

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-14-23>

Желудочно-кишечные кровотечения на фоне антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: факторы риска, патогенетические аспекты, лечение

Н.С. Лапина*, А.А. Алексеева, А.Д. Вершинина, Н.С. Хрулева, Ф.Н. Мурадова, Л.Ю. Королева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

Цель обзора: описать факторы риска, патогенез, подходы к лечению желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) на фоне антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Основные положения. Факторами риска ЖКК на фоне антитромботической терапии у пациентов с ИБС служат ЖКК, а также язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, рефлюкс-эзофагит, наличие *H. pylori*, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулы, геморрой, ангиодисплазия, новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возраст >65 лет, сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин, высокие дозы прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) ≥3 баллов по шкале HAS-BLED. Патогенез развития ЖКК на фоне антитромботической терапии связан с системной гипокоагуляцией и местным повреждающим действием этих препаратов. Подходы к лечению ЖКК на фоне терапии ППОАК у больных ИБС определяются тяжестью кровотечения и угрозой для жизни. Помимо стандартных консервативных мероприятий, при необходимости эндоскопического или хирургического гемостаза они включают в тяжелых случаях использование антидотов, подавляющих действие ППОАК, и других специальных препаратов.

Заключение: ЖКК, связанные с терапией АТС у больных ИБС, — серьезная медицинская проблема, значение которой будет возрастать в связи с расширением назначения препаратов этих классов. Назначение АТС требует взвешенного подхода и оценки факторов риска, а их применение — тщательного контроля состояния пациента, своевременного выявления заболеваний ЖКТ и использования рациональных методов профилактики ЖКК.

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения, ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, ингибиторы протонной помпы, идаруцизумаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лапина Н. С., Алексеева А. А., Вершинина А.Д., Хрулева Н.С., Мурадова Ф.Н., Королева Л.Ю. Желудочно-кишечные кровотечения на фоне антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: факторы риска, патогенетические аспекты, лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):14–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-14-23>

Gastrointestinal Bleeding in Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Heart Disease: Risk Factors, Pathogenesis and Treatment

Natalya S. Lapina*, Anastasia A. Alekseeva, Anna D. Vershinina, Natalia S. Khruleva, Fazile N. Muradova, Lyubov Y. Koroleva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aim. Description of risk factors, pathogenesis and treatment strategies of gastrointestinal bleeding (GIB) in the course of antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease (CHD).

Key points. Risk factors of GIB during antithrombotic therapy in CHD patients include: GIB, gastric and/or duodenal ulcer in the history, reflux esophagitis, presence of *H. pylori*, inflammatory bowel disease, diverticula, haemorrhoids, angiodyplasia, gastrointestinal neoplasia, age above 65 years, concomitant treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glomerular filtration rate <50 mL/min, high doses of direct oral anticoagulants (DOACs) ≥3 in HAS-BLED score. Pathogenesis of GIB in the course of antithrombotic therapy is associated

with systemic hypocoagulation and local damaging effects of these drugs. Strategies of GIB treatment during DOAC therapy in patients with CHD are determined by severity of bleeding and threat to life. Aside to standard conservative measures, endoscopic or surgical haemostasis requires usage of antidotes to suppress effects of DOACs and other specific drugs in severe cases.

Conclusion. GIB associated with antithrombotic therapy in CHD patients poses a serious medical problem of growing importance with wider application of anticoagulant drugs. Antithrombotic therapy requires accurate decision making, risk assessment, careful monitoring of the patient's condition and timely diagnosis of gastrointestinal disorders following good rationale in GIB prevention.

Keywords: gastrointestinal bleeding, coronary heart disease, acetylsalicylic acid, clopidogrel, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, proton pump inhibitors, idarucizumab

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Lapina N.S., Alekseeva A.A., Vershinina A.D., Khruleva N.S., Muradova F.N., Koroleva L.Y. Gastrointestinal Bleeding in Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Heart Disease: Risk Factors, Pathogenesis and Treatment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):14–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-14-23>

Анти тромботические средства (АТС) все чаще применяются при сердечно-сосудистой патологии, в том числе в пожилом и старческом возрасте, что обуславливает рост числа желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Последние возникают у 0,5–1,0 % больных, получающих АТС. АТС включают широкий спектр препаратов: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрел, варфарин, дабигатран, ривароксабан, аликсабан, эноксабан, а также низкомолекулярные гепарины. Хорошо известно, что они предотвращают развитие сосудистых тромбозов, являющихся ведущей причиной «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной коронарной смерти). В то же время клиницистам хорошо известно, что чем дольше проводится терапия АТС, тем выше риск больших кровотечений, и в этой ситуации самым главным является сохранение баланса между эффективностью такого лечения и его безопасностью [1–4].

В большом количестве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (RE-LY, RE-COVER, ROCKET AF, ENGAGE AFTIMI 48) было показано, что в максимальных дозах дабигатран, ривароксабан, а также эноксабан более опасны в отношении развития серьезных ЖКК, чем варфарин [5–10].

Использование АТС в России неуклонно растет в связи с высокой распространенностью ИБС [11]. Широкое применение АТС и реальная угроза жизни и здоровью больных, связанная с риском развития ЖКК, делает актуальной проблему их эффективного лечения и профилактики.

Риск развития ЖКК на фоне АТС у больных ИБС

Решение проблемы профилактики поражений ЖКТ на фоне терапии АТС возлагается на формирование групп риска развития этой патологии. Для оценки риска кровотечений у больных с ИБС предложено большое число шкал [12–14]. Наиболее широкое применение в клинической практике для оценки риска развития «большого» кровоте-

чения при использовании антикоагулянтов нашла шкала HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs/alcohol concomitantly). Она содержит 9 параметров, каждому присваивается 1 балл. При сумме баллов больше 3 баллов риск кровотечения считается высоким (соответствует частоте 3,74 на 100 пациенто-лет) [15].

Большое количество РКИ было посвящено определению факторов риска ЖКК, связанных с приемом прямых пероральных антикоагулянтов. К ним относятся следующие: ЖКК и язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, рефлюкс-эзофагит, *H. pylori*-ассоциированный гастрит, воспалительные заболевания кишки, дивертикулы, геморрой, ангиодисплазия, новообразования ЖКТ, возраст старше 65 лет, сопутствующий прием НПВП, других препаратов, влияющих на коагуляцию или повреждающих ЖКТ, скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин, высокие дозы ППОАК (дабигатран 300 мг/сут, эноксабан 60 мг/сут), ≥3 баллов по шкале HAS-BLED [5, 16–19].

Факторы риска ЖКК перекликаются с факторами риска развития НПВП-гастропатии: пожилой возраст, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы, курение, злоупотребление алкоголем, превышение стандартных доз НПВП и длительное лечение, прием НПВП перед едой, «язворогенность» выбранного НПВП, одновременное применение антикоагулянтов, глюкокортикостероидов (ГКС), алендроната, хлорида калия, инфекция *H. pylori* [20].

Согласно рекомендациям согласительного совещания Европейской группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт-5», эта бактерия рассматривается как независимый фактор риска развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП. Известно, что *H. pylori* способствует экспрессии циклооксигеназ-2 в слизистой оболочке

желудка, повреждает ее, может приводить к иммуносупрессии [21]. В работе J. Lauffenburger et al. ($n = 21\ 033$) на фоне терапии дабигатраном у 2,1 % пациентов было зафиксировано ЖКК, причем наличие *H. pylori* увеличивало риск развития этого осложнения более чем в 4,5 раза (ОШ = 4,75; 95 % ДИ 1,93–11,68) [19].

В клинических рекомендациях «Рациональное применение НПВП в клинической практике» [22] предложена градация факторов риска НПВС-ассоциированной патологии ЖКТ:

- высокий риск (обострение язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, ЖКК в анамнезе, сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови);
- умеренный (возраст >65 лет, диспепсия, курение, прием ГКС, наличие *H. pylori*);
- низкий риск (отсутствие факторов риска).

Патогенез развития поражений ЖКТ на фоне применения АСК

Ацетилсалициловая кислота

АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), предотвращая образование стимулятора тромбоцитов тромбоксана А₂. Повреждающее действие АСК на ЖКТ обусловлено системным и местным механизмами. При системном воздействии АСК за счет блокирования ЦОГ-1 подавляет синтез в слизистой оболочке желудка «цитопротекторного» простагландина Е₂. Снижение защитного потенциала слизистой оболочки приводит к ее повреждению под воздействием внешних факторов агрессии (соляная кислота, пепсин, *H. pylori*, ферменты, желчные кислоты) [23, 24]. Местное действие АСК на слизистую оболочку желудка актуально для ее «незащищенных» форм. В условиях кислой среды желудка (рН <3,5) большая часть молекул АСК не растворяется и ее кристаллы повреждают слизистую оболочку механическим путем. Прием «незащищенной» АСК ведет к острым повреждениям слизистой желудка в пределах 1 часа [23, 25, 26]. Далее молекулы АСК проникают через липидную мембрану внутрь эпителиоцитов желудка, где среда нейтральная. Там АСК легко диссоциирует на ионы и в таком состоянии уже не может покинуть клетку («механизм ионного захвата»). Накапливаясь во внутриклеточном пространстве, АСК повреждает клетки слизистой желудка еще больше [27, 28].

Согласно представлениям большинства врачей, длительный прием АСК ассоциируется с поражением только верхних отделов ЖКТ, что расценивается как НПВП-гастропатия. Подходом к улучшению толерантности слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ к АСК явилось использование энтеросолюбильной оболочки и так называемых буферных форм этого соединения, где в качестве

дополнительного компонента выступает слабое основание (обычно гидроксид магния). Благодаря этому ограничивается продолжительность повреждающего контакта слизистой оболочки желудка и АСК. Однако использование энтеросолюбильной оболочки АСК смещает ее повреждающее действие на тонкую кишку, приводя к аспириновой индуцированной энтеропатии, сходной с НПВП-энтеропатией [29, 30].

АСК в низких дозах способна повреждать слизистую оболочку тонкой кишки [31]. Так, по данным капсульной эндоскопии частота повреждения тонкой кишки достигает 50 % у здоровых добровольцев на фоне 14-дневного приема кишечнорастворимой формы АСК в суточной дозе 100 мг [32].

Следует подчеркнуть, что НПВП-энтеропатия встречается с большей частотой, чем НПВП-гастропатия, но выявляется значительно реже из-за трудности диагностики и малосимптомного течения [33]. Ситуация осложняется отсутствием корреляции между клиникой и тяжестью эндоскопических повреждений кишки. Более того, исследования показывают, что широко используемые для защиты верхних отделов ЖКТ ингибиторы протонной помпы (ИПП) могут оказывать негативное влияние на НПВП-энтеропатию, что связано с изменениями в микробиоте кишечника [34]. ИПП и АСК с энтеросолюбильной оболочкой были определены в качестве значимых факторов риска развития эрозивно-язвенного поражения тонкой кишки у пациентов, получающих АСК в низких дозах [35]. При этом не оспаривается гастропротективный эффект этих препаратов.

J. Iwamoto et al. изучали различия в эндоскопической картине поражения тонкой кишки на фоне терапии АСК в низких дозах и НПВП: в 1-м случае выявлены эрозии на протяжении всей тонкой кишки, напротив, на фоне НПВП более характерны язвы в подвздошной кишке [36].

Развитие НПВП-энтеропатии связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и транслокацией бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления. Важное место в патогенезе НПВП-энтеропатии отводится энтерогепатической рециркуляции НПВП. При этом комплексы желчных кислот и метаболитов НПВП захватываются эпителиальными клетками и могут оказывать значительное повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки. Следует отметить, что для АСК не характерна энтерогепатическая рециркуляция, что, возможно, объясняет меньшую степень повреждения слизистой по сравнению с остальными НПВП. Хроническое воспаление в тонкой кишке сохраняется в течение длительного времени, сопровождаясь диапедезными кровоизлияниями и экссудацией плазмы, что ведет к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии. По данным видеокапсульной эндоскопии

повреждения слизистой оболочки проявляются геморрагиями, эрозиями или небольшими неглубокими язвами. Иногда эта патология дебютирует перфорацией тонкой кишки, профузным кишечным кровотечением или тонкокишечной непроходимостью, связанной с формированием циркулярных стриктур («диафрагмы») [37–39].

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

Группу блокаторов рецепторов АДФ — P2Y₁₂ тромбоцитов представляют клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Они ингибируют агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом, вызывая изменения в рецепторе АДФ тромбоцитов, который получил название P2Y₁₂. Эти препараты не оказывают прямого негативного воздействия на слизистую оболочку ЖКТ [27]. В то же время ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов ослабляют заживление уже имеющихся повреждений ЖКТ путем ингибирования высвобождения тромбоцитарных факторов роста. Последние способствуют ангиогенезу, стимулируют репарацию тканей, увеличивают продукцию гликозаминогликанов, коллагена и др., являются обязательным компонентом для клеточного деления фибробластов, играющих большую роль в заживлении ран [40].

Сравнению представителей ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов между собой по эффективности и безопасности посвящено большое количество РКИ. В частности, по данным исследования PLATO (2009 г.), тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом (11,6 и 11,2 % соответственно), несмотря на более интенсивное ингибирование функции тромбоцитов при применении тикагрелора [41]. Это выгодно отличает тикагрелор от прасугрела. У прасугрела более выраженный антиагрегантный эффект сопровождается увеличением риска больших кровотечений [42].

Прямые пероральные антикоагулянты

Эту группу представляют прямой ингибитор тромбина дабигатран, селективные ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан.

Существует несколько механизмов, которые повышают риск ЖКК при приеме ППОАК. В частности, при уже имеющемся дефекте слизистой оболочки ЖКТ ППОАК провоцируют кровотечения за счет системного и местного блокирования свертывания крови и образования тромба [43, 44]. При этом небольшие повреждения слизистой оболочки ЖКТ могут быть обусловлены воздействием различных факторов агрессии. Необходимо учитывать и ранее не диагностированную патологию ЖКТ (эзофагит, эрозии, язвы, опухоли, дивертикулы, ангиодисплазия), которая также может быть источником кровотечения на фоне приема ППОАК. ППОАК могут изменить состояние защитной слизи ЖКТ и за счет этого ингибировать

заживление уже имеющихся повреждений слизистой оболочки [43, 44].

Имеются предпосылки для контактного повреждающего действия ППОАК на слизистую оболочку ЖКТ. Связаны они с низкой биодоступностью ППОАК: для дабигатрана в капсулах она составляет 6,5 %, для апиксабана в дозе 10 мг — 50 %, самая высокая биодоступность (80 %) у ривароксабана. Таким образом, после перорального приема в содержимом ЖКТ остается большое количество ППОАК, способных оказывать местное воздействие на слизистую, приводя к кровотечению, особенно в присутствии ранее существовавших поражений [43, 44].

Интересно отметить, что в сравнительных исследованиях с варфарином дабигатран и ривароксабан показали высокий риск только ЖКК, при этом увеличения числа кровотечений в других органах не наблюдалось [44–46].

Дабигатран подвергается биотрансформации под воздействием кишечных эстераз с высвобождением активной формы [47]. Для него описано развитие серьезного поражения пищевода в виде тяжелого эрозивно-язвенного эзофагита, которое не зафиксировано при использовании других ППОАК. Возможно, этот местный эффект связан с наличием в препарате винной кислоты, снижающей pH желудка. В исследовании Y. Toya et al. проанализированы данные эндоскопии 91 больного, получавшего дабигатран, эзофагит выявлен у 19 (20,9 %) из них [48].

Структура источников ЖКК при терапии АТС

Четкое представление об источниках ЖКК на фоне терапии АТС — залог их успешной профилактики и лечения. Данные литературы свидетельствуют о том, что большинство ЖКК, возникших на фоне приема АСК или варфарина, связаны с эрозивно-язвенным поражением желудка и ДПК. Так, в крупном исследовании RE-LY среди всех ЖКК, развившихся на фоне приема варфарина, в 75 % случаев источник кровотечения располагался в верхних отделах ЖКТ и в 25 % — в кишечнике [5]. При лечении дабигатраном источники кровотечения распределились почти поровну: 53 % располагались в верхних и 47 % — в нижних отделах пищеварительной системы.

К. Thomopoulos et al. проанализировали 111 случаев ЖКК на фоне приема варфарина: наиболее частым источником (47 %) оказались язвы и эрозии желудка, язвы и эрозии ДПК составили 11 %, а в 30 % случаев источник кровотечения не был установлен [49]. Похожие данные получены в исследовании T. Rubin et al. (98 случаев ЖКК на фоне приема варфарина): источниками кровотечения в 17 % случаев были гастродуоденальные язвы, в 18 % — эрозии желудка, в 9 % —

эрозии ДПК, в 11 % — эзофагит, в 10 % — ангиодисплазия, в 9 % — синдром Маллори — Вейса, в 2 % — варикоз. У 22 % больных источник не был выявлен. При колоноскопии были выявлены следующие источники кровотечения: дивертикулы — в 24 % случаев, злокачественные новообразования — в 13,5 %, ангиодисплазия — в 11 %, колит и геморрой — по 5 %; в 41 % случаев изменения не были выявлены [50].

Е.В. Мороз и соавт. [1] оценивали источники ЖКК у пациентов ($n = 71$) в зависимости от приема различных АТС. Источниками ЖКК были язвы и/или эрозии желудка у 39 % пациентов, язвы и/или эрозии ДПК — у 21 %, язвы или эрозии толстой кишки — у 28 %, источник остался неизвестен в 11 % случаев. Наибольшая частота эрозивного эзофагита была отмечена у лиц, принимавших дабигатран. Существенного отличия в частоте развития язв при использовании разных АТС не выявили.

Невыясненные источники ЖКК в указанных работах можно связать либо с диапедезным кровотечением, либо с патологией тонкой кишки [51], эндоскопическая диагностика которой в данных исследованиях не была проведена. По данным РКИ частота развития эрозий и язв тонкой кишки на фоне приема неселективных НПВП составляет 15–25 %, а число ЖКК из тонкой и толстой кишки — 0,2–0,3 эпизода на 100 пациентов [52–54].

Важно отметить, что источником ЖКК на фоне АТС могут стать ранее не установленные новообразования. К. Flack et al. [55] проанализировали частоту онкологических заболеваний как причины ЖКК на фоне терапии варфарином и дабигатраном ($n = 18\ 113$). Из 546 случаев ЖКК, развившихся у участников исследования, 44 (8 %) оказались связаны с раком, причем 35 из 44 (80 %) были представлены колоректальным раком.

Лечение ЖКК, вызванных ППОАК

Выбор тактики лечения ЖКК обусловлен скоростью и объемом кровопотери, локализацией и видом источника кровотечения [56–60]. У пациентов с острым ЖКК, получающих ППОАК, рекомендуется экстренная эзофагогастроуденоскопия (с эндоскопическим гемостазом или без него).

Согласно новым рекомендациям ЕНРА по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий [61], в случае ЖКК важно быстро определить угрозу для жизни пациента: незначительное ЖКК, в данный момент не опасное, или большое — угрожающее жизни. Легкое кровотечение, возникшее на фоне терапии ППОАК, купируется пропуском максимум одной дозы препарата. Далее целесообразно повторно оценить терапию ППОАК. В случае рецидивирующего течения допускается уменьшение дозы или замена на ППОАК с другим механизмом действия [43, 44, 61].

При более значительном кровотечении, но не угрожающем жизни, антикоагулянт отменяется и выполняются эндоскопический или хирургический гемостаз и поддерживающие мероприятия: инфузионная терапия (при необходимости коллоиды), переливание эритроцитарной массы по показаниям, свежезамороженной плазмы, тромбомассы (при снижении тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9/\text{л}$), транексамовая кислота, поддержание адекватного диуреза. Уже на этом этапе при использовании дабигатрана можно планировать возможность применения его антидота идаруцизумаба или гемодиализа (если идаруцизумаб недоступен) [43, 62–65].

Для остановки кровотечения из верхних отделов ЖКТ важным условием является обеспечение и длительное удержание уровня внутрижелудочного рН = 6 с помощью внутривенного введения ИПП. Это является необходимым фоном для агрегации тромбоцитов [66, 67]. Основные положения по применению ИПП в рамках консервативной терапии гастродуоденальных кровотечений были регламентированы международным консенсусом по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ (2010 г., обновление в 2019 г.) [68, 69]. В положении С3 утверждается, что после успешного эндоскопического гемостаза рекомендуется назначение внутривенного болюса с последующей непрерывной инфузией ИПП. Такая тактика снижает риск повторного кровотечения, а значит, и смертность в этой группе пациентов (уровень доказательности 1a) [68, 69]. В положении С4 предлагается для пациентов с язвенным кровотечением и высоким риском его рецидива (имеется язва, требующая эндоскопической терапии с последующими 3 днями высокодозной терапии ИПП) использовать в дальнейшем пероральные ИПП 2 раза в день в течение 14 дней, а затем 1 раз в день [69]. Согласно положениям Е4 и Е5 в качестве вторичной профилактики язвенного кровотечения при приеме антикоагулянтов и дезагрегантов предлагается применять ИПП в течение всего периода времени, соответствующего потребности в АТС [69]. Следует учитывать, что ИПП в некоторой степени снижают биодоступность ППОАК, варфарина и клопидогрела [43]. В связи с этим ИПП, имеющих дополнительные внепеченочные пути метаболизма (рабепразол) и/или в меньшей степени ингибирующий изофермент CYP2C19 цитохрома Р-450 (пантопразол), могут быть препаратами выбора для профилактики и лечения кровотечений, вызванных назначением АТС.

Большое внимание уделяется роли эрадикации *H. pylori*. Все пациенты, перенесшие язвенное кровотечение, должны проходить диагностику инфекции *H. pylori*. При необходимости проводится эрадикация *H. pylori* с последующим контролем эффективности лечения. Успешная эрадикация лежит в основе профилактики рецидива язвенного кровотечения [68–70].

При угрожающем жизни ЖКК помимо вышеописанных мероприятий использование антидотов, подавляющих действие НОАК, и других специальных препаратов может принести существенную пользу и уменьшить потенциальную опасность [61, 63].

Идаруцизумаб — генно-инженерный биологический препарат, фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, нейтрализующий дабигатран. В настоящее время проведены исследования, подтвердившие эффективность этого препарата в отношении восстановления коагуляции [71–73].

В качестве антидота для всех ингибиторов Ха-фактора был создан препарат андексанет альфа. Это модифицированная молекула рекомбинантного человеческого фактора Ха, которая необратимо блокирует данный тип антикоагулянтов. Эффективность андексанета изучена в ряде исследований, в настоящее время препарат ожидает одобрения [74].

Цирапарантаг (арипазин) представляет собой универсальный антидот для всех ППОАК: как для ингибиторов тромбина, так и для Ха-фактора, а также для низкомолекулярных гепаринов. Ожидаются результаты клинических испытаний нового препарата [71–73].

Для пациентов, принимающих ингибиторы Ха-фактора, при недоступности андексанета альфа следует обсудить возможность использования концентрата протромбинового комплекса (Veriplex, соFact 50 Ед/кг + 25 Ед/кг, если показано) или антиингибиторного коагулянтного комплекса (Feiba 50 Ед/кг, максимально 200 Ед/кг/сут.).

Литература / References

- Moroz E.V., Artemkin E.N., Kryukov E.V., Chernozov V.A. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии. Общая реаниматология. 2018;14(3):15–26. [Moroz E.V., Artemkin E.N., Kryukov E.V., Chernozov V.A. Gastrointestinal complications in antithrombotic therapy. General Reanimatology. 2018;14(3):15–26 (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-15-26
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53(1):34–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334
- Mehta S.R., Baiey K.R., Cantor W.J., Lordkipanidzé M., Marquis-Gravel G., Robinson S.D., et al; members of the Secondary Panel. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. Can J Cardiol. 2018;34(3):214–33. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.012
- Siller-Matula J., Huber K., Christ G., Schror K., Kubica J., Herkner H., et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2011;97(2):98–105. DOI: 10.1136/hrt.2010.195438
- Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011;123(21):2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., et al. RECOVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342–52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Miller C.S., Dorreen A., Martel M., Huynh T., Barkun A.N. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin

Выбор между ними может зависеть от их доступности и опыта лечебного учреждения. В частности, антиингибиторный коагулянтный комплекс вызывает сильный прокоагулянтный эффект и должен использоваться только врачами, имеющими опыт его применения [61, 63].

Инактивация варфарина может быть достигнута внутривенным введением активной формы витамина К₁, в случае тяжелых ЖКК дополнительно переливают свежесамороженную плазму или концентрат протромбинового комплекса, содержащий только факторы, ингибируемые варфарином. Пациентам со значениями международного нормализованного отношения от 4,5 до 10 достаточно перорального применения малых доз витамина К или временной отмены варфарина.

Заключение

ЖКК, связанные с терапией АТС у больных ИБС, — серьезная медицинская проблема. Ее значение будет только возрастать в связи с постоянным расширением использования препаратов этих классов. Большинство пациентов с ИБС, получающих АТС, пожилого возраста и имеют множественную сопутствующую патологию, а значит, у многих из них есть факторы риска ЖКК. Следовательно, решение о назначении АТС требует взвешенного подхода, а их применение — тщательного контроля стояния пациента, своевременного выявления заболеваний ЖКТ и использования рациональных методов профилактики. Лечение ЖКК должно быть активным и комплексным, включая применение самых современных средств.

- Gastroenterol Hepatol. 2017;15(11):1674–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031
11. *Кардиоваскулярная профилактика 2017*. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122. [*Cardiovascular prevention 2017*. National guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(6):7–122 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
 12. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *NEJM*. 1993;329(10):673–82. DOI: 10.1056/NEJM199309023291001
 13. Rao S.V., Pratt C., Berke A., Jaffe A., Ockene I., Schreiber T.L., et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial phase-I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen system and fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *JACC*. 1988;11(1):1–11. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-12-138-143
 14. Serebruanuy V.L., Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials – proposal of a new classification. *Am J Cardiol*. 2007;99(2):288–90. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2007;100(3):562. PMID: 17223436
 15. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
 16. Vicente V., Martín A., Lecumberri R., Coll-Vinent B., Suero C., González-Porrás J.R., et al. 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.
 17. Lanás-Gimeno A., Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(6):673–85. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870
 18. Albaladejo P., Samama C.M., Sié P., Kauffmann S., Mémier V., Suchon P., et al. GIHP-NACO Study Group. Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology*. 2017;127(1):111–20. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001631
 19. 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):560–8. DOI: 10.1002/phar.1597
 20. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2014;25(6):89–94. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L.* Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;25(6):89–94 (In Russ.)].
 21. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
 22. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4–23. [*Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I., et al.* Clinical guidelines «Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Current Rheumatology*. 2015;9(1):4–23 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
 23. Cryer B., Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*. 1999;117(1):17–25.
 24. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. Erratum in: *BMJ* 2002;324(7330):141.
 25. Cooke A.R., Hunt J.N. Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. *Am J Dig Dis*. 1970;15(2):95–102. PMID: 4905590
 26. Graham D.Y., Smith J.L. Aspirin and the Stomach. *Ann Intern Med*. 1986;104:390–8. DOI: 10.7326/0003-4819-104-3-390
 27. Fork F.T., Lafolie P., Tóth E., Lindgärde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(5):464–9.
 28. Куриченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31. [*Kirichenko A.A., Ebzeeva E.Yu.* Acetylsalicylic acid in secondary prevention of cardiovascular complications. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454
 29. Leung W.K., Bjarnason I., Wong V.W., Sung J.J., Chan F.K. Small bowel enteropathy associated with chronic low-dose aspirin therapy. *Lancet*. 2007;369(9561):614.
 30. Endo H., Sakai E., Kato T., Umezawa S., Higurashi T., Ohkubo H., Nakajima A. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):378–86. DOI: 10.1007/s00535-014-1028-x
 31. Watanabe T., Sugimori S., Kameda N., Machida H., Okazaki H., Tanigawa T., et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(11):1279–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
 32. Smecuol E., Sanchez M., Suarez A., Argonz J.E., Sugai E., Vazquez H., et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(5):524–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.019; 134-141
 33. Utzeri E., Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):3954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3954
 34. Wallace J.L., Syer S., Denou E., de Palma G., Vong L., McKnight W., et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314–22, 1322.e1–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075
 35. Endo H., Sakai E., Taniguchi L., Kessoku T., Komiyama Y., Ezuka A., et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(5):826–34. DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.024
 36. Iwamoto J., Mizokami Y., Saito Y., Shimokobe K., Honda A., Ikegami T., et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13133–8. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.13133
 37. Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):559–67. [*Karateev A.E.,*

- Moroz E.V., Kryukov E.V. Small intestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):559–67 (In Russ.]. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-048
38. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewska M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049
 39. Карамеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29 (In Russ.]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
 40. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., Antman E.M., Chan F.K., Furberg C.D., et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894–909. DOI: 10.1161/CIRCULATION.108.191087
 41. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
 42. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., Murphy S.A., Gibson C.M., McCabe C.H., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4
 43. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
 44. Desai J., Kolb J.M., Weitz J.I., Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):205–12. DOI: 10.1160/TH13-02-0150
 45. Kundu A., Sardar P., Sen P., Chatterjee S., Huston J., Nairooz R., et al. Patient Taking A Novel Oral Anticoagulant Presents With Major GI Bleeding. *J Atr Fibrillation*. 2015;8(3):1218. DOI: 10.4022/jafib.1218
 46. Desai J., Granger C.B., Weitz J.I., Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(2):227–39. DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.179
 47. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E., Stangier J., Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(2):386–99.
 48. Toya Y., Nakamura S., Tomita K., Matsuda N., Abe K., Abiko Y., et al. Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(3):610–4. DOI: 10.1111/jgh.13024
 49. 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):1365–8.
 50. 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):369–73.
 51. Endo H., Hosono K., Inamori M., Nozaki Y., Yoneda K., Fujita K., et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2009;44(6):544–9. DOI: 10.1007/s00535-009-0040-z
 52. Балабанцева А.П., Карамеев А.Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. Современная ревматология. 2018;12(4):95–100. [Balanbtseva A.P., Karateev A.E. Frequency and clinical endoscopic features of combined NSAID-induced gastrointestinal lesions. *Current Rheumatology*. 2018;12(4):95–100 (In Russ.]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-95-100.
 53. Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). Терапевтический архив. 2012;(5):74–9. [Vakhrushev N.M., Zagrebina E.A. Enteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment). *Therapeutic Archive*. 2012;(5):74–9 (In Russ.]. ISSN: 2309-5342
 54. Rao S.V., Eikelboom J., Steg P.G., Lincoff A.M., Weintraub W.S., Bassand J.P., et al. Academic Bleeding Consensus Multidisciplinary Working Group. Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: a proposal from the academic bleeding consensus (ABC) multidisciplinary working group. *Am Heart J*. 2009;158(6):881–6.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.008
 55. Flack K.F., Desai J., Kolb J.M., Chatterjee P., Wallentin L.C., Ezekowitz M., et al. Major Gastrointestinal Bleeding Often Is Caused by Occult Malignancy in Patients Receiving Warfarin or Dabigatran to Prevent Stroke and Systemic Embolism From Atrial Fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):682–90. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.011
 56. Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):121–32. DOI: 10.1016/j.bpg.2009.11.005
 57. Барановский А.Ю. Диагностика, профилактика и лечение НПВП-индуцированной колонопатии. Эксп клин гастроэнтерол. 2017;146(10);4–14. [Baranovskiy A.Yu. Diagnosis, prevention and treatment of NSAID-induced colonopathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;146(10);4–14 (In Russ.]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg
 58. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S., Fort J.G. on behalf of the investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):133–41. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6.16
 59. Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(3):175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427
 60. Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44–9. DOI: 10.2174/1874312901206010044
 61. Канорский С.Г., Гиляревский С.П., Тарасов А.В., Жук В.С., Явелов И.С. Новые рекомендации ЕНРА по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии российских экспертов.

- Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2018;6(19):44–56. [Kanorskiy S.G., Gilyarevskiy S.R., Tarasov A.V., Zhuk V.S., Yavelov I.S. New EHRA recommendations on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: comments of Russian experts. International Journal of Heart and Vascular Diseases. DOI: 10.15829/2311-1623-6-19]
62. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Диагностика и лечение неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: взгляд врача общей практики. Фарматека. 2011;2:32–9. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S. Diagnosis and treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a general practitioner's view. Farmateka. 2011;2:32–9 (In Russ.)]. ISSN: 2414–9128
 63. *Steffel J., Verhamme P., Potpara T., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
 64. *Radaelli F., Dentali F., Repici A., Amato A., Paggi S., Rondonotti E., Dumonceau J.M.* Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. Dig Liver Dis. 2015;47(8):621–7. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.029
 65. *Biecker E.* Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015;6(4):172–82. DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.172
 66. *Green F.W. Jr., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H.* Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. Gastroenterology. 1978;74(1):38–43.
 67. *Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Швыдко В.С., Бурагина Т.А.* Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта. Медицинский Совет. 2013;(10):22–6. [Maev I.V., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T., Andreev D.N., Shvydko V.S., Buragina T.A. Peptic ulcer bleeding treatment and recurrence prevention: a general practitioner's view. Medical Council. 2013;(10):22–6 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-10-22-26
 68. *Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J., Sung J., Hunt R.H., Martel M., Sinclair P., International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group.* International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2010;152(2):101–13. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
 69. *Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., et al.* Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. Ann Intern Med. 2019;171(11):805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
 70. *Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н.* Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение. Фарматека. 2014;2:47–53. [Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Gastrointestinal bleeding: symptoms, diagnosis and treatment. Farmateka. 2014;2:47–53 (In Russ.)]. ISSN: 2414–9128
 71. *Almegren M.* Reversal of direct oral anticoagulants. Vasc Health Risk Manag. 2017;13:287–92. DOI: 10.2147/VHRM.S138890
 72. *Tummala R., Kavtaradze A., Gupta A., Ghosh R.K.* Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. Int J Cardiol. 2016;214:292–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.056
 73. *Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A., et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017;377(5):431–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
 74. *Connolly S.J., Milling T.J. Jr., Eikelboom J.W., Gibson C.M., Currutte J.T., Gold A., ANNEXA-4 Investigators.* Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med. 2016;375(12):1131–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1607887

Сведения об авторах

Лапина Наталья Сергеевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралака ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».
 Контактная информация: nslapina@bk.ru;
 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9157-1658>

Алексеева Анастасия Алексеевна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».
 Контактная информация: anastasyalekseeva1988@mail.ru;
 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Вершинина Анна Дмитриевна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».
 Контактная информация: Alice.25@mail.ru;
 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3802-2542>

Information about the authors

Natalya S. Lapina* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.
 Contact information: nslapina@bk.ru;
 603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9157-1658>

Anastasia A. Alekseeva — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University.
 Contact information: anastasyalekseeva1988@mail.ru;
 603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Anna D. Vershinina — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University.
 Contact information: Alice.25@mail.ru;
 603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3802-2542>

Хрулева Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Контактная информация: natalynnov_82@inbox.ru;
603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3311-4437>

Мурадова Фазиле Нурмухамедовна — студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Контактная информация: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

Королева Любовь Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Контактная информация: klub2004@mail.ru;
603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7843-6128>

Natalia S. Khruleva — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: natalynnov_82@inbox.ru;
603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3311-4437>

Fazile N. Muradova — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: 603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.

Lyubov Y. Koroleva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: klub2004@mail.ru;
603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7843-6128>

Поступила: 19.12.2019 Принята: 03.02.2020 Опубликована: 30.06.2020
Submitted: 19.12.2020 Accepted: 03.02.2020 Published: 30.06.2020