой частоты эрозивного эзофагита у принимавших дабигатран (16,8%). Пожилой возраст (≥ 65 лет), язвенный анамнез, сопутствующий прием НПВП, *H.pylori* и курение ассоциировались с достоверно большей частотой патологических изменений пищеварительной системы. Наличие гастралгий не коррелировало с развитием эрозивно-язвенных изменений.

Заключение. У большинства пациентов, получавших АТС, отмечается появление эрозивно-язвенных изменений пищеварительной системы, которые могут стать источником кровотечения.

Ключевые слова: осложнения; пищеварительная система; кровотечения; эрозивный эзофагит; эрозии; язвы; *H.pylori*; факторы риска; антитромботическая терапия; аспирин; варфарин; клопидогрел; дабигатран; ривароксабан; низкомолекулярный гепарин

Use of antithrombotic aids (ATA) significantly impact the prevention of life-threatening cardiovascular complications. ATA applications, however, are associated with a wide range of adverse digestive system responses. Due to, continuously growing clinical use of ATA this problem has become a current challenge of contemporary medicine.

Purpose of the study was to evaluate the patterns of digestive system damage in patients receiving ATA.

Materials and Methods. 672 patients were examined, 91.0% males, 46.7 ± 17.4 years of age, who had digestive system changes that occurred due to ATA intake. 71 patients were admitted for treatment after gastrointestinal (GI) bleeding; other patients were hospitalized because of disorders of the digestive system or erosive and ulcerous changes of the digestive system detected by endoscopy. The following parameters were evaluated: GI bleeding sources, character of complaints, the endoscopic patterns due to intake of different ATAs (low doses of aspirin, warfarin, clopidogrel, dabigatran, rivaroxaban, low-molecular heparin, combined therapy), and of risk factors for GI complications.

Адресс для корреспонденции:

Елена Мороз
E-mail: evmoroz777@rambler.ru

Correspondence to:

Elena V. Moroz
E-mail: evmoroz777@rambler.ru

Results. The sources of GI bleeding ($n=71$) included gastric ulcers and/or erosions (39.4%), duodenum ulcers and/or erosions (21.1%), colon ulcers and/or erosions (28.2%), unknown (11.3%). The majority of 672 patients noticed various complaints: sensation of heaviness in epigastrium (62.8%), gastralgia (46.7%), burning sensation (34.3%). Endoscopy found erosive esophagitis (13.2%), ulcers in stomach and/or duodenum (11.6%), multiple (≥ 10) erosions of stomach or duodenum (17.1%), sporadic erosions of stomach or duodenum (24.4%). In 32.3% cases no erosive or ulcerous alterations were found. *H. pylori* was identified in 57.9% of patients. There was no significant difference in character of alterations in the upper digestive system between patients who received different ATA treatment, except of frequent erosive esophagitis in those patients who received dabigatran (16.8%). The elderly age (≥ 65 years), ulcer history, concomitant intake of NSAIDs, *H. pylori* presence, and smoking habit were associated with a higher occurrence of pathological alterations of digestive system. Presence of gastralgia did not correlate with the development of erosive and ulcerous alterations.

Conclusion. In majority of patients who received ATA, the commonly observed erosive and ulcerous alterations in the digestive system might become a source of bleeding.

Keywords: complications; digestive system; bleeding; erosive esophagitis; erosions; ulcers; *H. pylori*; risk factors; antithrombotic therapy; aspirin; warfarin; clopidogrel; dabigatran; rivaroxaban; low-molecular heparin

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-15-26

Введение

Предупреждение сосудистых тромбозов — важнейший элемент лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), а также травмами и болезнями суставов и позвоночника, перенесших хирургическое вмешательство. В качестве антитромботических средств (АТС) используется широкий спектр препаратов с различным механизмом действия: ингибитор синтеза тромбосана А2 (низкие дозы аспирина), антагонист витамина К (варфарин), ингибитор аденозиновых рецепторов P2Y12 (клопидогрел), антагонист тромбина (дабигатран), ингибиторы фактора X (ривароксабан и апиксабан), а также низкомолекулярные гепарины (НМГ). АТС обеспечивают значительное снижение риска угрожающих жизни кардиоваскулярных катастроф. Однако их применение может сопровождаться развитием серьезных нежелательных реакций, среди которых важнейшее место занимают осложнения со стороны пищеварительной системы [1–3].

Не менее трети больных, регулярно получающих АТС, предъявляют жалобы на развитие диспепсических явлений; при проведении эндоскопического исследования у 40% выявляются геморрагии и/или эрозии слизистой верхних отделов пищеварительной системы, у 5–10% язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Наиболее опасным ЖК-осложнением, связанным с приемом АТС, является кровотечение, которое может возникать у 0,5–1,0% больных [4, 5].

Значительную частоту опасных нежелательных реакций при использовании АТС показывает, в частности, масштабное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) RE-LY, где сравнивалась эффективность и безопасность варфарина ($n=6022$), дабигатрана 220 мг/сутки ($n=6015$) и дабигатрана 300 мг/сутки ($n=6076$) у больных с фибрилляцией предсердий. Число «больших» ЖК-кровотечений (при которых отмечалось снижение уровня гемоглобина как

Introduction

Prevention of vascular thrombosis is a most important element of treatment of patients with cardiovascular (CV) diseases, and with joints and spine traumas and diseases who suffered an operative intervention. As antithrombotic aids (ATA), a wide range of drugs having different mechanisms of action are used: A2 thromboxane synthesis inhibitor (low doses of aspirin), antagonist vitamin K antagonist K (warfarin), inhibitor adenosine receptors P2Y12 adenosine receptor inhibitor (clopidogrel), thrombin antagonist (dabigatran), X factor inhibitors (rivaroxaban and apixaban), and low-molecular heparins (LMH) as well. ATA provide a considerable reduction of the risk of life-threatening cardiovascular disasters. However, their usage may be accompanied with development of serious adverse responses, among which the most important are digestive system complications [1–3].

Not less than a third of patients who regularly received ATA complain about development of dyspeptic disorders; endoscopy reveal hemorrhages and/or erosions of the upper digestive system's mucous membranes in 40%, stomach and/or duodenum ulcers — in 5–10%. The most dangerous GI complication related to ATA intake is bleeding, which might take place in 0.5–1.0% of patients [4, 5].

Considerable prevalence of dangerous adverse responses during ATA use has been shown, in particular, a large-scale randomized controlled study (RCS) RE-LY, where the efficacy and safety of warfarin ($n=6022$), dabigatran 220 mg/day ($n=6015$), and dabigatran 300 mg/day ($n=6076$) were compared in atrial fibrillation patients. The number of 'major' GI bleeding (when hemoglobin decrease by at least 2 g/dl was observed or transfusion of at least standard doses of erythrocyte mass was required) at the background of intake of those drugs amounted to 1.25%, 1.36%, and 1.85% [6].

ATA usage is continuously growing in Russia. In 2016, in Russia 7.6 million of ischemic heart disease patients were registered, acute myocardial infarction being

минимум на 2 г/дл и/или требовалось переливание как минимум двух стандартных доз эритроцитарной массы) на фоне приема этих препаратов составило 1,25%, 1,36% и 1,85% [6].

Использование АТС в России неуклонно растет. На 2016 г. в России зарегистрировано 7,6 млн больных с ишемической болезнью сердца, из которых у 159 тыс. был диагностирован острый инфаркт миокарда. За 2015 г. 297,5 тыс. жителей России перенесли переломы позвоночника и костей туловища, более 1,5 млн. — костей верхних конечностей, более 1 млн. — костей нижних конечностей [7]. Ежегодно проводится около 140 тыс. операций эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [8]. Очевидно, что существенная часть этих пациентов регулярно получает АТС. Широкое применение АТС и реальная угроза жизни и здоровью больных, связанная с риском развития ЖК-осложнений, делает проблему их эффективного лечения и профилактики серьезной и актуальной.

Цель исследования — изучить характер повреждения пищеварительной системы у больных, принимавших АТС.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 672 больных, находившихся на стационарном лечении в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко с 2013 по 2017 гг. (пять лет). Критериями отбора пациентов для анализа было наличие признаков изменения пищеварительной системы и зафиксированный в медицинской документации факт приема тех или иных АТС на момент развития этих осложнений. Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1. Как видно, преобладали лица мужского пола среднего возраста, исходно страдавшие сердечно-сосудистыми или ортопедическими заболеваниями, которые стали причиной назначения АТС. Большая часть пациентов (43,8%) принимала низкие дозы аспирина. Часто использовались дабигатран или ривароксабан (31,4%), которые применяются для профилактики тромботических осложнений после ортопедических операций по поводу остеоартроза крупных суставов. Реже встречались больные, которым был назначен варфарин (7,1%), клопидогрел (3,9%), ЛМН (4,8%) или комбинированная терапия АТС (9,1%).

Критериями исключения из исследования было наличие тяжелого состояния гепатобилиарной системы, сопровождающейся развитием варикозного расширения вен пищевода, а также онкологических заболеваний пищеварительной системы.

Важно отметить, что многие больные, получавшие АТС, имели серьезные факторы риска развития ЖК-осложнений: язвенный анамнез (более 12%), прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые широко назначаются после ортопедических операций (каждый третий больной), а также курение. Более 2% пациентов в анамнезе имели «большое» ЖК-кровотечение, потребовавшее госпитализации, эндоскопической или хирургической остановки, и/или переливания крови.

У всех больных оценивали наличие симптомов, свидетельствующих о поражении пищеварительной си-

diagnosed in 159 thousand of them. During 2015, 297.5 thousand of Russian residents suffered fractures of spine and body bones, more than 1.5 million — bones of upper extremities, more than 1 million — bones of lower extremities [7]. Every year, about 140 thousand knee and hip replacement operations are performed [8]. A considerable part of those patients receives obviously ATA on a regular basis. Wide usage of ATA and a real threat to the patient life and health related to the risk of developing GI complications makes the problem of their efficient treatment and prophylaxis serious and relevant.

Purpose to study the nature of digestive system damage in patients who used ATA.

Materials and Methods

The study group included 672 patients who were inpatients in N.N. Burdenko Central Military Clinical Hospital during the period of 2013 to 2017 (five years). The criteria for selection of patients for analysis were presence of signs of digestive system changes and the fact of intake of some ATA or other at the time of development of these complications, which was recoded in medical documents. The study group characterization is given in table 1. As one can see, the vast majority were middle-aged males who initially suffered from cardiovascular or orthopedic diseases that became the reason for ATA prescription. Most such patients (43.8%) took low doses of aspirin. Dabigatran or rivaroxaban (31.4%), which are used for prophylaxis of thrombotic complications after orthopedic surgeries for osteoarthritis of large joints, were frequently taken. Patients to whom warfarin (7.1%), clopidogrel (3.9%), LMH (4.8%), or combined ATA therapy (9.1%) were prescribed were encountered less frequently.

The criteria for exclusion from the study included a severe condition of the hepatobiliary system accompanied with development of varicose veins of esophagus and oncological disease of the digestive system.

It is important to note that many patients who received ATA had serious risk factors for the development of GI complications: ulcer history (more than 12%), intake of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are widely prescribed after orthopedic surgeries (every third patient), and smoking. Over 2% of patients experienced a 'major' GI bleeding in their anamnesis, which required hospitalization, endoscopic or surgical hemostasis, and/or blood transfusion.

In all patients, presence of symptoms evidencing digestive system damage was evaluated: epigastric pain, dyspeptic events, signs of gastroesophageal reflux disease (GERD), burning sensation, belching, and bowel functional disorders. All patients were subjected to an endoscopic examination of the upper digestive system (esophagogastroduodenoscopy, EGD) to evaluate the nature of esophagus, stomach, and duodenum damage. Presence of signs of bleeding (Forrest 2 and 3), ulcers (wall defect to the visible depth ≥ 5 mm), and erosions (superficial defect of the mucous membrane) was also taken into account. Based on indications, patients underwent endoscopic examination of colon (colonoscopy, CS).

All patients were tested for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection with the help of a histological analysis of the gastric mucous membrane or assay of DNA in stool by the polymerase chain reaction. Development of anemia (hemo-

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациентов исследуемой группы (n=672).
Table 1. Demographic and Clinical Parameters of the Study Group Patients (n=672).

Indices	Values of indices	
	Absolute	%
Sex (F : M)	61 : 611	9.0 : 91.0
Age, years	46.7 ± 17.4	
Subjects ≥65 years of age	40	5.9
Diseases for which ATA were prescribed		
IHD, angina pectoris	215	32.0
Heart beat disorders	156	23.2
Osteoarthritis of large joints	166	24.7
Traumas	81	12.0
Other	54	8.0
Ulcer history	81	12.1
GIT bleeding in anamnesis	14	2.1
Smoking	458	68.2
ATA		
LDA	294	43.8
Warfarin	48	7.1
Clopidogrel	26	3.9
Dabigatran	92	13.7
Rivaroxaban	119	17.7
LMH	32	4.8
Combined*	61	9.1
NSAIDS intake	224	33.3
PPI intake	182	27.0

Note. For Fig. 1, 4: LDA – low doses of aspirin; LMH – low-molecular heparin; * – combined therapy: LDA + clopidogrel, LDA + dabigatran, rivaroxaban or LMH.

Примечание. Indices – показатели; Values of – значение; Absolute – абсолютное; Sex (F : M) – пол (Ж : М); Age, years – средний возраст, лет; Subjects – лица; Diseases for which ATA were prescribed – заболевания, по поводу которых назначались АТС; IHD, angina pectoris – ИБС, стенокардия; Heart beat disorders – нарушения сердечного ритма; Osteoarthritis of large joints – остеоартрит крупных суставов; Traumas – травмы; Other – другие; Ulcer history – язвенный анамнез; GI bleeding in anamnesis – ЖК-кровотечение в анамнезе; Smoking – курение; Для рис. 1, 4: LDA – низкие дозы аспирина; Warfarin – варфарин; Clopidogrel – клопидогрел; Dabigatran – дабигатран; Rivaroxaban – ривароксабан; LMH – низкомолекулярный гепарин; Combined* – комбинированная терапия: LDA + клопидогрел, LDA + дабигатран, ривароксабан или LMH. NSAIDS intake – прием НПВП; PPI – ИПП.

стемы: боли в эпигастрии, диспепсические явления, признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), изжога, отрыжка, а также нарушения работы кишечника. Все пациенты проходили эндоскопическое обследование верхних отделов пищеварительной системы (эзофагогастродуоденоскопия, ЭГДС) для оценки изучения характера повреждения пищевода, желудка и ДПК. При этом учитывали наличие признаков кровотечения (Форрест 2 и 3), язв (дефект стенки с видимой глубиной ≥5 мм) и эрозий (поверхностный дефект слизистой). По показаниям больным проводили эндоскопическое исследование толстой кишки (колоноскопия, КС).

Все больные проходили тестирование на наличие инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с помощью гистологического анализа слизистой желудка или исследования ДНК в кале методом полимеразной цепной реакции. Оценивали также развитие анемии (уровень гемоглобина <110 г/л), которая носила железодефицитный характер и могла быть связана с заболеваниями пищеварительной системы (железодефицитная анемия, ЖДА).

Провели анализ влияния факторов риска – пожилого возраста, наличия язвенного анамнеза, сопутствующего приема НПВП, курения и инфекции *H. pylori* на развитие ЖК-кровотечений и язв/множественных эрозий слизистой пищеварительной системы.

Полученные в ходе обследования больных данные вносили в специальную анонимную исследовательскую карту, а затем в компьютерную базу данных (программа Microsoft Excel 2011). Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы SPSS 17.0. Средние значения количественных значений в настоя-

globin <110 г/л), which was iron deficiency anemia and could be related to digestive system diseases (iron deficiency anemia, IDA), was evaluated too.

The influence of risk factors – elderly age, ulcer history, concomitant intake of NSAIDS, smoking, and *H. pylori* infection – on the development of GI bleeding and ulcers/multiple erosions of the digestive system's mucous membranes was analyzed.

The data obtained in the course of patients' examination, were recorded in a special anonymous research chart and later entered into a computer database (Microsoft Excel 2011). The results were statistically processed with the help of SPSS 17.0 software. The means of quantitative values in this paper are shown as $M \pm \delta$. Reliability of the quantitative parameters' difference was determined using the Student's *t*-test, distribution of rank variables using the Fischer's Exact Test.

Results and Discussion

Out of the patients examined, 71 (10.6%) were admitted for treatment after an occurred GI bleeding supported by endoscopic examination, after an appropriate endoscopic and medicinal hemostasis. At that, in 43 cases the sources of bleeding were ulcers or erosions of stomach or duodenum, in 20 cases – colon erosions and ulcers, and in 8 cases the source of bleeding remained unclear. Most frequently, the source of bleeding from an ulcer and/or or multiple erosions was located in stomach (fig. 1). Duodenum mucous mem-

щей статье представлены в виде $M \pm \delta$. Достоверность отличия количественных параметров определяли с помощью *T*-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных с использованием точного теста Фишера.

Результаты и обсуждение

Из обследованных больных, 71 (10,6%) — поступил для лечения после состоявшегося ЖК-кровотечения, подтвержденного эндоскопическим обследованием, после соответствующего эндоскопического и медикаментозного гемостаза. При этом в 43-х случаях источником кровотечения были язвы или эрозии желудка или ДПК, в 20-и — эрозии и язвы толстой кишки, а в 8-и случаях источник кровотечения остался невыясненным. Наиболее часто источник кровотечения из язвы и/или множественных эрозий локализовался в желудке (рис. 1). Повреждения слизистой ДПК были источником кровотечения почти в 2 раза реже. По классификации Форрест, из 53-х случаев кровотечения из верхних отделов пищеварительной системы, 9 (17,0%) относились к Форрест I, 13 (24,5%) к Форрест II, 31 (58,5%) — к Форрест III.

Практически все случаи кровотечений из нижних отделов пищеварительной системы были связаны с наличием колита — либо не диагностированного ранее язвенного колита, либо связанного с перенесенной кишечной инфекцией.

В 8-и случаях, когда источник кровотечения остался невыясненным, у пациентов отмечался один или несколько эпизодов мелены или стула черного цвета, с последующим снижением уровня гемоглобина. При этом эндоскопическое обследование — ЭГДС и КС, не позволило выявить источник кровопотери.

Большинство больных предъявляли жалобы, связанные с заболеваниями пищеварительной системы: на проявления ГЭРБ (изжога, отрыжка), на гастралгии и диспепсические явления (тошнота, чувство тяжести в эпигастрии), на нарушения функции кишечника (метеоризм, диарея, запоры). Характер и частоту основных жалоб пациентов представили на рис. 2.

Наиболее частыми симптомами были чувство тяжести в эпигастрии (62,8%), гастралгии (46,7%) и изжога (34,3%). Кроме этих симптомов, часть больных имели такие симптомы, связанные с ГЭРБ, как дисфагия (6,4%) и боли за грудиной (5,2%). В последнем случае требовалась тщательная дифференциальная диагностика с болями кар-

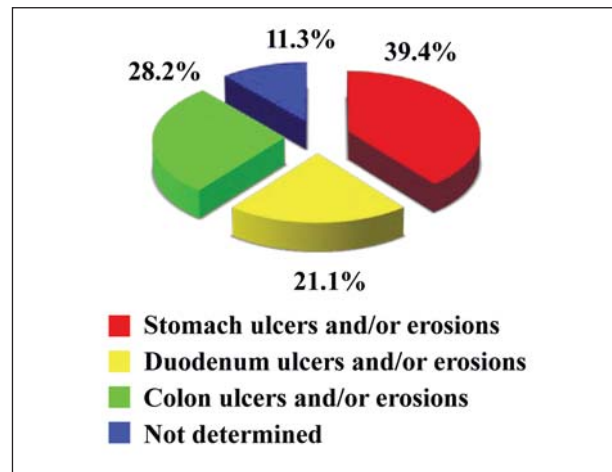


Рис. 1. Источники ЖК-кровотечений, возникших на фоне приема АТС ($n=71$).

Fig. 1. Sources of GI Bleeding Developed at the Background of ATA ($n=71$).

Примечание. Stomach — желудка; ulcers and/or erosions — язвы и/или эрозии; Duodenum — ДПК; Colon — толстой кишки; Not determined — не установлен.

brane damages were the source of bleeding almost twice less often. According to the Forrest classification, out of 53 cases of bleeding from the upper digestive system, 9 (17.0%) were Forrest I, 13 (24.5%) were Forrest II, and 31 (58.5%) were Forrest III.

Almost all cases of bleeding from the lower digestive system were related to colitis — either ulcerous colitis not diagnosed earlier, or colitis due to an intestinal infection experienced.

In the 8 cases when the source of bleeding remained unclear, one or more episodes of melena or black stool followed by decreased hemoglobin were observed in patients, though an endoscopic examination — EGD and CS — failed to establish the source of blood loss.

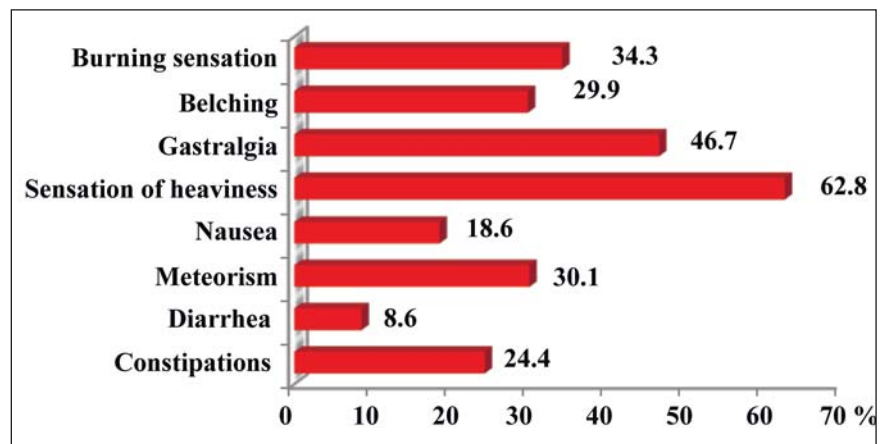


Рис. 2. Основные жалобы со стороны ЖКТ пациентов, получавших АТС.

Fig. 2. Main GIT Complaints of Patients Who Took ATA.

Примечание. Burning sensation — изжога; Belching — отрыжка; Gastralgia — гастралгия; Sensation of heaviness — чувство тяжести; Nausea — тошнота; Meteorism — метеоризм; Diarrhea — диарея; Constipations — запор.

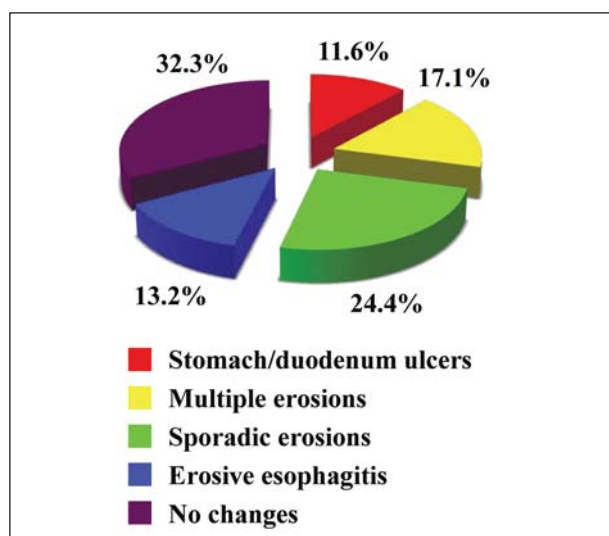


Рис. 3. Частота эрозивно-язвенных изменений пищевода, желудка и/или ДПК на фоне приема АТС.

Fig. 3. Prevalence of Erosive and Ulcerous Changes of Esophagus, Stomach and/or Duodenum at the Background of ATA.

Примечание. Stomach/duodenum ulcers – язвы желудка/ДПК; Для рис. 3, 4: Multiple erosions – множественные эрозии; Sporadic – единичные; Erosive esophagitis – эрозивный эзофагит. No changes – без изменений.

диального происхождения: проведение ЭКГ, холтеровского мониторирования, оценки эффекта пробного лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП) и др.

На рис. 3 представили результаты эндоскопического обследования верхних отделов пищеварительной системы. Подавляющее большинство больных имели те или иные эрозивно-язвенные изменения. Лишь у менее трети больных (32,3%) не выявили повреждение слизистой пищевода, желудка или ДПК. Из общего числа язв ($n=78$), большинство локализовались в желудке (44 случая, 56,4%). У 23-х пациентов выявили язвы ДПК (29,5%), а у 11-и (14,1%) сочетание язвы желудка и ДПК. *H. pylori* выявили у 389-и больных (57,9%).

У больных, перенесших ЖК-кровотечение, средний концентрация гемоглобина была достоверно ниже, в сравнении с пациентами, не имевшими данного осложнения: $112,4 \pm 21,6$ и $123,6 \pm 16,1$ г/л ($p=0,027$). Аналогично, уровень гемоглобина был достоверно ниже у пациентов, у которых имелись язвы и множественные эрозии желудка и ДПК, в сравнении с пациентами, у которых были лишь единичные эрозии или отсутствовали эрозивно-язвенные изменения слизистой: $118,4 \pm 18,7$ и $127,3 \pm 14,8$ г/л ($p=0,018$).

Сопоставили частоту изменений слизистой верхних отделов пищеварительной системы в зависимости от характера антитромботической терапии. На рис. 4 представили частоту эрозивного эзофагита, язв желудка и/или ДПК, множественных или единичных эрозий желудка/ДПК у больных, получавших различные АТС. Наибольшая частота

Most patients had complaints related to digestive system diseases: GERD manifestations (burning sensation, belching), gastralgia, and dyspeptic events (nausea, sensation of heaviness in epigastrium), bowel functional disorders (meteorism, diarrhea, constipations). The nature and frequency of the main complaints of patients are presented on fig. 2.

The most frequent symptoms were sensation of heaviness in epigastrium (62.8%), gastralgia (46.7%), and burning sensation (34.3%). In addition to these symptoms, some patients had such GERD-related symptoms as дисфагия (6.4%) and retrosternal pain (5.2%). In the latter case, a thorough differential diagnostics with pain of cardiac origin was necessary: ECG, Holter monitoring, assessment of the effect of presumptive treatment with proton pump inhibitors (PPI), etc.

Fig. 3 shows results of the endoscopic examination of the upper digestive system. The vast majority of patients had some erosive and ulcerous changes or other. No damage of the mucous membrane of esophagus, stomach, or duodenum was established in less than one third of patients (32.3%) only. Out of the total number of ulcers ($n=78$), most were located in stomach (44 cases, 56.4%). In 23 patients (29.5%), duodenum ulcers were found and in 11 (14.1%) – a combination of a stomach ulcer and duodenum ulcer. *H. pylori* was identified in 389 patients (57.9%).

In patients who experienced a GI bleeding, mean hemoglobin was reliably lower compared to patients who did not have that complication: 112.4 ± 21.6 and 123.6 ± 16.1 g/l ($P=0.027$). Similarly, hemoglobin was reliably lower in patients who had ulcers and multiple erosions of stomach and duodenum compared to patients who had only sporadic erosions or had no erosive and ulcerous changes of mucous membranes: 118.4 ± 18.7 and 127.3 ± 14.8 g/l ($P=0.018$). The prevalence of changes in mucous membranes of the upper digestive system depending on the nature of antithrombotic therapy was compared. Fig. 4 shows prevalence of erosive esophagitis, stomach and/or duodenum ulcers, multiple or sporadic erosions of stomach/duodenum in patients who received different ATA. The greatest prevalence of erosive esophagitis was noted in persons who received dabigatran (in particular, more versus those who received rivaroxaban and LMH, $P<0.05$). No significant difference in the frequency of ulcer development during use of different ATA was found except for a low prevalence of such pathological changes at the background of clopidogrel. However, a small amount of observations does not allow assessing the significance of this fact.

The influence of a number of risk factors on the development of GI bleeding, ulcers and multiple erosions of stomach and/or duodenum was analyzed. Comparison of the incidence of digestive system damage depending on presence or absence of such factors is given in table 2.

эрозивного эзофагита была отмечена у лиц, принимавших дабигатран (в частности, больше в сравнении с получавшими ривароксабан и НМГ, $p < 0.05$). Существенного отличия в частоте развития язв при использовании разных АТС не выявили, за исключением низкой частоты этих патологических изменений на фоне приема клопидогрела. Однако небольшое число наблюдений не позволяет оценить значимость данного факта.

Анализировали влияние ряда факторов риска на развитие ЖК-кровотечения, язв и множественных эрозий желудка и/или ДПК. Сравнение частоты повреждения пищеварительной системы в зависимости от наличия или отсутствия данных факторов представили в таблице 2.

Пожилой возраст, язвенный анамнез, сопутствующий прием НПВП и инфекция *H. pylori* ассоциировались с достоверно большей частотой ЖК-кровотечения. Мужской пол, пожилой возраст, язвенный анамнез, курение, НПВП и *H. pylori* повышали риск развития язв и множественных эрозий желудка и ДПК. Наличие гастралгии не ассоциировалось с риском развития ЖК-кровотечения и эрозивно-язвенных изменений у лиц, получающих АТС.

Полученные данные подтверждают представление о существенной клинической и социальной значимости проблемы осложнений, связанных с использованием АТС. Более четверти обследованных больных имели жизнеугрожающие осложнения — ЖК-кровотечение, язвы и множественные эрозии желудка и/или ДПК. У лиц, перенесших ЖК-кровотечение или имевших эрозивно-язвенные изменения без явных признаков кровотечения, развивалась железодефицитная анемия, которая неблагоприятно влияет на функцию органов и систем человеческого организма. Ситуация осложняется тем, что у многих пациентов, принимавших АТС, имеются также серьезные факторы риска, такие как пожилой возраст, язвенный анамнез (в т. ч. осложненные язвы), сопутствующий прием НПВП и инфекция *H. pylori*. Среди обследованных больных лишь 27,1% на момент развития осложнения получали эффективную профилактику ЖК-кровотечений.

Большинство случаев ЖК-кровотечений в настоящем исследовании были связаны с патологическими изменениями верхних отделов пищеварительной системы. У части больных — 11,3%, источ-

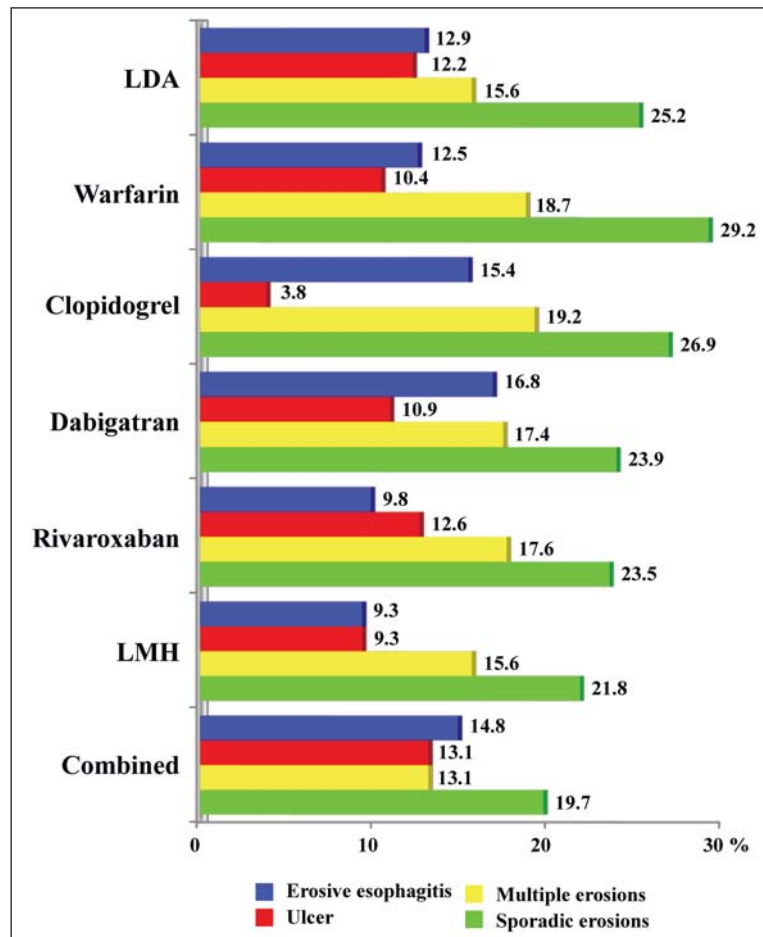


Рис. 4. Эрозивно-язвенные изменения желудка и/или ДПК на фоне приема различных АТС.

Fig. 4. Erosive and Ulcerous Changes of Stomach and/or Duodenum at the Background of Different ATA.

An elderly age, ulcer history, concomitant intake of NSAIDs, and *H. pylori* infection were associated with a reliably higher incidence of GI bleeding. The male sex, elderly age, ulcer history, smoking, NSAIDs, and *H. pylori* increased the risk of development of ulcers and multiple erosions of stomach and duodenum. Gastralgia was not associated with the risk of development of a GI bleeding or erosive and ulcerous changes in subjects who received ATA.

The data obtained support the idea of a considerable clinical and social problem of complications related to use of ATA. More than a fourth of patients examined had life-threatening complications: GI bleeding, ulcers and multiple erosions of stomach and/or duodenum. Subjects who had experienced a GI bleeding or had serious erosive and ulcerous changes without obvious bleeding signs developed iron deficiency anemia that affects adversely the function of human organs and systems. The situation is aggravated by the fact that many patients who took ATA had also such serious risk factors as elderly age, ulcer history (including complicated ulcers), con-

Таблица 2. Влияние факторов риска на развитие ЖК-кровотечений из желудка и/или ДПК и серьезной эндоскопической патологии (язвы или множественные эрозии желудка/ДПК).**Table 2. Influence of risk factor on the development of GI bleeding from stomach and/or duodenum and serious endoscopic pathology (ulcers or multiple erosions of stomach/duodenum).**

Risk Factor	GI Bleeding (n=43)		Ulcers and Multiple Erosions (n=193)	
	Prevalence, %	P	Prevalence, %	P
Sex	Female	6.6	19.7	<0.001
	Male	6.3		
Age	≥65 years	12.5	37.5	<0.001
	<65 years	6.0		
Ulcer history	Yes	9.9	35.8	<0.001
	No	5.9		
Smoking	Yes	6.9	30.8	0.038
	No	5.1		
NSAIDS	Took	8.5	34.8	<0.001
	Did not take	5.4		
<i>H. pylori</i>	Present	7.9	34.4	<0.001
	Absent	4.2		
Gastralgia	Present	6.1	27.4	0.104
	Absent	6.7		

Примечание. Risk Factor – фактор риска; GI Bleeding – ЖК-кровотечение; Ulcers and Multiple Erosions – язвы и множественные эрозии; Prevalence – частота; Sex – пол; Female – женский; Male – мужской; Age – возраст; years – лет; Ulcer history – язвенный анамнез; Yes – да; No – нет; Smoking – курение; NSAIDS – НПВП; Took – принимали; Did not take – не принимали; Present – есть; Absent – отсутствует; Gastralgia – гастралгия.

ник кровотечения не был установлен. Эти данные в целом соответствуют литературным. Так, в цитированном выше РКИ RE-LY, среди всех ЖК-кровотечений, развившихся на фоне приема варфарина, 75% имели источником повреждение верхних, и лишь 25% – нижних отделов пищеварительной системы. На фоне дабигатрана соотношение источников кровотечения было несколько иным: 53% располагались в верхних, и 47% в нижних отделах пищеварительной системы [6].

В работе К. Thomopoulos и соавт., представившей ретроспективный анализ 111 случаев ЖК-кровотечений на фоне приема варфарина, наиболее частым источником кровопотери оказались язвы и эрозии желудка и ДПК – соответственно, 47,0% и 10,8%, а в 29,7% случаев источник кровотечения не был установлен [9].

Аналогичные данные были показаны Т. Rubin и соавт., которые исследовали источники ЖК-кровотечения у 98-и больных, получавших варфарин. Ими оказались язвы желудка и/или ДПК – 17,0%, эрозии желудка – 18,2%, эрозии ДПК – 9,1%, эзофагит – 11,4%, ангиодисплазия – 10,2%, синдром Меллори-Вейса – 9,4% и варикозно расширенные вены пищевода – у 2,3%. У 21,6% пациентов источник ЖК-кровотечения не был определен [10].

В отношении «неизвестных» источников кровотечения (в настоящей работе их было 11,3%), можно высказать следующие соображения. Во-первых, это может быть повреждение тонкой кишки, которое нельзя выявить при ЭГДС и КС. Для диагностики поражения тощей и подвздошной кишки следует использовать специальные эндоскопические методы – в частности, видеокапсульную эндоскопию. Но эта методика, к сожалению, в силу ряда причин не была доступна в настоящем

comitant NSAIDS, and *H. pylori* infection. Among the patients examined, only 27.1% received an effective prophylaxis for GI bleeding at the time of complication development.

In this study, most cases of GI bleeding were related to pathological changes in the upper digestive system. In a fraction of patients – 11.3%, the source of bleeding was not identified. In general, these data correspond to literature. In the afore-mentioned RE-LY RCS, among all GI bleedings that developed at the background of warfarin, in 75% the source was the damage of the upper digestive system and only in 25% – the lower digestive system damage. At the background of dabigatran, the correlation between bleeding sources was somewhat different: 53% sources were located in the upper and 47% – in the lower digestive system [6].

In the paper of K. Thomopoulos et al., which is a retrospective analysis of 111 cases of GI bleeding at the background of warfarin, the most frequent source of blood loss was ulcers and erosions of stomach and duodenum – 47.0% and 10.8%, respectively, and in 29.7% of cases the source of bleeding was not identified [9].

Similar data were shown by T. Rubin et al., who studied sources of GI bleeding in 98 patients who received warfarin. They were ulcers of stomach and/or duodenum – 17.0%, stomach erosions – 18.2%, duodenum erosions – 9.1%, esophagitis – 11.4%, angiodysplasia – 10.2%, Mallory-Weiss syndrome – 9.4%, and varicose veins of esophagus – 2.3%. In 21.6% of patients, the source of GI bleeding was not determined [10].

As regards ‘unknown’ sources of bleeding (there were 11.3% of them in this paper), the following considerations can be said. Firstly, it might be a small

исследовании. С другой стороны, кровопотеря может быть связана с ультраструктурным повреждением слизистой пищеварительной системы с формированием «микроэрозий» и диapedезным кровоизлиянием низкой интенсивности. В этом случае конкретный источник кровотечения после его остановки с помощью терапевтических средств будет недоступен для выявления.

Провели анализ субъективных жалоб, которые испытывают пациенты, получающие АТС. Как было отмечено выше, примерно половина больных с лекарственным повреждением пищеварительной системы испытывает гастралгии и диспепсические явления. Однако четко связать эти жалобы с приемом АТС не представляется возможным, поскольку четкой корреляции между субъективными жалобами, развитием эрозивно-язвенных изменений и ЖК-кровотечения нет. Кроме этого, большинство пациентов имели дополнительные факторы, негативно влияющие на состояние пищеварительной системы и способные вызывать неприятные ощущения. Так, треть больных принимали НПВП, а более половины были инфицированы *H. pylori*. Приходится признать, что при диагностике серьезных нежелательных реакций, связанных с АТС, нельзя ориентироваться только на субъективные ощущения больного. Лишь эндоскопическое обследование и лабораторные тесты (такие, как снижение гемоглобина или анализ кала на скрытую кровь) позволяют вовремя диагностировать повреждение слизистой оболочки.

Анализ частоты и характера эндоскопических изменений верхних отделов ЖКТ, которые выявляются на фоне приема АТС, показал, что в подавляющем большинстве случаев у больных выявлялись единичные или множественные эрозии, или язвы желудка. По сути, эндоскопическая картина на фоне приема АТС близка тем изменениям, которые наблюдаются на фоне приема НПВП («НПВП-гастропатия») или антиостеопоретических препаратов (бисфосфанаты) [11, 12].

Достаточно часто наблюдали эрозивный эзофагит (13,2%), что свидетельствует о способности АТС оказывать негативное влияние и на слизистую пищевода. Хорошо известно, что ряд АТС — такие как НДА и дабигатран, могут вызывать повреждение слизистой и существенно повышать риск развития осложненных форм ГЭРБ. При этом более трети больных испытывали типичные для этой патологии жалобы — изжогу и отрыжку. С другой стороны, на высокую частоту ГЭРБ у обследованных пациентов могли влиять такие факторы риска, как прием НПВП и курение.

Не выявили существенного отличия в частоте и характере эндоскопических изменений при использовании различных АТС, за исключением более высокой частоты эрозивного эзофагита при использовании дабигатрана. Способность вызывать серьезное поражение пищевода характерна для этого препарата. Дабигатран этексилат является «пролекарством»,

bowel damage that cannot be detected by EGD and CS. For diagnostics of jejunum and ileum damage, special endoscopic methods should be used, in particular, video capsule endoscopy. Unfortunately, for a number of reasons, that method was not available in the present study. On the other hand, blood loss could be related to an ultrastructural damage of the digestive system's mucous membrane involving formation of 'micro-erosions' and diapedetic hemorrhage of low intensity. In such case, the specific source of bleeding, after its therapeutic hemostasis, will be inaccessible for finding.

Analysis of subjective complaints experienced by patients who receive ATA has been undertaken. As mentioned above, approximately half of patients with drug-induced damage of their digestive system suffer from gastralgia and dyspeptic events. However, it does not seem possible to establish clearly a link between such complaints and ATA administration because there is no clear-cut correlation between subjective complaints, development of erosive and ulcerous changes and GI bleeding. Besides, most patients had additional factors that adversely affect the digestive system condition and can cause unpleasant sensations. For instance, a third of patients received NSAIDS, while more than a half were infected with *H. pylori*. One has to admit that in diagnosing serious adverse responses related to ATA, one should not be guided only by patient's subjective sensations. Only endoscopic examination and laboratory tests (such as hemoglobin decrease or stool test for hidden blood) allow diagnosing mucous membrane damage timely.

Analysis of prevalence and nature of endoscopic changes in the upper GIT, which are found at the background of ATA administration, has shown that in the vast majority of cases, patients were found to have sporadic or multiple erosions or ulcers of stomach. Essentially, the endoscopic pattern at the background of ATA administration is close to the changes observed at the background of administration of NSAIDS ('NSAIDS gastropathy) or anti-osteoporetic drugs (bisphosphonates) [11, 12].

Erosive esophagitis was observed quite frequently (13.2%), which evidences ATA ability to render an adverse influence on esophagus mucous membrane. It is well known that a number of ATA, such as LDA and dabigatran, can cause mucous membrane damage and significantly increase the risk of development of complicated types of GERD. More than a third of patients experienced complaints typical for this pathology: burning sensation and belching. On the other hand, such risk factors as NSAIDS intake and smoking could affect high incidence of GERD in the patients examined.

No significant difference was found in the prevalence or nature of endoscopic changes during use of different ATA, except for a higher prevalent of erosive esophagitis when dabigatran was used.

активация которого происходит под влиянием протеолитических ферментов кишечного содержимого. У него низкая биодоступность (6,5%), что создает предпосылки для поддержания высокой концентрации дабигатрана в кишечном содержимом. В случае дуодено-гастрального и гастроэзофагеального рефлюкса, что часто наблюдается при ГЭРБ, дабигатран может оказывать контактное повреждающее действие на слизистую пищевода. Имеются описания случаев развития множественных эрозий, язв или десквамации слизистой пищевода, возникших на фоне приема данного АТС [13–17]. Статистические данные по этой патологии проведены в работе Y. Toya и соавт., которые оценили результаты ЭГДС у 91-го больного, получавшего дабигатран, и выявили эзофагит у 19-и из них (20,9%). Эзофагит был представлен линейными участками десквамации эпителия, захватывающими нижнюю и среднюю треть пищевода. У 68,4% пациентов эрозивный эзофагит сопровождался выраженной изжогой и дисфагией [18].

Необходимо отметить, что частота язв и множественных эрозий желудка и/или ДПК у пациентов, получавших НДА и дабигатран, которые могут оказывать прямое повреждающее действие на слизистую, практически не отличалась от частоты аналогичной патологии у лиц, получавших клопидогрел, варфарин, ривароксабан и НМГ, которые прямого повреждающего действия не оказывают. Вероятно, это свидетельствует о том, что развитие лекарственных осложнений желудка на фоне приема АТС обусловлено их системным действием на коагуляцию, и определяется нарушением формирования тромба при повреждении слизистой, связанном с другими факторами — НПВП или *H. pylori*.

Была показана роль факторов риска в развитии ЖК-кровотечения и эрозивно-язвенных изменений у пациентов, получавших АТС. Так, нежелательные реакции достоверно чаще возникали у лиц ≥ 65 лет, у имевших язвенный анамнез, принимавших НПВП и инфицированных *H. pylori*. Это подтверждает данные, полученные в работах зарубежных коллег. Например, в РКИ RE-LY была показана линейная зависимость развития осложнений от возраста: при использовании дабигатрана частота ЖК-кровотечений у лиц < 65 лет составила 0,89%, > 65 –74 лет — 2,6%, > 75 лет — 5,1% [6].

Данные РКИ и наблюдательных когортных исследований подтверждают большую роль коморбидных заболеваний ЖКТ (в частности, язвенного анамнеза) в развитии осложнений, связанных с приемом АТС. Этот факт не вызывает сомнений, поскольку именно эрозивно-язвенные изменения верхних и нижних отделов ЖКТ наиболее часто становятся источниками кровотечения [19–21].

Инфекция *H. pylori*, как основная причина развития язвы желудка/ДПК и хронического гастрита, на фоне которого могут появляться эрозии, также считается очень важным фактором риска ЖКТ-осложнений при использовании АТС. Этот факт

This drug is characterized by its ability to cause a serious damage of esophagus. Dabigatran etexilate is a 'pro-drug' that is activated under the influence of proteolytic enzymes of the bowel content. It has low bio-availability (6.5%), which predetermines high concentration of dabigatran maintained in the bowel content. In case of duodenogastric and gastroesophageal reflux that is often observed during GERD, dabigatran may render a contact damaging effect on the esophagus mucous membrane. There are descriptions of cases when multiple erosions, ulcers, or desquamation of esophagus mucous membranes developed at the background of this ATA [13–17]. Statistical data on this pathology are given in the paper of Y. Toya et al. who evaluated EGD results in 91 patients who received dabigatran, and found esophagitis in 19 of them (20.9%). Esophagitis was represented by linear fragments of epithelium desquamation that involved the lower and middle third of esophagus. In 68.4% of patients, erosive esophagitis was accompanied by prominent burning sensation and dysphagia [18].

It should be noted that prevalence of ulcers and multiple erosions of stomach and/or duodenum in patients who received LDA and dabigatran that can render a direct damaging effect on a mucous membrane almost did not differ from prevalence of a similar pathology in subjects who received clopidogrel, warfarin, rivaroxaban, and LMH that do not render a direct damaging effect. This probably indicates that development of drug-induced gastric complications at the background of ATA is due to their systemic action on coagulation and determined by thrombus formation disturbance during mucous membrane damage related to other factors — NSAIDs or *H. pylori*.

The role of risk factors in the development of GI bleeding and erosive and ulcerous changes in patients who received ATA has been shown. Adverse responses occurred reliably more frequent in subject of ≥ 65 years of age, who had ulcer history, received NSAIDs, and had *H. pylori* infection. This supports the data obtained by foreign colleagues. For instance, RE-LY RCS showed linear dependency of development of complications on age: during dabigatran use, the incidence of GI bleeding in subjects of < 65 years of age amounted to 0.89%, > 65 –74 years of age — 2.6%, > 75 years of age — 5.1% [6].

The data of RCS and observational cohort studies prove an important role of comorbid GIT diseases (in particular, ulcer history) in the development of complications related to ATA administration. This fact is beyond question because these are erosive and ulcerous changes of upper and lower GIT that become sources of bleeding most frequently [19–21].

H. pylori infection as the main reason for development of stomach/duodenum ulcer and chronic gastritis, at the background of which erosions might occur, is also considered a very important risk factor

подтверждает исследование J. Lauffenburger и соавт., которые наблюдали когорту из 21033 больных, получавших дабигатран. ЖК-кровотечение развилось у 446 (2,1%) больных, при этом наличие *H. pylori* увеличивало риск этого осложнения более чем в 4,5 раза (отношение шансов 4,75, 95% ДИ 1,93–11,68) [22]. Серия работ, в т. ч. наше исследование, подтверждает существенную роль *H. pylori* в развитии осложнений, связанных с приемом НДА и НПВП [23, 24].

Курение также ассоциировалось с достоверным повышением риска развития эрозивно-язвенных изменений. Никотин и компоненты табачного дыма способны стимулировать желудочную секрецию, вызывать воспаление слизистой и оказывать на нее прямое повреждающее действие. Все это повышает вероятность развития нежелательных реакций при использовании АТС [25–27].

Таким образом, ЖКТ-осложнения, возникающие на фоне приема АТС — серьезная проблема, требующая изучения, своевременного контроля и адекватной профилактики. У большинства пациентов, получавших различные АТС, развиваются эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ, что может стать причиной возникновения жизнеугрожающего кровотечения. В появлении данной патологии имеют значение такие факторы риска, как пожилой возраст, язвенный анамнез, сопутствующий прием НПВП и инфицированность *H. pylori*. Их следует учитывать при назначении АТС: выполнять своевременную эрадикацию *H. pylori*, ограничивать использование НПВП, пропагандировать отказ от курения, проводить адекватную медикаментозную профилактику ЖК-кровотечений.

for GIT complications during ATA administration. This fact is supported by the study of J. Lauffenburger et al. who observed a cohort of 21033 patients who received dabigatran. GI bleeding developed in 446 (2.1%) patients, wherein presence of *H. pylori* increased the risk of this complication more than 4.5-fold (odds ratio 4.75, 95% CI 1.93–11.68) [22]. A number of papers including our study support an important role of *H. pylori* in the development of complications related to LDA and NSAIDS administration [23, 24].

Smoking was also associated with a reliable increase of the risks of developing erosive and ulcerous changes. Nicotine and tobacco smoke components are able to stimulate gastric secretion, cause mucous membrane inflammation and render a direct damaging effect on it. All of it raise the probability of developing adverse response during ATA administration [25–27].

So, GIT complications occurring at the background of ATA are a serious problem that requires investigation, prompt control, and adequate prophylaxis. Most patients who received various ATA develop upper GIT erosions and ulcers that might give rise to a life-threatening bleeding. Such risk factors as elderly age, ulcer history, concomitant NSAIDS, and *H. pylori* infection are significant in the development of this pathology. They must be taken into consideration when ATA are prescribed: it is necessary to perform timely eradication of *H. pylori*, limit use of NSAIDS, advocate smoking cessation, carry out adequate medicinal preventive care for GI bleeding.

Литература

1. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. *Науч.-практ. ревматология*. 2017; 55 (6): 675-684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
2. Weitz J.I., Jaffer I.H., Fredenburgh J.C. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Res*. 2017; 6: 985. DOI: 10.12688/f1000research.11174.1. PMID: 28713563
3. Deutsch D., Boustière C., Ferrari E., Albaladejo P., Morange P.E., Benamouzig R. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2017; 10 (6): 495-505. DOI: 10.1177/1756283X17702092. PMID: 28567119
4. Hsu P.I., Tsai T.J. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr. Pharm. Des*. 2015; 21 (35): 5049-5055. DOI: 10.2174/1381612821666150915104800. PMID: 26369688
5. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23 (11): 1954-1963. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954. PMID: 28373761
6. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., Yang S., Alings M., Kaatz S., Hohnloser S.H., Diener H.C., Franzosi M.G., Huber K., Reilly P., Varrone J., Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011; 123 (21): 2363-2372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. PMID: 21576658
7. Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник Росстата. М.; 2017: 170.
8. Загородный Н.В. Некоторые статистические данные об эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов в РФ за 2014–2015 годы. *Лидер мнений*. 2017; 3: 12-18.

References

1. Moroz E.V., Karateyev A.E., Kryukov E.V., Chernetsov V.A. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (6): 675-684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684. [In Russ.]
2. Weitz J.I., Jaffer I.H., Fredenburgh J.C. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Res*. 2017; 6: 985. DOI: 10.12688/f1000research.11174.1. PMID: 28713563
3. Deutsch D., Boustière C., Ferrari E., Albaladejo P., Morange P.E., Benamouzig R. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2017; 10 (6): 495-505. DOI: 10.1177/1756283X17702092. PMID: 28567119
4. Hsu P.I., Tsai T.J. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr. Pharm. Des*. 2015; 21 (35): 5049-5055. DOI: 10.2174/1381612821666150915104800. PMID: 26369688
5. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23 (11): 1954-1963. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954. PMID: 28373761
6. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., Yang S., Alings M., Kaatz S., Hohnloser S.H., Diener H.C., Franzosi M.G., Huber K., Reilly P., Varrone J., Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011; 123 (21): 2363-2372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. PMID: 21576658
7. Healthcare in Russia. 2017. Statistical collection of Rosstat. Moscow; 2017: 170. [In Russ.]
8. Zagorodny N.V. Some statistical data on hip and knee arthroplasty in the Russian Federation for 2014-2015. *Opinion Leader*. 2017; 3: 12-18. [In Russ.]

9. Thomopoulos K.C., Mimidis K.P., Theocharis G.J., Gatopoulou A.G., Kartalis G.N., Nikolopoulou V.N. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (9): 1365-1368. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1365. PMID: 15761977
10. Rubin T.A., Murdoch M., Nelson D.B. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58 (3): 369-373. DOI: 10.1067/S0016-5107(03)00010-5. PMID: 14528210
11. Карамеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер. архив.* 2008; 80 (5): 62-66. PMID: 18590118
12. Карамеев А.Е. Лечение бисфосфонатами и патология пищевода. *Совр. ревматология.* 2010; 3: 73-79.
13. Wood M., Shaw P. Pradaxa-induced esophageal ulcer. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: pii: bcr2015211371. DOI: 10.1136/bcr-2015-211371. PMID: 26452739
14. Singh S., Savage L., Klein M., Thomas C. Severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: pii: bcr2013009139. DOI: 10.1136/bcr-2013-009139. PMID: 23608859
15. Izumikawa K., Inaba T., Mizukawa S., Kawai Y., Sakakihara I., Ishikawa S., Miyoshi M., Wato M., Kawai K. Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2014; 111 (6): 1096-1104. PMID: 24898488
16. Scheppach W., Meesmann M. Exfoliative esophagitis while taking dabigatran. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015; 140 (7): 515-518. DOI: 10.1055/s-0041-101313. PMID: 25826037
17. Okada M., Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. *Endoscopy.* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E23-E24. DOI: 10.1055/s-0031-1291503. PMID: 22396259
18. Toya Y., Nakamura S., Tomita K., Matsuda N., Abe K., Abiko Y., Orikasa S., Akasaka R., Chiba T., Uesugi N., Sugai T., Matsumoto T. Dabigatran-induced esophagitis: the prevalence and endoscopic characteristics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 31 (3): 610-614. DOI: 10.1111/jgh.13024. PMID: 26102078
19. Vicente V., Martín A., Lecumberri R., Coll-Vinent B., Suero C., González-Porras J.R., Marco P., Mateo J., Roldán V., Soulard S., Crespo C., Camats M.; Grupo DECOVER. Clinical perspectives on the management of bleeding in patients on oral anticoagulants: the DECOVER Study (DELphi Consensus on oral COagulation and therapy action reVERSal). *Emergencias.* 2017; 29 (1): 18-26. PMID: 28825264
20. Lanás-Gimeno A., Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017; 16 (6): 673-685. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870. PMID: 28467190
21. Albaladejo P., Samama C.M., Sié P., Kauffmann S., Mémier V., Suchon P., Viallon A., David J.S., Gruel Y., Bellamy L., de Maistre E., Romegoux P., Thoret S., Pernod G., Bosson J.L.; GIHP-NACO Study Group. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology.* 2017; 127 (1): 111-120. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001631. PMID: 28410272
22. Lauffenburger J.C., Rhoney D.H., Farley J.F., Gehi A.K., Fang G. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35 (6): 560-568. DOI: 10.1002/phar.1597. PMID: 26044889
23. Карамеев А.Е., Цурган А.В., Мороз Е.В. *Helicobacter pylori* у больных ревматическими заболеваниями: частота инфицированности и оценка эффективности альтернативной схемы эрадикационной терапии. *РМЖ.* 2017; 25 (17): 1220-1224.
24. Карамеев А.Е., Мороз Е.В., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26 (6): 5-17. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17
25. Andersen I.B., Jørgensen T., Bonnevie O., Grønbaek M., Sørensen T.I. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology.* 2000; 11 (4): 434-439. DOI: 10.1097/00001648-200007000-00012. PMID: 10874551
26. Kang J.M., Kim N., Lee B.H., Park H.K., Jo H.J., Shin C.M., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J.H., Kim J.W., Jeong S.H., Lee D.H., Jung H.C., Song I.S. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46 (11): 1295-1301. DOI: 10.3109/00365521.2011.605468. PMID: 21815866
27. Strate L.L., Singh P., Boylan M.R., Piawah S., Cao Y., Chan A.T. A prospective study of alcohol consumption and smoking and the risk of major gastrointestinal bleeding in men. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0165278. DOI: 10.1371/journal.pone.0165278. PMID: 27824864
9. Thomopoulos K.C., Mimidis K.P., Theocharis G.J., Gatopoulou A.G., Kartalis G.N., Nikolopoulou V.N. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (9): 1365-1368. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1365. PMID: 15761977
10. Rubin T.A., Murdoch M., Nelson D.B. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58 (3): 369-373. DOI: 10.1067/S0016-5107(03)00010-5. PMID: 14528210
11. Karateyev A.E., Nasonova V.A. Development and relapse of gastroduodenal ulcer in patients taking nonsteroid anti-inflammatory drugs: effects of standard risk factors. *Terapevtichesky Arkhiv.* 2008; 80 (5): 62-66. PMID: 18590118. [In Russ.]
12. Karateyev A.E. Bisphosphonate treatment and esophageal disease. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2010; 3: 73-79. [In Russ.]
13. Wood M., Shaw P. Pradaxa-induced esophageal ulcer. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: pii: bcr2015211371. DOI: 10.1136/bcr-2015-211371. PMID: 26452739
14. Singh S., Savage L., Klein M., Thomas C. Severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: pii: bcr2013009139. DOI: 10.1136/bcr-2013-009139. PMID: 23608859
15. Izumikawa K., Inaba T., Mizukawa S., Kawai Y., Sakakihara I., Ishikawa S., Miyoshi M., Wato M., Kawai K. Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2014; 111 (6): 1096-1104. PMID: 24898488
16. Scheppach W., Meesmann M. Exfoliative esophagitis while taking dabigatran. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015; 140 (7): 515-518. DOI: 10.1055/s-0041-101313. PMID: 25826037
17. Okada M., Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. *Endoscopy.* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E23-E24. DOI: 10.1055/s-0031-1291503. PMID: 22396259
18. Toya Y., Nakamura S., Tomita K., Matsuda N., Abe K., Abiko Y., Orikasa S., Akasaka R., Chiba T., Uesugi N., Sugai T., Matsumoto T. Dabigatran-induced esophagitis: the prevalence and endoscopic characteristics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 31 (3): 610-614. DOI: 10.1111/jgh.13024. PMID: 26102078
19. Vicente V., Martín A., Lecumberri R., Coll-Vinent B., Suero C., González-Porras J.R., Marco P., Mateo J., Roldán V., Soulard S., Crespo C., Camats M.; Grupo DECOVER. Clinical perspectives on the management of bleeding in patients on oral anticoagulants: the DECOVER Study (DELphi Consensus on oral COagulation and therapy action reVERSal). *Emergencias.* 2017; 29 (1): 18-26. PMID: 28825264
20. Lanás-Gimeno A., Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017; 16 (6): 673-685. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870. PMID: 28467190
21. Albaladejo P., Samama C.M., Sié P., Kauffmann S., Mémier V., Suchon P., Viallon A., David J.S., Gruel Y., Bellamy L., de Maistre E., Romegoux P., Thoret S., Pernod G., Bosson J.L.; GIHP-NACO Study Group. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology.* 2017; 127 (1): 111-120. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001631. PMID: 28410272
22. Lauffenburger J.C., Rhoney D.H., Farley J.F., Gehi A.K., Fang G. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35 (6): 560-568. DOI: 10.1002/phar.1597. PMID: 26044889
23. Karateyev A.E., Tsurgan A.V., Moroz E.V. *Helicobacter pylori* in patients with rheumatic diseases: the incidence of infection and evaluation of the effectiveness of an alternative regimen of eradication therapy. *Russky Meditsinsky Zhurnal.* 2017; 25 (17): 1220-1224. [In Russ.]
24. Karateyev A.E., Moroz E.V., Tsurgan A.V., Gontarenko N.V. Is *Helicobacter pylori* eradication required for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated erosions and ulcers? *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii.* 2016; 26 (6): 5-17. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17. [In Russ.]
25. Andersen I.B., Jørgensen T., Bonnevie O., Grønbaek M., Sørensen T.I. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology.* 2000; 11 (4): 434-439. DOI: 10.1097/00001648-200007000-00012. PMID: 10874551
26. Kang J.M., Kim N., Lee B.H., Park H.K., Jo H.J., Shin C.M., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J.H., Kim J.W., Jeong S.H., Lee D.H., Jung H.C., Song I.S. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46 (11): 1295-1301. DOI: 10.3109/00365521.2011.605468. PMID: 21815866
27. Strate L.L., Singh P., Boylan M.R., Piawah S., Cao Y., Chan A.T. A prospective study of alcohol consumption and smoking and the risk of major gastrointestinal bleeding in men. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0165278. DOI: 10.1371/journal.pone.0165278. PMID: 27824864

Поступила 14.03.18

Received 14.03.18