

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-1-33-38>



Медикаментозная гипокоагуляция: результаты экстренного хирургического лечения

А.Г. Хасанов, М.А. Нуртдинов, А.Ф. Бадретдинов

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Контакты: Нуртдинов Марат Акдасович, тел.: +7-965-66-1-66-05, e-mail: nurtdinovma68@mail.ru

Хасанов Анвар
Гиниятович —
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней,
orcid.org/0000-0001-5870-8894

Нуртдинов Марат
Акдасович —
д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней,
тел.: +7-965-66-1-66-05,
e-mail:
nurtdinovma68@mail.ru,
orcid.org/0000-0001-7249-5901

Бадретдинов Азамат
Фуатович —
к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней,
orcid.org/0000-0003-2738-393X

Аннотация

Введение. Геморрагический синдром у хирургических больных, обусловленный приемом медикаментозных препаратов, стал серьезной проблемой современной хирургии, осложняющей выбор тактики лечения и нередко приводящей к летальному исходу. Цель исследования — оптимизировать экстренное хирургическое лечение острого холецистита и ущемленной грыжи у больных, принимающих варфарин.

Материал и методы. Исследование включало 18 пациентов, гипокоагуляционное состояние которых было обусловлено приемом варфарина (основная группа). Контрольную группу (10 пациентов) составили больные, не принимавшие препараты, влияющие на коагуляционный профиль. Сроки исследования — 2013–2019 гг. Спектр заболеваний включал острый холецистит и ущемленную грыжу. Объем оперативного вмешательства включал лапароскопическую холецистэктомию и холецистэктомию с применением минимально инвазивных технологий. У больных с ущемленными грыжами применялась протезирующая ненатяжная герниопластика и пластика местными тканями. Показатели МНО в основной группе больных составили $8,7 \pm 2,8$ в случае применения лапароскопической холецистэктомии и $8,4 \pm 0,8$ при операции через мини-доступ. У больных с ущемленными грыжами показатели МНО до операции составили — $8,1 \pm 2,7$ при пластике местными тканями, у больных с протезирующей герниопластикой $8,0 \pm 1,5$. Обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ, эндоскопическое исследование и др., при геморрагическом синдроме — коагулограмма, МНО и пр.

Результаты и обсуждение. Показатели коагулограммы у больных с гипокоагуляционным синдромом достоверно не отличались в пред- и послеоперационном периоде, несмотря на проведенную корригирующую терапию с применением свежезамороженной плазмы. Установлено, что у больных с острым холециститом, принимавших варфарин, наблюдается контактная кровоточивость печени, длительное истечение серозно-геморрагического отделяемого по дренажам. Однако дебит геморрагии в группе больных с холецистэктомией из мини-доступа был существенно больше в сравнении с группой, оперированной с использованием лапароскопии. У больных с ущемленными грыжами в случаях дренирования послеоперационной раны наблюдалось длительное истечение серозно-геморрагического отделяемого.

Заключение. У больных, принимающих варфарин, при развитии острого холецистита предпочтительной операцией является лапароскопическая холецистэктомию. В случае возникновения ущемления у больных с грыжами оптимальной операцией является пластика местными тканями.

Ключевые слова: нарушения свертывания крови, гипокоагуляция, варфарин, геморрагии, острый холецистит, ущемленная грыжа, лапароскопическая холецистэктомию, плазма, витамин К

Для цитирования: Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Бадретдинов А.Ф. Медикаментозная гипокоагуляция: результаты экстренного хирургического лечения. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(1):33–38. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-1-33-38>

Drug-Induced Hypocoagulation: Results of Emergency Surgical Treatment

Hasanov Anvar
Giniyatovich —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the
Department, Department of
Surgical Diseases,
orcid.org/0000-0001-5870-8894

Nurtdinov Marat
Akdasovich —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the
Department, Department of
Surgical Diseases,
tel.: +7-965-66-1-66-05,
e-mail:
nurtdinovma68@mail.ru,
orcid.org/0000-0001-7249-5901

Badretdinov Azamat
Fuatovich —
Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Department of Surgical
Diseases,
orcid.org/0000-0003-2738-393X

Anvar G. Hasanov, Marat A. Nurtdinov, Azamat F. Badretdinov

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Contacts: Nurtdinov Marat Akdasovich., tel.: +7-965-66-1-66-05, e-mail: nurtdinovma68@mail.ru

Abstract

Introduction. The drug-induced hemorrhagic syndrome in surgical patients has become a serious problem of contemporary surgery, complicating the choice of treatment tactics and often leading to death. The present study is aimed at optimising emergency surgical treatment of acute cholecystitis and strangulated hernia in patients receiving warfarin.

Material and methods. The study involved 18 patients with hypocoagulant state caused by warfarin (the main group). The control group (10 patients) consisted of patients taking no drugs affecting the coagulation profile. The study was conducted during 2013–2019. The range of diseases included acute cholecystitis and strangulated hernia. The scope of surgery was presented by laparoscopic cholecystectomy and cholecystectomy using minimally invasive technologies. In patients with strangulated hernias, prosthetic tension-free hernioplasty and local tissue rearrangement were used. In the main group, the INR values comprised 8.7 ± 2.8 and 8.4 ± 0.8 in the case of laparoscopic cholecystectomy and short-scar incision, respectively. In patients with strangulated hernias, the pre-surgery INR indices were 8.1 ± 2.7 and 8.0 ± 1.5 with local tissue rearrangement and prosthetic hernioplasty, respectively. The examination included: complete blood count, common urine analysis, US, endoscopic examination, etc.; in the setting of hemorrhagic syndrome, coagulogram, INR and others were added.

Results and discussion. In patients with hypocoagulation syndrome, no significant differences were observed in coagulogram parameters of the pre- and postoperative period in spite of the corrective therapy by quarantine fresh-frozen plasma. The patients with acute cholecystitis receiving warfarin demonstrated the contact bleeding of the liver and long-term serous-hemorrhagic discharge through the drains. However, the rate of hemorrhage in the group of patients with short-scar incision cholecystectomy was observed to be significantly higher as compared to the laparoscopy-operated group. In patients with strangulated hernias, in cases of drainage of the postoperative wound, a long-term serous-hemorrhagic discharge was observed.

Conclusion. Laparoscopic cholecystectomy is the operation of choice in patients receiving warfarin and developing acute cholecystitis. However, in case of strangulation in patients with hernias, the optimal operation consists in local tissue rearrangement.

Keywords: blood coagulation disorders, hypocoagulation, warfarin, hemorrhage, acute cholecystitis, strangulated hernia, laparoscopic cholecystectomy, plasma, vitamin K

For citation: Hasanov A.G., Nurtdinov M.A., Badretdinov A.F. Drug-Induced Hypocoagulation: Results of Emergency Surgical Treatment. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(1):33–38. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-1-33-38>

Введение

Важной проблемой современной медицины является старение и связанное с этим широкое применение препаратов, регулирующих свертывающую-противосвертывающую систему [1, 2]. Так, в мире ежедневно более 30 млн человек принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по поводу дегенеративных заболеваний суставов. Геморрагические осложнения, связанные с неблагоприятным воздействием варфарина, описаны во многих исследованиях. Частота случаев кровотечений, ассоциированных с приемом препарата, составляет от 7,6 до 16,5 % в год, из них опасные для жизни кровотечения происходят с частотой от 1,3 до 2,7 % [3, 4].

В последние годы в практике отделений абдоминальной хирургии наблюдается проблема оказания хирургической помощи больным, принимающим антикоагулянты (варфарин) [5]. Подготовка больных, принимающих антикоагулянты, к плановому оперативному лечению достаточно хорошо разработана и включает отмену приема варфарина за 4 дня до операции, перевод на низкомолекулярный гепарин в терапевтических дозах, прекращение применения низкомолекулярного гепарина за 12–18 часов до операции, возобновление введения низкомолекулярного гепарина через 6 часов после операции, начало приема варфарина по мере возможности и прекращение использования низкомолекулярного гепарина по достижении показателя международного нормализованного отношения (МНО) 2,0 [6, 7]. В то же время в доступной литературе мало публикаций, посвященных проблемам регуляции свертывающей-противосвертывающей системы в предоперационном периоде у больных в ургентной хирургии и особенностям хирургического лечения пациентов с медикаментозной гипокоагуляцией.

Цель исследования — оптимизировать экстренное хирургическое лечение острого холецистита и ущемленной грыжи у больных, принимающих варфарин.

Материалы и методы

Исследование проводилось в период с 2013 по 2019 год в ГКБ № 8 и 13 г. Уфы. На проведение исследования получено разрешение этического комитета Башкирского государственного медицинского университета. Обязательным условием являлось информированное согласие пациентов на участие в данном исследовании. Дизайн исследования включал 50 пациентов с экстренными хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Из которых у 18 (36,0 %) больных гипокоагуляционное состояние было обусловлено приемом варфарина по поводу различных сердечно-сосудистых заболеваний. У 10 (55,5 %) пациентов был острый холецистит, у 8 (44,5 %) — ущемленные паховые грыжи. Средний возраст составил $58,6 \pm 12,4$ года.

В контрольной группе (32 пациента) были больные, направленные на экстренное оперативное лечение по поводу ущемленных грыж (13 — 40,6 %) и острого холецистита (19 — 59,4 %). Их средний возраст составил $54,5 \pm 10,3$ года. Эти больные не принимали препара-

тов, влияющих на свертывающую-противосвертывающую систему. При обследовании системного гемостаза у них не было гипокоагуляционного состояния. По виду выполненной операции больные контрольной группы были рандомизированы с основными группами.

Методы исследования включали традиционные методы, применяемые в хирургической практике у экстренных больных: общий анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ, эндоскопическое исследование и др., а также при геморрагическом синдроме — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), тромбиновый индекс (ТИ) по Квику (в %), МНО, концентрация фибриногена (в г/л). Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ Statistica 12 Trial.

Результаты и обсуждение

У больных с ургентными хирургическими заболеваниями после поступления отменялся варфарин. Необходимо отметить, что ряд больных принимал варфарин в течение длительного времени бессистемно и без контроля показателей гемостаза.

У больных, принимавших варфарин, поступивших в экстренном порядке, в предоперационной подготовке использовали фитоменадион (витамин К) в дозе 10 мг 2 раза в сутки внутривенно, свежемороженную плазму (СЗП) в дозе от 15 до 30 мл/кг.

Гемостатический эффект оценивали по клиническим и лабораторным тестам. Контроль показателей гемостаза проводился до инфузии СЗП и через час после окончания (табл. 1).

У больных с ущемленными грыжами предоперационная подготовка занимала не более 2 часов. В случаях острого холецистита стабилизация показателей гемостаза проводилась на протяжении 1–2 суток.

Таким образом, показатели коагулограммы у больных с острым холециститом существенно не отличались ($p > 0,05$) в зависимости от вида выполненной операции. В группе больных, принимавших варфарин (18 пациентов), поступивших в экстренном порядке с острым холециститом, холецистэктомия из мини-доступа выполнена у 4 (40 %) больных и лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) — у 6 (60 %) человек.

Однако, несмотря на проведенную гемостатическую терапию, состояние тканей больных, принимавших варфарин, имело свои особенности. Так, отмечалась диффузная кровоточивость подкожной клетчатки и других

Показатели	Референсные значения	ЛХЭ, n = 6	Мини-доступ, n = 4
АЧТВ, с	34–41	$75,4 \pm 12,3$	$74,3 \pm 10,4$
ТИ по Квику, %	80–105	$18,6 \pm 7,5$	$19,7 \pm 5,2$
МНО	0,85–1,15	$8,7 \pm 2,8$	$8,4 \pm 0,8$
Фибриноген	2,0–4,5	$3,5 \pm 1,4$	$3,4 \pm 0,5$

Примечание. $p > 0,05$.
Note. $p > 0,05$.

Таблица 1. Показатели коагулограммы у больных, принимавших варфарин до операции
Table 1. Coagulogram parameters in patients receiving warfarin during the preoperative period

тканей. При проведении холецистэктомии капсула печени была истончена, сама печень была контактно кровоточивой, рыхлой, а гемостаз вызывал серьезные проблемы.

Из больных с ущемленными грыжами (8 пациентов) у 4 выполнена протезирующая герниопластика и у 4 — пластика местными тканями.

Из 10 больных, принимавших варфарин и оперированных экстренно, послеоперационные кровотечения при остром холецистите были у 8 (80 %) человек. Среди пациентов с холецистэктомией из мини-доступа наблюдалось кровотечение из ложа пузыря у 1 (10 %), что потребовало лапароскопии, коагуляции ложа желчного пузыря.

У 6 больных после ЛХЭ была гематома в субкисфидальном доступе, что потребовало вскрытия гематомы. Впрочем, и у больных с холецистэктомией из мини-доступа во всех случаях была гематома в области послеоперационной раны.

Кроме того, у 2 пациентов в послеоперационном периоде образовалась гематома в подпеченочном простран-

стве в среднем размерами 3×4 см, по одному человеку в исследуемых группах, верифицированная УЗИ.

У всех наблюдавшихся с гематомами после холецистэктомии в подпеченочном пространстве не прибегали к повторным операциям, а ограничивались тем, что через подпеченочный дренаж вводили катетер и отмывали гематому раствором антисептика. Летальных случаев в этой группе не было.

Продолжительность дренирования подпеченочного пространства в группе с ЛХЭ составила $5,6 \pm 1,2$ суток, в группе с холецистэктомией из мини-доступа $7,4 \pm 1,6$ суток.

По объему серозно-геморрагического отделяемого по дренажу из подпеченочного пространства было следующее распределение (табл. 2).

Таким образом, в группе больных с проведенной холецистэктомией из мини-доступа объем сукровичного отделяемого был существенно больше и дренирование требовалось в течении 8 суток, в то время как в группе с ЛХЭ дренажи удалялись на 5-е сутки.

Были исследованы показатели коагулограммы в послеоперационном периоде у больных с холецистэктомией и грыжесечением после инфузии СЗП (табл. 3).

Таким образом, показатели коагулограммы в сравниваемых группах достоверно не отличались ($p > 0,05$), однако, по мнению авторов [7], показатель МНО не выявляет дефицита фактора IX, влияющего на высокую вероятность развития геморрагического синдрома. Клинически это проявлялось в том, что в группе больных с холецистэктомией из мини-доступа СЗП переливалась ежедневно в течение 4 суток в дозе 15 мг/кг, в то время как у больных с проведенной ЛХЭ снижение отделяемого по дренажам и соответственно внутривенные инфузии СЗП в дозе 15 мг/кг были проведены только в первые двое суток послеоперационного периода. В обеих исследуемых группах витамин К вводился в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней после операции.

В то же время сроки госпитализации больных с ЛХЭ были достоверно ниже, чем после холецистэктомии из мини-доступа, соответственно $10,5 \pm 1,6$ и $14,4 \pm 1,3$ суток ($p < 0,05$).

Больные с ущемленными грыжами, развивавшимися на фоне приема варфарина, были разделены на две группы, в первой (4 пациента) выполнялась пластика местными тканями и гематомы послеоперационной раны не вскрывались в течение 5–6 суток, во второй (4 больных) осуществлялась протезирующая герниопластика и дренирование послеоперационной раны.

В обеих группах были мужчины и операции производились по поводу паховых грыж. Больные сравниваемых групп достоверно не отличались по размерам грыжи (средние), срокам госпитализации с момента ущемления.

Показатели коагулограммы достоверно не отличались в группе больных с пластикой местными тканями и протезирующей герниопластикой в дооперационном периоде ($p > 0,05$) (табл. 4).

Вид операции	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки	8-е сутки	Всего
ЛХЭ, мл	78,7 ± 8,7	56,4 ± 5,4	32,7 ± 4,8	26,5 ± 3,8	10,5 ± 2,8	0	0	0	204,8 ± 25,5
Мини-доступ, мл	96,2 ± 7,6	76,5 ± 5,7	54,4 ± 6,5	41,6 ± 4,2	27,4 ± 3,8	18,6 ± 2,6	12,7 ± 3,8	8,7 ± 2,3	336,1 ± 36,5
Контроль, мл	46,6 ± 6,8	12,5 ± 4,5	0	0	0	0	0	0	59,1 ± 11,3

Таблица 2. Количество отделяемого у больных в зависимости от вида холецистэктомии
Table 2. The amount of discharge in patients, depending on the type of cholecystectomy

Показатели	Референсные значения	ЛХЭ	Мини-доступ
АЧТВ, с	34–41	55,4 ± 11,2	54,7 ± 12,5
ПИ по Квику, %	80–105	33,6 ± 5,5	36,2 ± 5,4
МНО	0,85–1,15	2,7 ± 2,3	2,9 ± 1,6
Фибриноген	2,0–4,5	3,1 ± 1,2	3,0 ± 0,6

Примечание. $p > 0,05$.
Note. $p > 0,05$.

Таблица 3. Показатели свертывающей системы крови у больных в послеоперационном периоде
Table 3. Indicators of the blood coagulation system in patients in the postoperative period

Показатели	Референсные значения	Пластика местными тканями, n = 4	Протезирующая герниопластика, n = 4
АЧТВ, с	34–41	73,4 ± 10,2	71,5 ± 11,3
ПИ по Квику, %	80–105	17,5 ± 6,2	18,2 ± 6,1
МНО	0,85–1,15	8,1 ± 2,7	8,0 ± 1,5
Фибриноген	2,0–4,5	3,4 ± 1,3	3,6 ± 1,2

Примечание. $p > 0,05$.
Note. $p > 0,05$.

Таблица 4. Показатели коагулограммы у больных, принимавших варфарин до операции
Table 4. Coagulogram indices in patients receiving warfarin before surgery

После операции в обеих группах проводились внутривенные инфузии СЗП в дозе 15 мг/кг один раз в сутки в течение 2 дней. Большой объем инфузии считали рискованным в связи с возможностью развития волемиической перегрузки и декомпенсации имеющейся сердечной недостаточности. Кроме того, у них применялся витамин К в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней после операции.

Необходимо отметить, что у больных с протезирующей герниопластикой наблюдалось серозно-геморрагическое отделяемое по дренажу из послеоперационной раны. Объем отделяемого составил в среднем 165,6 ± 16,7 мл, причем прекращение выделения сукровицы было на 6–7-е сутки послеоперационного периода.

Показатели коагулограммы в сравниваемых группах достоверно не отличались ($p > 0,05$) (табл. 5).

Вскрытие гематомы послеоперационной раны у больных с пластикой грыжевых ворот местными тканями проводили на 5–6-е сутки, поскольку вскрытие гематомы в ранние сроки у одного больного привело к длительным срокам истечения сукровицы (5–6 дней). В то же время сроки госпитализации были следующими: в группе больных с пластикой местными тканями — 12,5 ± 1,2, у больных с протезирующей герниопластикой — 15,4 ± 1,4 суток.

Международными стандартами лечение больных с гипокоагуляцией на фоне приема варфарина рекомендуется осуществлять с использованием концентрата протромбинового комплекса [8–10]. В связи с тем, что этот дорогостоящий препарат отсутствует в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, он нами не применялся. В большинстве исследований считается, что СЗП малоэффективна в ликвидации кровоточивости у больных, принимающих варфарин, в то же время доступные методы контроля свертывающей-противосвертывающей системы недостаточны информативны [11–15]. Нашими исследованиями установлено, что СЗП может быть применена в urgentной хирургии у больных с медикаментозной гипокоагуляцией на фоне приема варфарина. Установлено, что у больных с острым холециститом, принимавших варфарин, наблюдается контактная кровоточивость печени, длительное истечение серозно-геморрагического отделяемого по дренажам. Однако дебит геморрагии в группе больных с холецистэктомией из мини-доступа существенно больше и длится дольше в сравнении с группой, оперированной с использованием лапароскопии. У больных с ущемленными грыжами в случаях дренирования послеоперационной раны наблюдалось длительное истечение серозно-геморрагического отделяемого, особенно в случае использования протезирующей герниопластики.

Заключение

Таким образом, в группе больных, оперированных экстренно по поводу острого холецистита, принимавших варфарин, лапароскопическая холецистэктомия является предпочтительной в связи с тем, что время дренирования, объем серозно-геморрагического отделяемого

Показатели	Референсные значения	Пластика местными тканями, n = 4	Протезирующая герниопластика, n = 4
АЧТВ, с	34–41	46,4 ± 4,3	53,1 ± 2,4
ПИ по Квику, %	80–105	33,2 ± 3,1	35,4 ± 2,7
МНО	0,85–1,15	2,5 ± 0,3	2,2 ± 0,8
Фибриноген	2,0–4,5	3,3 ± 1,2	3,5 ± 0,4

Примечание. $p > 0,05$.
Note. $p > 0,05$.

Таблица 5. Показатели свертывающей системы крови у больных с ущемленными грыжами после операции
Table 5. Coagulation system parameters in patients with restrained hernias after surgery

и сроки госпитализации существенно ниже в сравнении с больными, оперированными из мини-доступа. У больных с ущемленными грыжами, развившимися на фоне приема варфарина, предпочтительной является пластика местными тканями без дренирования области послеоперационной раны, а вскрытие гематомы послеоперационной раны лучше проводить на 5–6-е сутки.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Журавлева Л.В., Олейник М.О. НПВП-гастропатии в практике семейного врача. Современная гастроэнтерология. 2018;(3):48–53. DOI: 10.30978/mg-2018-3-48
- 2 Gao F, Chen X, Zhang J. Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. Gastroenterol Res Pract. 2019;2019:1582590. DOI: 10.1155/2019/1582590
- 3 Новикова Н.А., Воловченко А.Н., Олдаковский В.И. Гастроэнтерологические осложнения антикоагулянтной терапии у больных с клапанной фибрилляцией предсердий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;6(118):57–63.
- 4 Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Букагина Т.М., Кутехова Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018;6(1):11–8. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18
- 5 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. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):675–84. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
- 6 Lee S, Choi D, Jeong W.K., Song K.D., Min J.H., Kim A.Y., et al. Frequency of hemorrhagic complications on abdominal CT in patients with warfarin therapy. Clin Imaging. 2016;40(3):435–9. DOI: 10.1016/j.clinimag.2015.12.005
- 7 Крылов А.Ю., Шулуто А.М., Петровская А.А., Прасолов Н.В., Хмырова С.Е. Опыт лечения кровотечений и рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений, развившихся на фоне терапии антагонистами витамина К. Флебология. 2018;12(1):50–6. DOI: 10.17116/flebo201812150-56
- 8 Guimarães P.O., Pokorney S.D., Lopes R.D., Wojdyla D.M., Gersh B.J., Giczewska A., et al. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair. Clin Cardiol. 2019;42(5):568–71. DOI: 10.1002/clc.23178
- 9 Ordoonkhanian C., Kaloostian S.W., Kaloostian P.E. Anti-coagulation drug warfarin contributes to severe adverse outcomes in prolonged unsupervised use: a double-edged sword. Cureus. 2018;10(9):e3347. DOI: 10.7759/cureus.3347

- 10 Mačiukaitienė J, Bilskienė D, Tamašauskas A, Bunevičius A. Prothrombin complex concentrate for warfarin-associated intracranial bleeding in neurosurgical patients: a single-center experience. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(2):E22. DOI: 10.3390/medicina54020022
- 11 Bogdanovski D.A., Hakakian D., DiFazio L.T., Antonioli L., Nemeth Z.H. What's new in emergencies, trauma, and shock? using abdominal computed tomography in geriatric patients on warfarin. *J Emerg Trauma Shock*. 2018;11(2):71–2. DOI: 10.4103/JETS.JETS_85_17
- 12 Gage B.F., Bass A.R., Lin H., Woller S.C., Stevens S.M., Al-Hammadi N., et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(12):1115–24. DOI: 10.1001/jama.2017.11469
- 13 Cohn M.R., Levack A.E., Trivedi N.N., Villa J.C., Wellman D.S., Lyden J.P., et al. The hip fracture patient on warfarin: evaluating blood loss and time to surgery. *J Orthop Trauma*. 2017;31(8):407–13. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000857
- 14 Bucko A.M., Makris M. Pre-operative PCC for non-bleeding patients on warfarin. *Thromb Res*. 2016;139:158–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.12.017
- 15 Keldal S., Nykjær K.M., Gregersen J.W., Birn H. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):139. DOI: 10.1186/s12882-019-1336-8
- 6 Lee S., Choi D., Jeong W.K., Song K.D., Min J.H., Kim A.Y., et al. Frequency of hemorrhagic complications on abdominal CT in patients with warfarin therapy. *Clin Imaging*. 2016;40(3):435–9. DOI: 10.1016/j.clinimag.2015.12.005
- 7 Krylov A.Yu., Shulutko A.M., Petrovskaya A.A., Prasolov N.V., Khmyrova S.E. Management of bleedings and recurrent venous thromboembolism in patients receiving vitamin K antagonists. *Flebologiya*. 2018;12(1):50–6 (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo201812150-56
- 8 Guimarães P.O., Pokorney S.D., Lopes R.D., Wojdyla D.M., Gersh B.J., Giczewska A., et al. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair. *Clin Cardiol*. 2019;42(5):568–71. DOI: 10.1002/clc.23178
- 9 Ordookhanian C., Kaloostian S.W., Kaloostian P.E. Anti-coagulation drug warfarin contributes to severe adverse outcomes in prolonged unsupervised use: a double-edged sword. *Cureus*. 2018;10(9):e3347. DOI: 10.7759/cureus.3347
- 10 Mačiukaitienė J, Bilskienė D, Tamašauskas A, Bunevičius A. Prothrombin complex concentrate for warfarin-associated intracranial bleeding in neurosurgical patients: a single-center experience. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(2):E22. DOI: 10.3390/medicina54020022
- 11 Bogdanovski D.A., Hakakian D., DiFazio L.T., Antonioli L., Nemeth Z.H. What's new in emergencies, trauma, and shock? using abdominal computed tomography in geriatric patients on warfarin. *J Emerg Trauma Shock*. 2018;11(2):71–2. DOI: 10.4103/JETS.JETS_85_17
- 12 Gage B.F., Bass A.R., Lin H., Woller S.C., Stevens S.M., Al-Hammadi N., et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(12):1115–24. DOI: 10.1001/jama.2017.11469
- 13 Cohn M.R., Levack A.E., Trivedi N.N., Villa J.C., Wellman D.S., Lyden J.P., et al. The hip fracture patient on warfarin: evaluating blood loss and time to surgery. *J Orthop Trauma*. 2017;31(8):407–13. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000857
- 14 Bucko A.M., Makris M. Pre-operative PCC for non-bleeding patients on warfarin. *Thromb Res*. 2016;139:158–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.12.017
- 15 Keldal S., Nykjær K.M., Gregersen J.W., Birn H. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):139. DOI: 10.1186/s12882-019-1336-8

References

- 1 Zhuravlyova L.V., Oliinyk M.O. NSAID induced gastropathy in the practice of a family doctor. *Modern gastroenterology*. 2018;(3):48–53 (In Russ.). DOI: 10.30978/mg-2018-3-48
- 2 Gao F, Chen X, Zhang J. Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:1582590. DOI: 10.1155/2019/1582590
- 3 Novikova N.A., Volovchenko A.N., Oldakovskiy V.I. Gastrointestinal complications of anticoagulant therapy in patient with non valvular atrial fibrillation. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;6(118):57–63 (In Russ.).
- 4 Velts N.Y., Zhuravleva E.O., Bukatina T.M., Kutekhova G.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(1):11–8 (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18
- 5 Moroz E.V., Karateev 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):675–84 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684