Лапина Н. С., Алексеева А. А., Вершинина А. Д., Хрулева Н. С., Злобина Д. С., Королева Л. Ю.
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ

Широкое применение антитромботических препаратов (АТП) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с одной стороны, обеспечивает значительное снижение риска развития угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений, с другой – чревато опасностью развития желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), которое может возникать у 0,5–1,0% больных. Основными мерами профилактики ЖКК в этих случаях являются строгое соблюдение показаний к назначению АТП, выявление и анализ факторов риска ЖКК, по возможности их устранение. Для оценки степени риска кровотечений у больных ИБС следует использовать следующие шкалы: PRECISE-DAPT и DAPT, HAS-BLED. При наличии неустраняемых факторов риска врачебная тактика по отношению к дальнейшему ведению больного должна быть сугубо индивидуальной с определением характера повреждения, степени риска имеющегося и возможного осложнения, объема необходимых лечебно-диагностических мероприятий. Применение АТП требует контроля состояния пациента с целью своевременного выявления осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и их эффективного лечения.

Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; желудочно-кишечные кровотечения; ацетилсалициловая кислота; клопидогрел; дабигатран; ривароксабан; апиксабан; ингибиторы протонной помпы; профилактика
Для цитирования	Lapina N.S., Alekseeva A.A., Vershinina A.D., Khruleva N.S., Zlobina D.S., Koroleva L.Yu. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Coronary Heart Disease: Preventive Options. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(7):125–135. [Russian: Лапина Н. С., Алексеева А. А., Вершинина А. Д., Хрулева Н. С., Злобина Д. С., Королева Л. Ю. Желудочно-кишечные кровотечения у пациентов с ишемической болезнью сердца: возможности профилактики. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):125–135]
Автор для переписки	Лапина Наталья Сергеевна. E-mail: nslapina@bk.ru

Смертность от желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) не имеет тенденции к снижению. Так, в Приволжском федеральном округе за последние 3 года (2016–2018 гг.) она составляет от 5,4 до 12,2 случая на 100 тыс. населения, что превышает общероссийский показатель. Анализ историй болезни и амбулаторных карт показывает, что почти 50% этих больных – пациенты в возрасте 60 лет и старше с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), принимающие антитромботические препараты (АТП).

АТП включают широкий спектр препаратов: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрел, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, а также низкомолекулярные гепарины. АТП обеспечивают значительное снижение риска развития угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений. Однако применение этих препаратов может сопровождаться развитием клинически значимых нежелательных реакций, одной из которых является ЖКК. Оно может возникать у 0,5–1,0% больных, получающих АТП [1].

Накопленные данные показывают, что риск кровотечений у пациентов, получающих двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), прямо пропорционален ее продолжительности, при-

чем подобная зависимость наблюдается как при краткосрочном применении терапии, так и при приеме препаратов более 1 года [2, 3]. Популяционные исследования CURE, COMMIT, MATCH, TRITON-TIMI указали на повышение риска ЖКК при приеме низкой дозы АСК в 1,8 раза, клопидогрела – в 1,1 раза, а при комбинации АСК с клопидогрелом – в 7,4 раза [4].

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

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

Риск развития ЖКК на фоне АТП у больных ИБС

Решение проблемы профилактики ЖКК на фоне терапии АТП возлагается на формирование групп риска развития этой патологии. Для оценки риска

Таблица 1. Шкалы оценки риска, валидированные для определения длительности ДАТТ (адаптировано по [2])

Показатель	Шкала PRECISE-DAPT	Шкала DAPT
Время применения шкалы	При проведении коронарного стентирования	После 12 мес приема неосложненной ДАТТ
Оцениваемые стратегии различной длительности ДАТТ	Короткая ДАТТ (3–6 мес) в сравнении со стандартной/длительной ДАТТ (12–24 мес)	Стандартная ДАТТ (12 мес) в сравнении с длительной ДАТТ (30 мес)
Подсчет количества баллов	<p>Гемоглобин ≥ 12 11,5 11 10,5 ≤ 10 </p> <p>Лейкоциты ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20 </p> <p>Возраст ≤ 50 60 70 80 ≥ 90 </p> <p>Клиренс креатинина ≥ 100 80 60 40 20 0 </p> <p>Кровотечение в анамнезе Нет Да </p> <p>Баллы 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 </p>	<p>Возраст • ≥ 75 лет – 2 балла • от 65 до 75 лет – 1 балл • < 65 лет – 0 баллов</p> <p>Курение +1 балл</p> <p>Сахарный диабет +1 балл</p> <p>Инфаркт миокарда при поступлении +1 балл</p> <p>Предыдущие чрескожные коронарные вмешательства или инфаркт миокарда в анамнезе +1 балл</p> <p>Стент с лекарственным покрытием (паклитаксел) +1 балл</p> <p>Стент диаметром < 3 мм +1 балл</p> <p>Наличие сердечной недостаточности или снижение фракции выброса левого желудочка $< 30\%$ +2 балла</p> <p>Стентирование венозных шунтов + 2 балла</p>
Диапазон баллов	От 0 до 100 баллов	От –2 до 10 баллов
Границы значений, позволяющие принять решение	≥ 25 баллов – рекомендована короткая ДАТТ < 25 баллов – рекомендована стандартная/длительная ДАТТ	При сумме ≥ 2 баллов – рекомендована длительная ДАТТ При сумме < 2 баллов – рекомендована стандартная ДАТТ
Онлайн-калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

ДАТТ – двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия.

кровотечений у больных ИБС предложено большое число шкал [12–14].

Исследования DAPT и PRECISE-DAPT продемонстрировали, что на риск кровотечения у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, при назначении ДАТТ влияют такие факторы, как кровотечение в анамнезе, курение, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе или в настоящее время, возраст 65 лет и старше, клиренс креатинина и т. д. (см. табл. 1). Все эти факторы вошли в соответствующие шкалы (DAPT Score и PRECISE-DAPT Score), которые были валидированы для определения длительности ДАТТ в зависимости от риска кровотечения [2]. При оценке по шкале DAPT ≤ 2 баллов (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 5 баллов) из-за высокого риска кровотечений рекомендована стандартная длительность ДАТТ.

Наиболее широкое применение в клинической практике для оценки риска развития «большо-

го» кровотечения 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 > 3 баллов риск кровотечения считается высоким (соответствует частоте 3,74 на 100 пациенто-лет) [15].

Многие РКИ были посвящены определению факторов риска (ФР) ЖКК, связанных с приемом прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК). К ним относятся следующие: ЖКК и язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, рефлюкс-эзофагит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* гастрит, воспалительные заболевания кишки, дивертикулы, геморрой, ангиодисплазия, новообразования желудочно-кишечного тракта, возраст > 65 лет, сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных средств.

тельных препаратов (НПВП), других препаратов, влияющих на коагуляцию или повреждающих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <50 мл/мин/1,73 м², высокие дозы ППОАК (дабигатран 300 мг/сут, эноксабан 60 мг/сут), ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED [5, 16–19].

Они во многом перекликаются с ФР 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, «язвенногенность» выбранного НПВП, одновременное применение антикоагулянтов, глюкокортикостероидов (ГКС), алендроновой кислоты, хлорида калия, инфекция *H. pylori* [20].

Согласно рекомендациям согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт V», эта бактерия рассматривается как независимый ФР развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП. Известно, что *H. pylori* способствует экспрессии циклооксигеназы-2 в слизистой оболочке желудка, повреждает ее, может приводить к иммуносупрессии [21]. В работе J. Lauffenburger и соавт. [19] на фоне терапии дабигатраном у 2,1 % из 21 033 пациентов было зафиксировано ЖКК, причем наличие *H. pylori* увеличивало риск развития этого осложнения более чем в 4,5 раза (отношение шансов 4,75 при 95 % доверительном интервале от 1,93 до 11,68).

В клинических рекомендациях «Рациональное применение НПВП в клинической практике» [22] предложена градация ФР развития ассоциированной с приемом НПВП 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 ФР).

Патогенез поражений ЖКТ на фоне применения АТП

Ацетилсалициловая кислота

АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), предотвращая образование стимулятора тромбоцитов тромбосана 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 таких внешних факторов агрессии, как соляная кислота, пепсин, *H. pylori*, ферменты, желчные кислоты. Данное отрицательное действие пытались уменьшить путем снижения дозы АСК. При применении доз ≤ 150 мг/сут отмечалась тенденция к уменьшению частоты кровотечений. Эффективность доз ≤ 75 мг/сут вызывает сомнения в связи с недостаточной доказательной базой. Как следствие, общепринятым коридором доз стали значения 75–150 мг/сут при монотерапии АСК и 75–100 мг/сут при применении АСК в составе ДАТТ [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 механически. Прием «незащищенной» АСК ведет к острым повреждениям слизистой оболочки желудка в пределах 1 ч [23, 25, 26]. Далее молекулы АСК проникают через липидную мембрану внутрь клеток слизистой оболочки 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 оболочки 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 кишечнорастворимой оболочки и так называемых буферных форм этого соединения, у которых в качестве дополнительного компонента выступает слабое основание (обычно гидроксид магния). Благодаря этому ограничивается продолжительность повреждающего контакта слизистой оболочки желудка и АСК. Однако использование кишечнорастворимой оболочки АСК смещает ее повреждающее действие на тонкую кишку, приводя к энтеропатии, индуцированной АСК, сходной с НПВП-энтеропатией [29, 30].

АСК в низких дозах способна повреждать слизистую оболочку тонкой кишки [31]. Так, по данным капсульной эндоскопии, частота повреждения тон-

кой кишки достигает 50% у здоровых добровольцев на фоне 14-дневного приема кишечнорастворимой формы АСК в дозе 100 мг/сут [32].

Следует подчеркнуть, что НПВП-энтеропатия встречается чаще, чем НПВП-гастропатия, но является значительно реже из-за трудности диагностики и малосимптомного течения [33]. Ситуация осложняется отсутствием корреляции между клинической картиной и тяжестью эндоскопических повреждений кишечника. Более того, исследования показывают, что широко используемые для защиты верхних отделов ЖКТ ингибиторы протонного насоса (ИПН) могут значительно ухудшать НПВП-энтеропатию, что связано с изменениями в микробиоте кишечника [34]. ИПН и АСК с кишечнорастворимой оболочкой были определены в качестве значимых ФР развития эрозивно-язвенного поражения тонкой кишки у пациентов, получающих АСК в низких дозах [35]. При этом не оспаривается гастропротективный эффект этих препаратов.

Развитие НПВП-энтеропатии связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и перемещением бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления [36, 37].

Важное место в развитии 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 нехарактерна энтерогепатическая рециркуляция, и, возможно, этим объясняется меньшая степень повреждения слизистой оболочки АСК по сравнению с остальными НПВП.

Хроническое воспаление в тонкой кишке способно персистировать в течение длительного времени, сопровождаясь диapedезными 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, 38].

Ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов

Группу блокаторов рецепторов АДФ – $P2Y_{12}$ тромбоцитов представляют клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Они ингибируют агрегацию тромбоцитов,

индуцированную аденозиндифосфатом, вызывая изменения в рецепторе АДФ тромбоцитов, который получил название $P2Y_{12}$. Эти препараты не оказывают прямого негативного воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [27]. В то же время ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов ухудшают заживление 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 [39].

Проводилось много РКИ ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, сравнивающих представителей этой группы между собой по эффективности и безопасности. В частности, по данным исследования PLATO (2009 г.), тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте возникновения больших кровотечений в целом (11,6 и 11,2% соответственно), несмотря на более интенсивное ингибирование функции тромбоцитов при применении тикагрелора [40]. Это выгодно отличает тикагрелор от прасугрела. У прасугрела более выраженный антиагрегантный эффект сопровождается увеличением риска больших кровотечений [41].

Прямые пероральные антикоагулянты

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

Существует несколько механизмов, с помощью которых ППОАК способствуют ЖКК. В частности, при дефекте слизистой оболочки ЖКТ ППОАК провоцируют продолжение кровотечения за счет системного и местного блокирования свертывания крови и образования тромба [42, 43]. При этом небольшие повреждения слизистой оболочки ЖКТ могут быть обусловлены воздействием различных факторов агрессии. Кроме того, следует учитывать и ранее не диагностированные патологические состояния ЖКТ (эзофагит, эрозии, язвы, опухоли, дивертикулы, ангиодисплазии), которые также могут быть источником кровотечения на фоне приема ППОАК.

Кроме того, ППОАК могут изменять состояние защитной слизи ЖКТ и за счет этого ингибировать заживление повреждений слизистой оболочки [42, 43].

Имеются предпосылки для контактного повреждающего действия ППОАК на слизистую оболочку ЖКТ. Они связаны с низкой биодоступностью ППОАК: для дабигатрана в капсулах она составляет

6,5%, для аписабана в дозе 10 мг – 50%, самая высокая биодоступность у ривароксабана – 80%. Таким образом, после приема в содержимом ЖКТ остается большое количество ППОАК, способных оказывать местное воздействие на слизистую оболочку, приводя к кровотечению, особенно в присутствии ранее возникших поражений [42, 43].

Следует 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 [43–45].

Дабигатран подвергается биотрансформации под воздействием кишечных эстераз с высвобождением активной формы [46]. Для него описано развитие клинически значимого 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. Тоуа и соавт. [47] проанализированы данные эндоскопии 91 больного, получавшего дабигатран, согласно которым эзофагит выявлен у 19 (20,9%) из них.

Структура источников ЖКК при терапии АТП

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

В работе К. Thomopoulos и соавт. (111 ЖКК на фоне приема варфарина) наиболее частым источником кровопотери (47%) оказались язвы и эрозии желудка, 11% – язвы и эрозии двенадцатиперстной кишки, а в 30% случаев источник кровотечения не был установлен [48].

Сходные данные получены в исследовании Т. Rubin и соавт. (98 ЖКК на фоне приема варфарина): источниками кровотечения в 17% случаев были язвы, в 18% – эрозии желудка, в 9% – эрозии двенадцатиперстной кишки, в 11% – эзофагит, в 10% – анги-

одисплазия, в 9% – синдром Маллори–Вейсса, в 2% – варикоз. У 22% больных источник не был выявлен. В этой работе также представлены данные колоноскопии, которая проводилась в отсутствие патологии верхних отделов ЖКТ и при признаках кишечного кровотечения. 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 [49].

В исследовании Е. В. Мороз и соавт. [1] оценивали источники ЖКК у 71 пациента в зависимости от приема различных АТП. Источниками ЖКК были язвы и/или эрозии желудка у 39% пациентов, язвы и/или эрозии двенадцатиперстной кишки – у 21%, язвы или эрозии толстой кишки – у 28%, источник остался неизвестен в 11% случаев. Наибольшая частота эрозивного эзофагита была отмечена у пациентов, принимавших дабигатран. Существенного отличия по частоте развития язв при использовании разных АТП не выявили.

Невыясненные источники ЖКК в указанных работах можно связать либо с диапедезным кровотечением, либо с патологией тонкой кишки [50], эндоскопическая диагностика которой в данных исследованиях не проводилась.

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 [51–53].

Важно отметить, что источником ЖКК на фоне приема АТП может быть и ранее не выявленная онкопатология. Так, в работе К. Flack и соавт. [54] (n=18113) проанализирована распространенность онкопатологии как причины ЖКК на фоне терапии варфарином и дабигатраном. Из 546 случаев ЖКК, развившихся у участников исследования, 44 (8%) оказались связаны с раком, причем 35 из 44 (80%) были представлены колоректальным раком.

Клинические особенности поражения ЖКТ на фоне терапии АТП

Следует отметить, что клинические проявления НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ наблюдаются только у 40% пациентов, у 50–60% симптоматика отсутствует, так как сами НПВП обладают противоболевым свойством [55]. Причем клинические проявления не коррелируют с выраженностью и глубиной повреждений органов пищеварения. Нередко НПВП-индуцированная патология ЖКТ носит мультифокальный характер с соответствующей симптоматикой [56].

Клиническими признаками поражения пищевода являются изжога, отрыжка, дисфагия и одиофагия. Последняя обуславливает необходимость дифференциальной диагностики со стенокардией. Для гастропатии характерен абдоминальный болевой синдром, нередко в сочетании с диспепсией. НПВП-индуцированная энтеропатия обычно не сопровождается симптомами. Однако в большинстве случаев она может быть предположена при выявлении хронической железодефицитной анемии и гипоальбуминемии на фоне длительного приема НПВП. Иногда развиваются осложнения: ЖКК неясной этиологии (отсутствуют изменения по данным эзофагогастродуодено- и колоноскопии), перфорация кишки, тонкокишечная непроходимость [57].

Следует учесть, что железодефицитная анемия, развивающаяся как следствие эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, представляет существенную угрозу для здоровья кардиологических пациентов, повышая риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [58].

Профилактика ЖКК у больных ИБС

Меры профилактики ЖКК у больных ИБС включают соблюдение четких показаний к проведению терапии АТП [2, 3, 59], тщательный анализ ФР и по возможности их устранение (тестирование на наличие *H. pylori* и проведение эрадикации при необходимости, отказ от курения и приема алкоголя) [60].

Кроме того, необходимо собрать медикаментозный анамнез (сопутствующий прием ГКС, НПВП). Прием низких доз АСК или других НПВП с варфарином или ППОАК в 2 раза увеличивает риск развития кровотечений [42, 43, 61, 62]. В случае необходимости приема НПВП целесообразно отдавать предпочтение более безопасным для ЖКТ препаратам (целекоксиб) [22].

Пациент должен получить от врача всю необходимую информацию о безопасном использовании АТП. Перед назначением АТП целесообразно проведение эндоскопического обследования, особенно у пожилых пациентов, в целях выявления ФР. При оценке риска ЖКК важно использовать стандартные шкалы (DART и PRECISE-DART, HAS-BLED), позволяющие фиксировать в медицинской документации его уровень.

При наличии ФР (в первую очередь таких как ЖКК, язва/эрозии желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сопутствующий прием ГКС, НПВП, ДАТТ) наиболее эффективными средствами профилактики кровотечений из верхних от-

делов ЖКТ являются ИПН [60, 63, 64]. Эти препараты достоверно (на 40–50%) снижают риск развития ЖКК и имеют преимущества перед блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов [65] и рабамипидом. Следует учитывать, что ИПН в некоторой степени снижают биодоступность ППОАК, однако не так выражено, как биодоступность варфарина или клопидогрела [42]. В связи с этим ИПН, имеющий дополнительные внепеченочные пути метаболизма (рабепразол) и/или в меньшей степени ингибирующий изофермент CYP2C19 цитохрома P-450 (пантопразол), может быть препаратом выбора для профилактики и лечения гастропатий, вызванных АТП [60]. Китайские исследователи выявили, что при длительном применении рабепразола в сочетании с клопидогрелом риск развития сердечно-сосудистых осложнений значительно меньше, чем при применении других ИПН [66].

В случае необходимости применять ППОАК у больных с ФР (HAS-BLED >3 баллов) рекомендуется использование меньших доз дабигатрана (220 мг/сут) или назначение более безопасного апиксабана на фоне ИПН [42].

Для снижения риска кровотечения, вызванного плановыми медицинскими манипуляциями, ППОАК следует отменить за 24 ч до процедуры в обычных случаях и за 48 ч при оценке по шкале HAS-BLED >3 баллов. Обычно этого срока достаточно для «вымывания» препарата. Однако при нарушении функции почек (СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) дабигатран отменяют за 96 ч, а ингибиторы Ха – за 48 ч до манипуляции. После планового вмешательства вернуться к приему ППОАК можно через 12–24 ч в обычных случаях и через 48 ч в группах высокого риска, если манипуляция прошла без осложнений [67].

Учитывая частую «бессимптомность» побочных эффектов АТП со стороны ЖКТ, в целях их раннего выявления следует осуществлять регулярный мониторинг состояния пациентов. Он включает определение клинико-лабораторных признаков гастроэнтерокопатии и эндоскопию ЖКТ [60]. В случае обнаружения патологии необходимо соответствующее лечение, что также является неотъемлемой частью профилактики ЖКК. Так, в случае выявления НПВП-гастропатии (эрозии, язвы) по возможности отменяют АСК и назначают ИПН в стандартных или (при осложненном течении эрозий и язв) двойных дозах сроком на 4–8 нед [20]. Доказана большая эффективность ИПН в отношении лечения НПВП-гастропатий по сравнению с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина, синтетическими аналогами простагландина E1 (мизопростол) [68, 69].

При невозможности отмены АСК лечение НПВП-гастропатий осуществляют ИПН на фоне продолжающегося ее приема. В случае обнаружения у больных *H. pylori* обязательно проводится эрадикация, подробно описанная в клинических рекомендациях [20, 70]. Эффективность лечения можно увеличить, добавив к стандартной дозе ИПН висмута трикалия дигидрат [71]. После заживления язвы назначается постоянная терапия стандартными (или двойными) дозами ИПН.

В качестве лечебных и профилактических мероприятий НПВП-энтеропатии патогенетически обосновано использование комплексного цитопротектора ребамипида, повышающего содержание простагландинов Е2 и I2 в слизистой оболочке всех отделов ЖКТ. Его способность предупреждать АСК-индуцированную энтеропатию продемонстрирована в нескольких исследованиях с участием добровольцев, получавших низкие дозы АСК [72, 73]. Имеются также РКИ, в которых эффективность ребамипида показана у больных с диагностированной НПВП-энтеропатией [74, 75]. Существенная роль синдрома избыточного бактериального роста в формировании НПВП-энтеропатии предполагает антибиотикотерапию этого осложнения. Имеются экспериментальные и клинические работы, показавшие эффективность невсасываемого антибиотика широкого спектра действия рифаксимины при НПВП-энтеропатии [76–78]. Помимо антибиотиков улучшить состояние микрофлоры кишечника можно с помощью пробиотических препаратов. Эффективность пробиотиков для лечения поражения тонкой кишки, вызванного приемом низких доз АСК, продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях [79, 80].

При назначении АТП очень важно учитывать патологию почек и печени, нарушение функции которых способно увеличить время выведения ППОАК и существенно увеличить концентрацию препаратов и их активных метаболитов в плазме крови.

Согласно новым рекомендациям Европейской ассоциации аритмологов по антикоагулянтной терапии у больных с ФП (2018 г.) [59, 81], врачу необходимо

не реже 1 раза в год обследовать пациентов, принимающих ППОАК (оценивать гемоглобин, показатели функции почек и печени). Более частому контролю подлежат пациенты в возрасте 65 лет и старше, с коморбидной патологией, со сниженной функцией почек. В зависимости от клиренса креатинина рекомендуется корректировка доз ППОАК:

- <15 мл/мин ППОАК не может быть назначен из-за его накопления в организме и угрозы кровотечения;
- 15–30 мл/мин – могут применяться сниженные дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки) или апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), дабигатран не используется;
- 30–50 мл/мин – допустимо назначение дабигатрана в дозе 110–150 мг 2 раза в сутки в зависимости от риска кровотечения.

Заключение

Таким образом, желудочно-кишечные кровотечения, связанные с терапией антитромботическими препаратами у больных ишемической болезнью сердца, – серьезная медицинская проблема. Ее значение будет только возрастать в связи с постоянным расширением использования препаратов этих классов. Большинство пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих антитромботические препараты, относятся к группе пожилого возраста и имеют множественную сопутствующую патологию, а значит, у многих из них имеются факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений. Следовательно, решение о назначении антитромботических препаратов требует взвешенного подхода, оценки факторов риска желудочно-кишечных кровотечений, а их применение – тщательного контроля за состоянием пациента, своевременного выявления заболеваний желудочно-кишечного тракта и использования рациональных методов профилактики.

Конфликт интересов: не заявляется.

Статья поступила 15.11.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moroz E.V., Artemkin E.N., Kryukov E.V., Chernetsov V.A. Gastro-Intestinal Tract Complications During Antithrombotic Therapy. General Reanimatology. 2018;14(3):15–26. [Russian: Мороз Е.В., Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии. Общая реаниматология. 2018;14(3):15–26]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-15-26
2. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2018;53(1):34–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334
3. Mehta SR, Baine KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. Canadian Journal of Cardiology. 2018;34(3):214–33. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.012
4. Siller-Matula JM, Huber K, Christ G, Schror K, Kubica J, Herkner H et al. Impact of clopidogrel loading dose on clin-

- ical 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
5. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation Clinical Perspective: 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
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(24):2342–52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
10. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(11):1674–1683.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031
11. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
12. GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(10):673–82. DOI: 10.1056/NEJM199309023291001
13. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial – Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(1):1–11. DOI: 10.1016/0735-1097(88)90158-1
14. Serebruany VL, Atar D. Assessment of Bleeding Events in Clinical Trials – Proposal of a New Classification. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(2):288–90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.07.091
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. 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 JR et al. 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: Revista De La Sociedad Espanola De Medicina De Emergencias*. 2017;29(1):18–26. PMID: 28825264
17. Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*. 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. 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 JC, Rhoney DH, Farley JF, Gehi AK, Fang G. Predictors of Gastrointestinal Bleeding Among Patients with Atrial Fibrillation After Initiating Dabigatran Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;35(6):560–8. DOI: 10.1002/phar.1597
20. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(5):89–94. [Russian: 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. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(5):89–94]
21. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
22. 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 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. [Russian: 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]. 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. PMID: 10381905
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. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
25. Cooke AR, Hunt JN. Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1970;15(2):95–102. PMID: 4905590
26. Graham DY. Aspirin and the Stomach. *Annals of Internal Medicine*. 1986;104(3):390–8. DOI: 10.7326/0003-4819-104-3-390
27. Fork FT, Lafolie P, Tóth E, Lindgärde F. Gastroduodenal Tolerance of 75 mg Clopidogrel versus 325 mg Aspirin in Healthy Volunteers: A Gastroscopic Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2000;35(5):464–9. DOI: 10.1080/003655200750023705
28. Kirichenko A.A., Ebzeeva E.Iu. Acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular complications. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31. [Russian: Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Consilium Medicum. 2019;21(5):28–31]. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454
29. Leung WK, Bjarnason I, Wong VW, Sung JJ, Chan FK. Small bowel enteropathy associated with chronic low-dose aspirin

- therapy. *The Lancet*. 2007;369(9561):614. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60282-7
30. Endo H, Sakai E, Kato T, Umezawa S, Higurashi T, Ohkubo H et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *Journal of Gastroenterology*. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(11):1279–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
32. Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H et al. Low-Dose Aspirin Affects the Small Bowel Mucosa: Results of a Pilot Study With a Multidimensional Assessment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(5):524–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.019
33. Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(22):3954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3954
34. Wallace JL, 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):1314–1322.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075
35. Endo H, Sakai E, Taniguchi L, Kessoku T, Komiya 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. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;80(5):826–34. DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.024
36. 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. [Russian: 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]. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-048
37. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, 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
38. 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. [Russian: Каратеев 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]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
39. Writing Committee Members, Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL et al. 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/CIRCULATIONAHA.108.191087
40. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
41. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH 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. *The Lancet*. 2009;373(9665):723–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4
42. Cheung K-S, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(11):1954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
43. Desai J, Kolb J, Weitz J, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;110(08):205–12. DOI: 10.1160/TH13-02-0150
44. Kundu A, Sardar P, Sen P, Chatterjee S, Huston J, Nair-rooz R et al. Patient Taking A Novel Oral Anticoagulant Presents With Major GI Bleeding. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2015;8(3):1218. DOI: 10.4022/jafib.1218
45. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;78(2):227–39. DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.179
46. 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 Metabolism and Disposition*. 2008;36(2):386–99. DOI: 10.1124/dmd.107.019083
47. Toya Y, Nakamura S, Tomita K, Matsuda N, Abe K, Abiko Y et al. Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics: Dabigatran-induced esophagitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(3):610–4. DOI: 10.1111/jgh.13024
48. Thomopoulos KC. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: Endoscopic findings, clinical management and outcome. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(9):1365–8. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1365
49. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(3):369–73. PMID: 14528210
50. 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. *Journal of Gastroenterology*. 2009;44(6):544–9. DOI: 10.1007/s00535-009-0040-z
51. Balabantseva A.P., Karateev A.E. The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):95–100. [Russian: Балабанцева А.П., Каратеев А.Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. Современная ревматология. 2018;12(4):95–100]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-95-100
52. Vakhrushev N.M., Zagrebina E.A. Enteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment). *Therapeutic Archive*. 2012;84(5):74–9. [Russian: Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). Терапевтический архив. 2012;84(5):74–9]
53. Rao SV, Eikelboom J, Steg PhG, Lincoff AM, Weintraub WS, Bassand J-P et al. Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: A proposal from the Academic Bleeding Consensus (ABC) Multidisciplinary Working Group. *American Heart Journal*. 2009;158(6):881–886.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.008
54. Flack KF, Desai J, Kolb JM, Chatterjee P, Wallentin LC, 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(5):682–90. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.011
55. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin

- and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010;24(2):121–32. DOI: 10.1016/j.bpg.2009.11.005
56. Baranovsky A.Yu. Diagnosis, prevention and treatment of NSAID-induced colopathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;10:4–14. [Russian: Барановский А.Ю. Диагностика, профилактика и лечение НПВП-индуцированной колонопатии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;10:4–14]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg
57. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel: Current Opinion in *Gastroenterology*. 2018;34(3):175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427
58. 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. *The Open Rheumatology Journal*. 2012;6(1):44–9. DOI: 10.2174/1874312901206010044
59. Kanorskii S.G., Gilyarevskii S.R., Tarasov A.V., Zhuk V.S., Yavelov I.S. New EHRA guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: comments of Russian expert. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(19):44–56. [Russian: Канорский С.Г., Гиляревский С.Р., Тарасов А.В., Жук В.С., Явелов И.С. Новые рекомендации EHRA по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии российских экспертов. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(19):44–56]
60. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Belova G.V. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophagogastric-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs “NSAID”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;3:4–18. [Russian: Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеев С.А., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Белова Г.В. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;3:4–18]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg
61. 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. [Russian: 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
62. Radaelli F, Dentali F, Repici A, Amato A, Paggi S, Rondonotti E et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(8):621–7. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.029
63. Sugano K, Choi M-G, Lin J-T, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut*. 2014;63(7):1061–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304722
64. Scheiman JM, Lanis A, Veldhuyzen van Zanten S, Baldychewa I, Svedberg L-E, Nagy P. Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: A post-hoc analysis of the OBERON trial. *International Journal of Cardiology*. 2015;182:500–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.140
65. Mo C. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(17):5382–92. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5382
66. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C et al. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(2):142–52. DOI: 10.1177/1074248416663647
67. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut*. 2016;65(3):374–89. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311110
68. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ et al. Omeprazole Compared with Misoprostol for Ulcers Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(11):727–34. DOI: 10.1056/NEJM199803123381105
69. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, van Rensburg CJ et al. A Comparison of Omeprazole with Ranitidine for Ulcers Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(11):719–26. DOI: 10.1056/NEJM199803123381104
70. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology and Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. [Russian: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
71. Karateev A.E., Nasonov E.L., Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G. Combined treatment of gastric ulcers induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Results of a 4-week open-label controlled trial evaluating the effectiveness of the combination of a proton pump inhibitor and bismuth tripotassium dicitrate. *Therapeutic Archive*. 2009;81(6):62–7. [Russian: Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дидитрата. *Терапевтический Архив*. 2009;81(6):62–7]
72. Mizukami K. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(46):5117–22. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5117
73. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, Ogawa T, Ohda Y, Tomita T et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;59(8):1885–90. DOI: 10.1007/s10620-014-3108-4
74. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *Journal of Gastroenterology*. 2014;49(2):239–44. DOI: 10.1007/s00535-013-0805-2

75. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, Sakata Y, Tanigawa T, Shiba M et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of High-Dose Rebamipide Treatment for Low-Dose Aspirin-Induced Moderate-to-Severe Small Intestinal Damage. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
76. Lim YJ, Chun HJ. Recent Advances in NSAIDs-Induced Enteropathy Therapeutics: New Options, New Challenges. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013;2013:761060. DOI: 10.1155/2013/761060
77. Fornai M, Antonioli L, Pellegrini C, Colucci R, Sacco D, Tirotta E et al. Small bowel protection against NSAID-injury in rats: Effect of rifaximin, a poorly absorbed, GI targeted, antibiotic. *Pharmacological Research*. 2016;104:186–96. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.031
78. Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M et al. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology*. 2017;152(5):980-982.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.007
79. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *Journal of Gastroenterology*. 2011;46(7):894–905. DOI: 10.1007/s00535-011-0410-1
80. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H et al. Yogurt Containing *Lactobacillus gasseri* Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion*. 2017;95(1):49–54. DOI: 10.1159/000452361
81. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, De-steghe 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