

Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика

Мороз Е.В.¹, Каратеев А.Е.², Крюков Е.В.¹, Чернецов В.А.¹

¹ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹105229 Москва, Госпитальная пл., 3 ;
²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹3, Gospitalnaya Sq., Moscow 105229; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
ae karat@yandex.ru

Contact:
Andrei Karateev;
ae karateev@rambler.ru

Поступила 14.09.17

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) — прямой ингибитор тромбина дабигатран, селективные ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан — все шире используются в реальной клинической практике как эффективное антитромботическое средство. К сожалению, эти препараты могут вызывать серьезные неблагоприятные реакции, среди которых одним из наиболее частых является желудочно-кишечное кровотечение. Это осложнение ежегодно развивается у 2–3% больных, принимающих НОАК. Источники кровотечения могут находиться как в верхних, так и в нижних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Передко причиной кровотечения становятся недиагностированные новообразования ЖКТ, чаще — колоректальный рак. Согласно данным клинических и когортных исследований, наибольший риск кровотечений отмечается при использовании ривароксабана. Факторами риска являются пожилой возраст, сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов, аспирин, других антикоагулянтов, патология ЖКТ, инфекция *H. pylori*, нарушение функции почек и печени, прием алкоголя. Лечение желудочно-кишечного кровотечения осуществляется по общим принципам, с использованием эндоскопических и хирургических методов. Особое значение придается блокаде антикоагулянтного действия НОАК. В последнее время с этой целью была разработана и проходит клиническую апробацию целая серия «антидотов» — идаруцизумаб (он уже применяется в ряде стран мира), андексанет и цирапарантаг. Профилактика кровотечений заключается в контроле факторов риска, рациональном использовании НОАК, профилактическом назначении ингибиторов протонной помпы, своевременном прерывании приема антикоагулянтов перед травматическими медицинскими манипуляциями на органах ЖКТ (в частности, перед определенными эндоскопическими процедурами).

Ключевые слова: антикоагулянты; дабигатран; ривароксабан; апиксабан; неблагоприятные реакции; желудочно-кишечное кровотечение; факторы риска; лечение; профилактика.

Для ссылки: Мороз ЕВ, Каратеев АЕ, Крюков ЕВ, Чернецов ВА. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):675–684.

GASTROINTESTINAL BLEEDING WITH THE USE OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, TREATMENT, AND PREVENTION

Moroz E.V.¹, Karateev A.E.², Kryukov E.V.¹, Chernetsov V.A.¹

Novel oral anticoagulants (NOACs), such as the direct thrombin inhibitor dabigatran and the selective factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban, are increasingly used as an effective antithrombotic drug in real clinical practice. Unfortunately, these medications can cause severe adverse events, including gastrointestinal bleeding, one of the most common events. This complication annually develops in 2–3% of patients taking NOACs. The sources of bleeding can be in both the upper or lower gastrointestinal tract (GIT). The common cause of bleeding is undiagnosed GIT neoplasms, often colorectal cancer. Clinical and cohort studies show that the greatest risk of bleeding is observed with the use of rivaroxaban. The risk factors are advanced age, concurrent administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and other anticoagulants, gastrointestinal diseases, *H. pylori* infection, impaired renal and hepatic functions, and alcohol intake. Gastrointestinal bleeding is treated on general principles, by applying endoscopic and surgical techniques. Particular importance is attached to the blockade of the anticoagulant effects of NOACs. For this, the entire range of antidotes, such as idarucizumab (it has been already applied in several countries of the world), andexanet, and ciraparantag, has been recently designed and is undergoing clinical trials. Bleeding prevention involves control of risk factors, rational use of NOACs, prophylactic administration of proton pump inhibitors, timely discontinuation of anticoagulation prior to traumatic medical procedures on the gastrointestinal organs (before certain endoscopic procedures in particular).

Keywords: anticoagulants; dabigatran; rivaroxaban; apixaban; adverse events; gastrointestinal bleeding; risk factors; treatment; prevention.

For reference: Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):675–684 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-675-684>

Антикоагулянты — один из наиболее востребованных классов лекарственных препаратов. Они предотвращают развитие сосудистых тромбозов, которые являются веду-

щей причиной «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной коронарной смерти), которые наиболее часто становятся причиной ги-

бели людей в развитых странах мира. Эти препараты незаменимы в кардиологии, для профилактики осложнений сахарного диабета, при периферических заболеваниях сосудов (в частности, при тромбозах), в хирургической практике для профилактики послеоперационной тромбоэмболии [1–3].

За последнее десятилетие возможности антикоагулянтной терапии существенно расширились. Был создан и внедрен в практику новый класс препаратов, эффективно влияющих на свертывание крови, — так называемые новые пероральные антикоагулянты (НОАК): прямой ингибитор тромбина дабигатран, селективные ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Эти препараты эффективнее, чем низкие дозы аспирина (НДА), и значительно удобнее в использовании, чем антагонисты витамина К (АВК), такие как варфарин, ведь действие варфарина наступает не сразу (через 5–7 дней), его эффект может существенно различаться у разных пациентов из-за генетического полиморфизма (в частности, по VKORC1 и CYP2C9), при его использовании нужно обязательно контролировать лабораторные показатели свертывания крови — протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (МНО), проводить «титрацию» дозы. Для НОАК такой необходимости нет, поэтому они быстро завоевали популярность у врачей и с каждым годом все шире используются в реальной клинической практике [1–3].

Например, в 2014 г. в США на амбулаторных визитах было зафиксировано 4,21 млн назначений НОАК [4]. По данным Французского национального агентства по контролю безопасности лекарств (ANSM), в 2014 г. антикоагулянты регулярно принимали 1,73 млн пациентов, причем 30% — НОАК [5].

К сожалению, антикоагулянты могут вызывать серьезные неблагоприятные реакции (НР), прежде всего кровотечения. Вследствие широкого использования этих лекарств связанные с ними осложнения стали важной медицинской и социальной проблемой [5–7]. Серьезность данной проблемы показывает работа американских ученых, посвященная частоте летальных исходов, связанных с приемом НОАК. Были представлены данные национальной базы по регистрации HP FAERS (система сообщений о НР Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США — FDA). Для варфарина было зарегистрировано 153 911 сообщений (ноябрь 1997 г. — декабрь 2015 г.), для дабигатрана — 46 250 (март 2005 г. — декабрь 2015 г.), для ривароксабана — 64 512 (октябрь 2007 г. — декабрь 2015 г.), для апиксабана — 17 789 (сентябрь 2006 г. — декабрь 2015 г.), для эдоксабана — 755 (май 2012 г. — декабрь 2015 г.). Доля летальных исходов среди этих сообщений составила 12,7; 15,1; 9,8; 9,5; 7,0% соответственно [8].

Одной из наиболее частых и опасных НР при использовании НОАК являются кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Как оказалось, НОАК, хотя имеют иной механизм действия, чем НДА и варфарин, вызывают желудочно-кишечные кровотечения столь же часто, как «старые» антитромботические средства [6, 7].

В качестве примера можно привести результаты масштабного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) RE-LY, в котором сравнивались эффективность и безопасность варфарина (n=6022), дабигатрана в дозе 220 мг/сут (n=6015) и 300 мг/сут (n=6076)

у больных с фибрилляцией предсердий. В этой работе, как и во всех приведенных далее, в качестве основного критерия риска осложнений оценивалась частота так называемых больших кровотечений. «Большим» кровотечение считалось в том случае, когда отмечалось снижение уровня гемоглобина на 2 г/дл или требовалось переливание как минимум двух стандартных доз эритроцитарной массы. Кровотечение из ЖКТ считалось «угрожающим жизни», если оно приводило к смерти, снижало уровень гемоглобина на 5 г/дл, требовало переливания четырех и более стандартных доз эритроцитарной массы, сопровождалось нарушением гемодинамики (была необходимость в инотропной поддержке) или хирургического вмешательства [9].

Доля желудочно-кишечных кровотечений при приеме варфарина составила 1,25%. На фоне терапии дабигатраном, в зависимости от дозы препарата, доля кровотечений из ЖКТ была 1,36 и 1,85%. Видно, что дабигатран в дозе 300 мг/сут вызывал кровотечения в 1,5 раза чаще, чем варфарин (p<0,001). Нужно отметить, что структура источников кровотечения различалась. На фоне приема варфарина в большинстве случаев это были верхние отделы ЖКТ (75%), и лишь 25% составили кишечные кровотечения. При лечении дабигатраном в дозах 220 и 300 мг/сут источники кровотечения распределились почти поровну: 53% — из верхних отделов, а 47% — из нижних отделов ЖКТ [9].

Аналогичная ситуация касается сравнения безопасности НОАК и НДА. Это демонстрируют данные 12-месячного РКИ (n=3365), в котором сравнивалась эффективность ривароксабана в дозах 20 и 10 мг/сут, и НДА, назначенных для профилактики венозной тромбоэмболии. Ривароксабан в обеих дозировках оказался достоверно эффективнее. Но доля «больших» кровотечений при использовании нового препарата оказалась несколько большей: 0,5% — в группе 20 мг, 0,4% — в группе 10 мг и 0,3% — в группе НДА [10].

Метаанализ 7 РКИ (n=6778), где сравнивались варфарин, НОАК и НДА, показал, что риск «больших» кровотечений при терапии НОАК был даже выше, чем на фоне приема НДА, — отношение шансов (ОШ) 1,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–18,06 и 1,28 (95% ДИ 0,47–3,48) соответственно [11].

Очевидно, что данное осложнение требует самого пристального внимания, поскольку оно представляет реальную угрозу жизни больных. Следует также учесть финансовую составляющую этой проблемы. По данным американских ученых, лечение одного «большого» желудочно-кишечного кровотечения, возникшего на фоне приема НОАК, в среднем обходилось в 28 тыс. долларов и требовало 5,3 сут госпитализации [12].

Патогенез желудочно-кишечных кровотечений, вызванных новыми пероральными антикоагулянтами

Почему НОАК вызывают кровотечения из ЖКТ? Это не простой вопрос, потому что на развитие данного осложнения могут влиять многие факторы, конкретный вклад которых неизвестен. Во-первых, антикоагулянты могут вызывать кровотечение, если уже имеется нарушение целостности слизистой оболочки (СО) ЖКТ. Как известно, подслизистый слой насыщен кровеносными сосудами, необходимыми для поддержания высокого метаболизма и ре-

паративного потенциала эпителиоцитов. Локальное повреждение богатой сосудами ткани неизбежно вызывает минимальное кровоизлияние в СО. Однако НОАК вследствие как системного, так и местного действия блокируют свертывание крови и образование тромба, а также могут спровоцировать продолжение кровотечения [6, 7].

Небольшие повреждения СО могут возникать достаточно часто, ведь она постоянно находится под воздействием агрессивной внешней среды. В желудке это кислота и пепсин, *Helicobacter pylori* (который встречается у 30–50% жителей развитых стран). В тонкой кишке — химус, богатый ферментами и желчными кислотами (сильными детергентами), в толстой — активная бактериальная флора, включая персистирующие условно-патогенные организмы. Нельзя забывать и о повреждающем действии пищи, содержащей раздражающие специи, органические кислоты, тугоплавкие жирные кислоты, ксенобиотики. СО также повреждают крепкий алкоголь и компоненты сигаретного дыма у курильщиков.

Хорошо известен тот факт, что единичные эрозии и геморрагии возникают даже у людей, не предъявляющих каких-либо жалоб со стороны ЖКТ и не принимающих лекарства, вызывающие повреждения СО. Например, у здоровых добровольцев, участвовавших в испытаниях нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), до их назначения эрозии верхних отделов ЖКТ и тонкой кишки обнаруживались в 5–10% случаев [6]. Есть и более серьезная патология. По статистике, каждый десятый житель Земли хотя бы раз в жизни имел пептическую язву, а частота язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, составляет в популяции 5–6% [13, 14]. Не у всех пациентов язва выявляется или правильно лечится, что создает возможность рецидива. Поэтому даже считающие себя «здоровыми» люди могут иметь не диагностированную патологию ЖКТ. Например, в недавнем исследовании японских ученых Т. Shimamoto и соавт. [15] изучалось влияние приема кофе на развитие осложнений со стороны ЖКТ. Было обследовано 8013 здоровых жителей, и оказалось, что у 43 (0,5%) были язвы желудка, у 32 (0,4%) — язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК), а у 994 — рефлюкс-эзофагит (12,4%). У 31,2% обследованных лиц был обнаружен *H. pylori*.

Нельзя также забывать о широком использовании НПВП — одного из главных факторов, являющихся причиной развития пептической язвы и желудочно-кишечных кровотечений в современном мире. Сотни миллионов людей принимают эти средства, в основном в режиме «по требованию», при этом, как известно, у 20–30% возникают бессимптомные эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ [16, 17].

Важным моментом, который может влиять на развитие кровотечений из ЖКТ при использовании НОАК, является их низкая биодоступность. Так, для дабигатрана этексилата в капсулах она составляет всего 6,5%, для апиксабана в дозе 10 мг — 50%. Самая высокая биодоступность, порядка 80%, у ривароксабана, однако она подвержена значительным индивидуальным колебаниям. Таким образом, после перораль-

ного приема в содержимом ЖКТ остается большое количество НОАК, которое выводится с калом. При этом дабигатрана этексилат (пролекарство) подвергается биотрансформации под воздействием кишечных эстераз с высвобождением активного дабигатрана. Это создает предпосылки для контактного повреждающего действия на СО ЖКТ, в том числе кишечника [6, 7]. Важно отметить, что для дабигатрана описано развитие поражения пищевода (см. ниже), которое не зафиксировано при использовании других НОАК. Этот факт косвенно отражает возможность контактного повреждающего действия данного препарата. Кроме того, обсуждается биологическое действие НОАК, не связанное с антитромботическим эффектом. Вероятно, они могут вызывать изменения состояния слизи, покрывающей СО и защищающей ее от действия внешних факторов агрессии, или замедлять заживление уже имеющихся повреждений СО [6, 7, 18].

Источники кровотечения

Для оптимального подхода к лечению и профилактике желудочно-кишечных кровотечений, вызванных НОАК, необходимо четко знать, что является источником этого кровотечения. К сожалению, очень мало работ, где детально описывается эндоскопическая картина верхних и нижних отделов ЖКТ на фоне приема антикоагулянтов. Мы не встретили специальных исследований, в которых изучалась динамика изменений ЖКТ на фоне приема НОАК, с использованием регулярного эндоскопического контроля.

Поэтому большой интерес представляют работы, в которых ученые проводили анализ точных источников кровотечений из органов ЖКТ, возникших при лечении варфарином. Так, К. Thomopoulos и соавт. [19] сопоставили источники кровотечения у 111 больных (средний возраст — 67,7 года), у которых это осложнение развилось на фоне приема варфарина, и 604 пациентов (средний возраст — 62,9 года) с желудочно-кишечным кровотечением, которое возникло без использования этих лекарств. Следует отметить, что во второй группе гораздо чаще использовались НПВП — (63,5%), тогда как среди получавших варфарин эти лекарства принимали только 31,5% пациентов. Структура источников кровотечения показана на рис. 1. Как видно, при использовании варфарина было существенно меньше язв, и главное — более чем у четверти больных источник не был выявлен. Доля летальных исходов оказалась практически одинаковой — 3,6 и 3,3% соответственно [19].

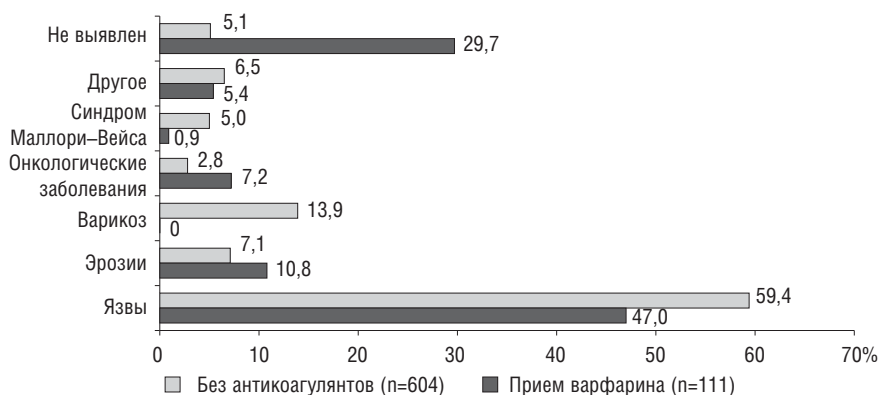


Рис. 1. Источники желудочно-кишечных кровотечений у лиц, получавших и не получавших варфарин [19], %

Т. Rubin и соавт. [20], проведя ретроспективный анализ 98 случаев желудочно-кишечных кровотечений (7,3% летальных исходов), возникших на фоне приема варфарина, получили близкие результаты. Так, источниками кровотечения из верхних отделов ЖКТ в 17,0% случаев были язвы, в 18,2% — эрозии желудка, в 9,1% — эрозии ДПК, в 11,4% — эзофагит, в 10,2% — ангиодисплазия, в 9,4% — синдром Маллори—Вейса, в 2,3% — варикоз. У 21,6% больных источник не был выявлен. В этой работе также представлены данные эндоскопии толстой кишки, которая проводилась при отсутствии патологии верхних отделов ЖКТ и признаках кишечного кровотечения. Авторы определили следующие источники кровотечения: дивертикулы — в 24,3% случаев, онкология — в 13,5%, ангиодисплазия — в 10,8%, колит и геморрой — по 5,4%; в 40,5% случаев изменения не были выявлены.

Как видно из представленных работ, у существенной части больных с развившимся на фоне приема антикоагулянтов желудочно-кишечным кровотечением его причину не удается установить. Вероятно, речь могла идти о диффузном диапедезном кровотечении или патологии тонкой кишки, которую трудно диагностировать. Следует учесть, что работы К. Thomopoulos и соавт. [19] и Т. Rubin и соавт. [20] были опубликованы в 2005 и 2003 гг., когда капсульная эндоскопия, основной современный метод эндоскопической диагностики поражения тощей и подвздошной кишки, только входила в клиническую практику.

Важно отметить, что существенная часть случаев кровотечений из ЖКТ приходилась на не диагностированную до этого онкологическую патологию. Возможность кровотечения из злокачественной опухоли или доброкачественного изъязвленного полипа всегда следует учитывать в данной ситуации, ведь большинство больных, получающих антикоагулянты, — люди пожилого возраста.

Данный вопрос специально изучался в работе К. Flack и соавт. [21], которые проанализировали, как часто злокачественные опухоли являлись причиной кровотечения при использовании НОАК. Материалом для оценки были данные РКИ, где дабигатран сравнивался с варфарином ($n=18\,113$). Из 546 случаев серьезного желудочно-кишечного кровотечения, развившегося у участников исследования, 44 (8,1%) оказались связаны с недиагностированным раком. В группе дабигатрана это было 34 случая из 398, в группе варфарина — 10 из 148 (различие недостоверно; $p=0,60$). Большинство случаев онкологической патологии — 35 из 44 (79,5%) — были представлены колоректальным раком.

Особенностью дабигатрана, как было отмечено выше, является способность вызывать серьезное поражение пищевода в виде тяжелого эзофагита. Имеется немало спонтанных сообщений и описаний случаев развития множественных эрозий, язв или десквамации СО пищевода, возникшей на фоне приема этого антикоагулянта [22–26]. По всей вероятности, единственной работой, где проведен статистический анализ данной патологии, стало исследование У. Тоуа и соавт. [27]. Они проанализировали данные эндоскопии 91 больного, получавшего дабигатран, и выявили эзофагит у 19 (20,9%) из них. Эзофагит проявлялся линейными участками десквамации эпителия, захватывающими нижнюю и среднюю треть пищевода. У 68,4% больных эта патология сопровождалась выраженной клинической симптоматикой.

Любопытно отметить, что в РКИ (например, RE-LY) частота поражения пищевода у пациентов, получавших дабигатран и варфарин, существенно не различалась [9].

Риск желудочно-кишечных кровотечений при использовании разных новых пероральных антикоагулянтов по данным рандомизированных контролируемых исследований

Большое число РКИ, в которых изучались сравнительная эффективность и безопасность антикоагулянтов, а также опыт реальной клинической работы позволяют сопоставить риск НР при использовании разных представителей этой лекарственной группы.

Дабигатран сравнивался с варфарином в нескольких РКИ. В исследовании RE-COVER ($n=2539$) кровотечения из ЖКТ возникли у 4,2% больных, получавших дабигатран 300 мг/сут, и у 2,8% больных, принимавших варфарин [28]. В уже упомянутом исследовании RE-LY ($n=18\,113$) «большие» желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 1,85% больных, получавших дабигатран в дозе 300 мг/сут, у 1,36% получавших 220 мг/сут и у 1,25% получавших варфарин. Число кровотечений на большей дозе дабигатрана было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$) [9].

Ривароксабан в дозе 20–15 мг/сут прошел сравнение с варфарином в исследовании ROCKET AF ($n=14\,624$). Число кровотечений из органов ЖКТ было достоверно выше при использовании ривароксабана: 3,2 и 2,2% соответственно ($p<0,001$). Правда, число угрожающих жизни кровотечений было практически одинаковым — 52 и 47 эпизодов, которые стали причиной гибели одного и пяти больных соответственно [29].

В РКИ ARISTOTLE ($n=18\,201$) проводилось сравнение апиксабана 10 мг/сут и варфарина. К сожалению, в тексте статьи не было указано, сколько всего было кровотечений. Но число опасных желудочно-кишечных кровотечений было несколько ниже при использовании нового препарата: 0,76 и 0,86% соответственно (различие недостоверно) [30].

Эдоксабан в дозе 60 и 30 мг/сут сравнили с варфарином в РКИ ENGAGE AFTIMI 48 ($n=2105$). Частота кровотечений на фоне терапии эдоксабаном, который назначался по 60 мг/сут, составила 1,51%, 30 мг/сут — 0,82%, при приеме варфарина — 1,23% [31].

Как видно из представленных работ, ривароксабан, а также дабигатран и эдоксабан в максимальных дозах демонстрируют большую опасность развития серьезных желудочно-кишечных кровотечений, чем варфарин. Дабигатран в дозе 220 мг/сут вызывает это осложнение не чаще, чем варфарин, а эдоксабан в дозе 30 мг/сут — достоверно реже. Наиболее безопасным показал себя апиксабан.

Эти выводы подтверждает недавно опубликованный метаанализ 43 РКИ ($n=166\,289$), в которых сравнился риск НР всех четырех представителей группы НОАК. Суммарно частота «больших» кровотечений из ЖКТ для новых препаратов составила 1,5%, для препаратов контроля — 1,3% (ОШ=0,98; 95% ДИ 0,80–1,21). При этом не было различий по частоте кровотечений из верхних (1,6 и 1,5%) и нижних отделов ЖКТ (1,0 и 1,0% соответственно) [32].

Однако между отдельными представителями НОАК различия были существенными (рис. 2). Можно видеть, что дабигатран и ривароксабан чаще вызывают «большие» кровотечения, чем апиксабан и эдоксабан [32].

Риск «больших» кровотечений при использовании разных новых пероральных антикоагулянтов по данным наблюдательных и эпидемиологических исследований

Реальная клиническая практика зачастую показывает иные результаты использования лекарств, чем РКИ. Этот факт демонстрируют данные ряда национальных популяционных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность НОАК.

N. Abraham и соавт. [33]. провели анализ трех национальных когорт пациентов с мерцательной аритмией, получавших НОАК в 2010–2015 гг. Они сопоставили риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании ривароксабана и дабигатрана (31 574 больных), апиксабана и дабигатрана (13 084 больных) и апиксабана и ривароксабана (13 130 больных). Апиксан показал себя намного безопаснее, чем два других препарата: риск желудочно-кишечного кровотечения при его использовании оказался почти в 3 раза ниже, чем при использовании ривароксабана (ОШ=0,33; 95% ДИ 0,22–0,49; $p<0,001$) и дабигатрана (ОШ=0,39; 95% ДИ 0,27–0,58; $p<0,001$). Ривароксан вызывал осложнения на 20% чаще, чем дабигатран (ОШ=1,20; 95% ДИ 1,00–1,45).

Более высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне лечения ривароксабаном был показан и в масштабном когортном исследовании D. Graham и соавт. [34]. Они сравнили частоту осложнений у 52 240 больных, принимавших дабигатран по 300 мг/сут и 66 651 пациента, принимавшего ривароксан по 20 мг/сут (период 2011–2014 гг.). На 1000 пациенто-лет ривароксан вызывал на 9,4 случая кровотечений из ЖКТ больше, чем дабигатран: ОШ=1,40 (95% ДИ 1,23–1,59; $p<0,001$).

Близкие данные были получены в работе датских ученых P. Nielsen и соавт. [35], которые провели анализ осложнений при использовании апиксабана у 4400, дабигатрана — у 8875, ривароксабана — у 3476 и варфарина — у 38 893 датских больных с мерцательной аритмией. Частота «больших» кровотечений при наблюдении в течение года оказалась ниже при использовании дабигатрана (3,31%), чем на фоне лечения апиксобоном (4,14%) и ривароксабаном (4,59%). Риск развития этого осложнения достоверно не различался (в сравнении с варфарином) при использовании апиксабана и ривароксабана, но был достоверно ниже у принимавших дабигатран: ОШ=0,80 (95% ДИ 0,70–0,92).

G. Mauga и соавт. [36] с 2011–2012 гг. наблюдали когорту французских пациентов, из которых 19 713 получали АВК, 8443 — дабигатран и 4651 — ривароксан. Число осложнений со стороны ЖКТ при использовании этих антикоагулянтов в данной национальной когорте существенно не различалось. Так, для дабигатрана в сравнении с АВК риск составил: ОШ=0,88 (95% ДИ 0,64–1,21), для ривароксабана — ОШ=0,98 (95% ДИ 0,64–1,51).

В Дрезденской когорте больных, получавших антикоагулянты, наблюдается 1204 лица, принимавших ривароксан, 514 — апиксан и 341 — дабигатран. Частота «больших» кровотечений на фоне приема этих препаратов оказалась примерно равной: 3,0; 2,8 и 2,3% на 100 пациенто-лет соответственно [37–39].

В относительно небольшом когортном наблюдении японских исследований T. Shirai и соавт. [40] (610 больных, получавших антикоагулянты), частота желудочно-кишечных кровотечений при использовании НОАК была недос-

товерно выше, чем у получавших варфарин: 2,1 и 1,5% соответственно.

Любопытно отметить, что F. Valent [41], оценив частоту кровотечений из ЖКТ в одном из регионов Италии, где было зафиксировано 1626 назначений НОАК, вообще не отметил повышения ее частоты у принимавших эти препараты в сравнении с общей популяцией.

Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений при использовании новых пероральных антикоагулянтов

Многие работы были направлены на определение факторов риска кровотечений из ЖКТ, связанных с приемом антикоагулянтов. Очень ценный материал для этого дают данные масштабных РКИ, которые проводились для каждого представителя НОАК. Так, в исследовании RE-LY было показано четкое увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений у больных, получавших дабигатран по 300 мг/сут, в сравнении с 220 мг/сут: 1,85 и 1,36% соответственно. Зависимость развития НР от возраста была практически линейной: например, при использовании дабигатрана у лиц моложе 65 лет частота кровотечений составила 0,89%, 65–74 лет — 2,6%, 75 лет и старше — 5,1%. На развитие кровотечений также достоверно влияли сопутствующий прием НДА, низкая масса тела пациентов (до 50 кг), нарушение функции почек [9].

Анализ РКИ и наблюдательных когортных исследований подтверждает большую роль предшествующей патологии ЖКТ в развитии НР, связанных с приемом антикоагулянтов. Это не удивительно, поскольку именно эрозивно-язвенные изменения верхних и нижних отделов ЖКТ наиболее часто становятся источниками кровотечения. Особенно важно учитывать наличие в анамнезе язвы и желудочно-кишечного кровотечения [42–44].

Инфекция *H. pylori*, будучи основной причиной развития язвенной болезни и хронического гастрита (приводящего к формированию эрозий), должна рассматриваться как весьма важный фактор риска развития «большого» желудочно-кишечного кровотечения. Это показала, например, работа J. Lauffenburger и соавт. [45], которые наблюдали когорту из 21 033 американских больных, получавших дабигатран в 2010–2012 гг. Желудочно-кишечное кровотечение было зафиксировано у 446 (2,1%) из них. Наличие *H. pylori* увеличивало риск развития этого осложнения более чем в 4,5 раза (ОШ=4,75; 95% ДИ 1,93–11,68). Кстати, очень высокий риск был связан со злоупотреблением алкоголем: ОШ=2,57 (95% ДИ 1,52–4,35).

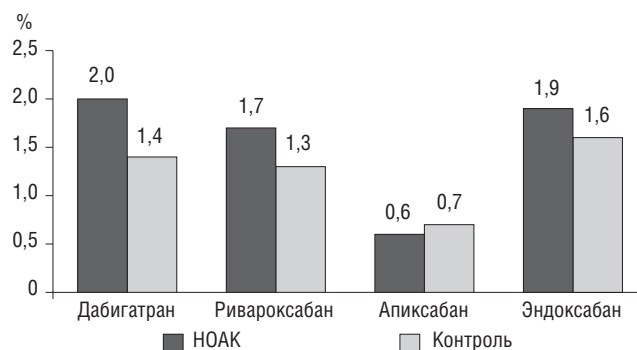


Рис. 2. Сопоставление частоты желудочно-кишечных кровотечений при использовании НОАК и других антикоагулянтов (в основном варфарина), %. Метаанализ 43 РКИ (n=166 289)

Основные факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании НОАК:

- желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- язва желудка и/или ДПК в анамнезе;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит;
- хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит;
- иная патология ЖКТ: воспалительные заболевания кишки, дивертикулы, геморрой, ангиодисплазия;
- новообразования ЖКТ в анамнезе;
- возраст >65 лет;
- сопутствующий прием НПВП (включая НДА), других препаратов, влияющих на свертывание крови или оказывающих контактное повреждающее действие на ЖКТ;
- нарушение функции почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <50 мл/мин;
- использование высоких доз НОАК (дабигатран 300 мг/сут, эдоксабан 60 мг/сут);
- значение по шкале HAS-BLED ≥ 3 баллов.

Для оценки риска развития «большого» кровотечения при использовании антикоагулянтов голландскими учеными была предложена простая в использовании шкала HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly). Она содержит 9 параметров, каждому из которых присваивается 1 балл (табл. 1). При счете >3 баллов риск кровотечения должен считаться высоким (соответствует частоте 3,74 на 100 пациенто-лет) [46]. В настоящее время эта шкала нашла широкое применение в реальной клинической практике, прежде всего для планирования профилактики НР.

Лечение желудочно-кишечных кровотечений, вызванных новыми пероральными антикоагулянтами

Лечение кровотечений из ЖКТ, вызванных НОАК, имеет три главных составляющих: локальный гемостаз, устранение факторов, способствующих продолжению кро-

вотечения и восстановление эффективной системной коагуляции [6, 47, 48].

Локальный гемостаз осуществляется при проведении эндоскопического исследования. Здесь может быть использован стандартный набор методов, используемых при желудочно-кишечных кровотечениях любого генеза: орошение ледяным раствором аминокaproновой кислоты, инфильтрация стенки в области кровоточащего сосуда 0,1–1,0% раствором адреналина, этиловым спиртом, биполярная электрокоагуляция, аргон-плазменная коагуляция, клипирование гемостатическими клипсами, лигирование эластичными кольцами, эндоплетей и др. Однако следует помнить, что проведение любых инвазивных манипуляций в условиях гипокоагуляции само по себе представляет определенный риск. Поэтому, если состояние пациента стабильно (нет нарушений гемодинамики и явных признаков профузного кровотечения), проведение эндоскопического исследования лучше отложить на 12–24 ч. Дело в том, что фармакологическое действие НОАК ограничено по времени, и если нет нарушения функции печени или почек (что может замедлить элиминацию), за этот период препарат выведется из организма и система коагуляции нормализуется. Кроме того, за 12–24 ч можно лучше подготовить больного к проведению эндоскопической процедуры — обеспечить голодание перед эзофагогастродуоденоскопией и провести очистку толстого кишечника перед колоноскопией. Разумеется, в этот период пациент должен находиться под тщательным стационарным наблюдением в отделении интенсивной терапии [6, 7, 47, 48].

Однако если кровотечение носит массивный характер, имеет явные внешние проявления (гематемезис, мелена) и сопровождается признаками нарастающей гиповолемии, эндоскопическое исследование следует делать по жизненным показаниям немедленно, независимо от времени последнего приема НОАК. Если источником кровотечения является артериальный сосуд (например, при язве желудка, ангиодисплазии, распаде опухоли или после полипэктомии) либо варикозно расширенные вены пищевода и/или желудка, только своевременное эндоскопическое или хирургическое вмешательство может спасти жизнь больного [6, 7, 47, 48].

Хирургическое вмешательство — резекцию ЖКТ или перевязку сосуда — следует рассматривать как крайнюю меру, поскольку пожилые больные с множественной коморбидной патологией (основной контингент больных с НОАК-ассоциированными кровотечениями) очень плохо переносят подобные вмешательства [6, 7].

Основным фактором, способствующим развитию кровотечения из верхних отделов ЖКТ, является низкий уровень pH желудочного сока, препятствующий формированию стабильного тромба. Поэтому комплексное лечение этого тяжелого осложнения обязательно включает применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в виде внутривенной инфузии [6, 7, 47, 48]. По данным контролируемых и наблюдательных исследований, использование ИПП на 50% снижает риск гибели, повторного кровотечения и необходимость в хирургическом вмешательстве [49].

К сожалению, даже самые современные методы терапии могут оказаться безрезультатными, если у пациента с профузным желудочно-кишечным кровотечением под действием НОАК сохраняется выраженное снижение коагуляции. Следует учесть, что в ряде случаев (особенно если

Таблица 1 Оценка риска развития кровотечения при использовании НОАК (шкала HAS-BLED) [46]

Клинические параметры	Баллы
1. Артериальная гипертензия (систолическое давление >160 мм рт. ст.)	1
2. Нарушение функции печени (хроническое заболевание печени или биохимические признаки нарушения функции печени: билирубин >2 норм + повышение уровня АЛТ/АСТ >3 норм)	1
3. Нарушение функции почек (диализ, трансплантация почки, креатинин >200 мкмоль/л)	1
4. Ишемический инсульт в анамнезе	1
5. Эпизод кровотечения в анамнезе, потребовавший госпитализации или гемотрансфузии	1
6. Лабильные показатели МНО при приеме варфарина (значения выше терапевтического уровня более 60% времени)	1
7. Возраст > 65 лет	1
8. Сопутствующий прием НПВП (включая НДА) или антиагрегантов	1
9. Прием алкоголя (более 8 стандартных порций в неделю)	1

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

пациент совместно с НОАК получал НДА и/или НПВП), кровотечение может иметь диффузный характер из множественных язв или эрозий. Проведение полноценного эндоскопического гемостаза в этой ситуации может оказаться малоэффективным. Единственным методом, позволяющим обеспечить эффективный гемостаз в этом случае, является фармакологическая блокада действия НОАК.

Если препарат принят недавно (за 2–4 ч), то определенную помощь здесь может оказать использование сорбентов — например, активированного угля, который способен связать большую часть дабигатрана и ривароксабана, находящегося в ЖКТ. С другой стороны, активированный уголь существенно затруднит эндоскопическую диагностику источника кровотечения [6, 7, 47, 48].

Неспецифические меры для восстановления гемостаза после применения НОАК заключаются в использовании свежзамороженной плазмы или концентрата протромбинового комплекса. Однако в настоящее время фармакологами разработаны гораздо более эффективные препараты для подавления действия НОАК — их специфические антитоды идаруцизумаб, андексат и цирапарантаг [50, 51].

Идаруцизумаб — генно-инженерный биологический препарат, фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, прочно связывающий и полностью нейтрализующий дабигатран и его активный метаболит в плазме крови в первые минуты после внутривенного введения. В настоящее время проведена серия доклинических и клинических исследований, подтвердивших эффективность этого препарата в отношении восстановления коагуляционной способности крови [50, 51].

Самой крупной работой является мультицентровое открытое исследование RE-VERSE AD. В него были включены 503 больных, получавших дабигатран. У 301 из них (группа А) развилось неконтролируемое «большое» кровотечение (45,5% — ЖКТ). У 202 (группа В) возникла экстренная потребность в проведении urgentных инвазивных процедур или хирургического вмешательства, в основном по поводу абдоминальных заболеваний (грыжи, перитонит), переломов, септического артрита и кардиоваскулярной патологии (аневризма, установка водителя ритма). Идаруцизумаб назначался внутривенно в дозе 5 г/сут. По показателям разбавленного тромбинового времени и этакринового времени свертывания, характеризующим фармакологическое действие дабигатрана, полностью устранить эффект этого антикоагулянта удалось в 100% случаев. Из 203 больных группы А, у которых источник кровотечения можно было четко визуализировать, кровотечение было остановлено полностью в течение 24 ч у 67,7% в среднем через 2,5 ч после введения идаруцизумаба; 90-дневная летальность составила 18,8%. В группе В устойчивый гемостаз в период операции сохранялся у 93,4% больных, летальность составила 18,9% [52].

Идаруцизумаб разрешен для клинического использования и применяется в США и Западной Европе. Это достаточно дорогостоящее средство: одна доза этого препарата обходится в 3500 долларов США.

В качестве специфического антитода для всех ингибиторов Х-фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) был создан препарат андексанет. Это модифицированная молекула рекомбинантного человеческого фактора Ха, которая необратимо блокирует данный тип антикоагулянтов. Эффективность и безопасность андексанета прошла про-

верку на здоровых добровольцах, которым назначались ингибиторы Х-фактора. Первым клиническим исследованием нового препарата стало ANNEXA-4, в которое вошли 67 больных с «большим» кровотечением (из них 33 — с неконтролируемым желудочно-кишечным кровотечением), получавшие ривароксабан или апиксабан. Доза препарата зависела от времени последнего приема антикоагулянта. Если прошло более 7 ч, то андексанет вводился внутривенно болюсно в дозе 400 мг, а затем дополнительно 480 мг капельно. Если прошло менее 7 ч, доза удваивалась. Сразу после введения препарата активность, направленная против фактора Ха, снизилась на 89% у получавших ривароксабан и на 93% у пациентов, получавших апиксабан, через 4 ч — на 39 и 30% соответственно. Устойчивый гемостаз через 12 ч был достигнут у 79% больных. Летальный исход был отмечен в 10 случаях (15%) [53].

Цирапарантаг (арипазин) представляет собой перспективный универсальный антитод для всех НОАК: как для ингибиторов тромбина, так и для Ха фактора, а также для низкомолекулярных гепаринов. Первые результаты по использованию арипазина оказались вдохновляющими. Так, у здоровых добровольцев после приема эдоксабана время свертывания крови в среднем повышается на 37%; после внутривенного введения арипазина время свертывания снижалось практически до исходного уровня (превышало его не более чем на 10%). Однако результаты клинических испытаний нового препарата пока неизвестны [50, 51].

Очевидно, что антитоды НОАК — очень мощный инструмент, который позволяет существенно повысить эффективность лечения «больших» кровотечений, возникших на фоне антикоагулянтной терапии. Однако надо помнить, что устранение действия НОАК неизбежно приводит к возрастанию риска тромбозов — угрожающего осложнения, заставляющего с предельной осторожностью относиться к применению идаруцизумаба и других препаратов этой группы. Так, в исследовании RE-VERSE AD отмечалось 5 эпизодов тромбоэмболических осложнений после применения идаруцизумаба. Практикующим врачам приходится также учитывать высокую стоимость этого средства. Поэтому, согласно рекомендациям международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH), идаруцизумаб показан при желудочно-кишечном кровотечении только в том случае, если оно носит неконтролируемый характер (стандартные методы лечения неэффективны) или после его остановки имеется очень высокий риск рецидива при продолжении приема НОАК [54, 55].

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у лиц, принимающих новые пероральные антикоагулянты

Перед назначением антикоагулянтов всегда следует взвешивать ожидаемую пользу и возможный вред, связанный с их использованием, и учитывать наличие факторов риска осложнений. Особое внимание следует уделить наличию в анамнезе патологии ЖКТ — прежде всего, язвенной болезни, эрозивного эзофагита, воспалительных заболеваний кишечника и новообразований. Конечно, для уточнения состояния ЖКТ перед назначением НОАК было бы целесообразно выполнить эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и толстой кишки, особенно у пожилых пациентов. Однако в реальной практике проводить подобный скрининг едва ли удастся.

Очень важно учитывать патологию почек и печени, нарушение функции которых способно увеличить время выведения НОАК и существенно повысить концентрацию препаратов и их активных метаболитов в плазме крови. Кроме этого, необходимо тщательно собрать медицинский анамнез. Прием НПВП и НДА существенно (в 2 раза) увеличивает риск развития кровотечений на фоне приема НОАК. Однако во многих случаях пациенты не сообщают о применении обезболивающих препаратов, которые используют, например, для лечения головной боли или боли в спине [6, 7, 47, 48].

Если факторы риска можно устранить, это нужно сделать. Это касается эрадикации *H. pylori*, перехода на более безопасные для ЖКТ НПВП (если эти лекарства необходимы), рекомендации отказаться от курения и приема алкоголя [6, 7, 47, 48].

При оценке риска важно использовать стандартные шкалы, позволяющие фиксировать в медицинской документации его уровень (HAS-BLED).

В случае необходимости применять НОАК у больных с факторами риска (HAS-BLED >3 баллов) для профилактики НР рекомендуется использовать меньшие дозы дабигатрана (220 мг/сут) или назначать более безопасный апиксабан. Важное значение для предупреждения НР со стороны верхних отделов ЖКТ имеет назначение ИПП. Эти препараты достоверно (на 40–50%) снижают риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Следует учитывать, что ИПП в некоторой степени снижают биодоступность НОАК, однако не столь сильно, как биодоступность варфарина или клопидогрела [6]. До настоящего времени не существует общепризнанных подходов для профилактики осложнений со стороны тонкой и толстой кишки. Вероятно, в этой ситуации можно использовать гастроэнтеропротектор ребамипид, однако данные о его эффективности ограничены и касаются лишь осложнений со стороны ЖКТ, связанных с НДА.

Для снижения риска кровотечения, вызванного плановыми медицинскими манипуляциями (в том числе связанными с ЖКТ, например эндоскопической полипэктомией или папиллосфинктеротомией), НОАК следует отменить непосредственно перед процедурой (за 24 ч в обычных случаях и за 48 ч при HAS-BLED >3). Обычно этого срока достаточно для «вымывания» препарата и его активных метаболитов. Однако при нарушении функции почек этот срок следует увеличить в зависимости от значения СКФ. Так, при СКФ <50 мл/мин дабигатран должен быть отменен не менее чем за 96 ч, а ингибиторы Ха — за 48 ч до манипуляции. Важно отметить, что обычная диагностическая эндоскопия не считается травматичной процедурой и не требует отмены НОАК (табл. 2). После планового вмешательства вернуться к приему НОАК возможно через 12–24 ч в обычных случаях и через 48 ч в группах высокого риска, если манипуляция прошла без осложнений [56].

Сложным и неоднозначным является вопрос о сроках возвращения к приему НОАК после остановки желудочно-кишечного кровотечения. Длительная отмена НОАК представляет опасность из-за повышения риска сосудистых тромбозов. С другой стороны, слишком быстрое начало терапии антикоагулянтами чревато рецидивом кровотечения [57]. Это было показано в двух когортных исследованиях: возвращение к приему варфарина менее чем через 7 дней существенно повышало риск повторного развития НР. Так, в работе W. Qureshi и соавт. [58] (n=1329) этот риск составил: ОШ=3,27 (95% ДИ 1,82–5,91). По данным D. Witt и соавт. [59] (n=502), частота рецидивов кровотечения при начале приема варфарина менее чем через 7 дней была в 2 раза выше, чем при более позднем его назначении: 12,4 и 6,23% соответственно (p=0,03). Но после 7 дней риск рецидивов кровотечения уже не нарастал.

Этот вопрос обсуждается в недавно опубликованном обзоре K. Kido и M. Scalese [60], которые провели анализ серии проспективных и когортных исследований. Авторы обзора считают разумным возвращение к приему антикоагулянтов (в том числе НОАК) в срок от 7 до 15 дней после перенесенного кровотечения, разумеется, в том случае, когда устойчивый гемостаз подтвержден и не вызывает сомнений.

Но в любом случае вопрос о повторном назначении НОАК после перенесенного желудочно-кишечного кровотечения должен решаться для каждого пациента консиллиумом специалистов.

Таким образом, можно заключить, что желудочно-кишечные кровотечения, связанные с приемом НОАК, — серьезная медицинская проблема, значение которой, в связи с постоянным расширением использования этого класса антикоагулянтов, будет только возрастать. Основной контингент «потребителей» НОАК представляют люди пожилого возраста с множественной коморбидной патологией. Очевидно, что существенная часть из них имеют факторы риска, существенно повышающие вероятность развития кровотечения из органов ЖКТ. Поэтому решение о назначении НОАК требует взвешенного подхода, а их применение — тщательного контроля состояния пациента, своевременного выявления заболеваний ЖКТ и использования рациональных методов профилактики. Лечение желудочно-кишечного кровотечения должно быть активным и комплексным, включая применение самых современных средств — «антидотов» НОАК, которые, будем надеяться, скоро появятся и в нашей стране.

Таблица 2 Степень риска развития кровотечения при проведении эндоскопических процедур (рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, ESGE, 2016) [56]

Степень риска	Эндоскопические процедуры
Низкий	• Диагностические процедуры с биопсией или без нее • Установка билиарного или панкреатического стента • Баллонная энтероскопия без полипэктомии
Высокий	• Эндоскопическая полипэктомия • Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография • Сфинктеротомия + баллонная дилатация • Ампулэктомия • Эндоскопическая резекция СО или подслизистая диссекция • Эндоскопическая дилатация стриктур верхних и нижних отделов ЖКТ • Эндоскопическое лечение варикозно расширенных вен • Чрескожная эндоскопическая гастростомия • Эндоскопическая сонография с тонкоигльной биопсией • Пищеводное, тонкокишечное и толстокишечное стентирование

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):219-26 [Satybalдыева МА, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):219-226 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-219-226
2. Weitz JI, Jaffer IH, Fredenburgh JC. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Res*. 2017 Jun 23;6:985. doi: 10.12688/f1000research.11174.1. eCollection 2017.
3. Pan KL, Singer DE, Oviagele B, et al. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 18;6(7). doi: 10.1161/JAHA.117.005835
4. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1300-5.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.044. Epub 2015 Jul 2.
5. Deutsch D, Boustiere C, Ferrari E, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017 Jun;10(6):495-505. doi: 10.1177/1756283X17702092. Epub 2017 Apr 17.
6. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 21;23(11):1954-63. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
7. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013 Aug;110(2):205-12. doi: 10.1160/TH13-02-0150. Epub 2013 May 23.
8. Serebruany V, Cherepanov V, Fortmann S, Kim MH. Mortality and oral anticoagulants in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Open Heart*. 2017 Jun 1;4(2):e000629. doi: 10.1136/openhrt-2017-000629
9. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, 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 May 31;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. Epub 2011 May 16.
10. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1211-22. doi: 10.1056/NEJMoa1700518
11. Marik PE, Cavallazzi R. Extended anticoagulant and aspirin treatment for the secondary prevention of thromboembolic disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143252. doi: 10.1371/journal.pone.0143252
12. Deitelzweig S, Neuman WR, Lingohr-Smith M, et al. Incremental economic burden associated with major bleeding among atrial fibrillation patients treated with factor Xa inhibitors. *J Med Econ*. 2017 Aug 11:1-7. doi: 10.1080/13696998.2017.1362412 [Epub ahead of print].
13. Najm WI. Peptic ulcer disease. *Prim Care*. 2011 Sep;38(3):383-94, vii. doi: 10.1016/j.pop.2011.05.001
14. Snowden FM. Emerging and reemerging diseases: a historical perspective. *Immunol Rev*. 2008 Oct;225:9-26. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00677.x
15. Shimamoto T, Yamamichi N, Kodashima S, et al. No association of coffee consumption with gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis, and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 8,013 healthy subjects in Japan. *PLoS One*. 2013 Jun 12;8(6):e65996. doi: 10.1371/journal.pone.0065996
16. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463
17. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspscanada.org) 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
18. Kundu A, Sardar P, Sen P, et al. Patient taking a novel oral anticoagulant presents with major GI bleeding. *J Atr Fibrillation*. 2015 Oct 31;8(3):1218. doi: 10.4022/jafib.1218
19. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol*. 2005 Mar 7;11(9):1365-8. doi: 10.3748/wjg.v11.i9.1365
20. 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. *Gastrointest Endosc*. 2003 Sep;58(3):369-73.
21. Flack KF, Desai J, Kolb JM, 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 May;15(5):682-90. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.011. Epub 2016 Oct 17.
22. Wood M, Shaw P. Pradaxa-induced esophageal ulcer. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 9;2015. doi: 10.1136/bcr-2015-211371
23. Singh S, Savage L, Klein M, Thomas C. Severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. *BMJ Case Rep*. 2013 Apr 22;2013. doi: 10.1136/bcr-2013-009139
24. Izumikawa K, Inaba T, Mizukawa S, et al. Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2014 Jun;111(6):1096-104.
25. Scheppach W, Meesmann M. [Exfoliative esophagitis while taking dabigatran]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015 Apr;140(7):515-8 (In Germ.). doi: 10.1055/s-0041-101313. Epub 2015 Mar 31.
26. Okada M, Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 2 UCTN:E23-4. doi: 10.1055/s-0031-1291503. Epub 2012 Mar 6.
27. Toya Y, Nakamura S, Tomita K, et al. Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;31(3):610-4. doi: 10.1111/jgh.13024
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.

31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. Epub 2013 Nov 19.
32. Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. Risk of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr 27. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.031 [Epub ahead of print].
33. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A large population-based study. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1014-22.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.018. Epub 2016 Dec 30.
34. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016 Nov 1;176(11):1662-71. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954
35. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017 Feb 10;356:j510. doi: 10.1136/bmj.j510
36. Maura G, Blotiere PO, Bouillon K, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1252-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710. Epub 2015 Jul 21.
37. Helmert S, Marten S, Mizera H, et al. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Aug;44(2):169-78. doi: 10.1007/s11239-017-1519-8
38. Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):939-49. doi: 10.1160/TH15-10-0840. Epub 2016 Jan 21.
39. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1247-57. doi: 10.1160/TH14-11-0954. Epub 2015 Mar 5.
40. Shirai T, Yamamoto T, Kawasaki K, et al. Gastrointestinal bleeding risk of non-vitamin K oral anticoagulants is similar to warfarin – a Japanese retrospective cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016 Nov;54(11):841-6. doi: 10.5414/CP202607
41. Valent F. New oral anticoagulant prescription rate and risk of bleeding in an Italian region. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jul 31. doi: 10.1002/pds.4279 [Epub ahead of print].
42. Vicente V, Martin A, Lecumberri R, 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*. 2017 Feb;29(1):18-26.
43. Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jun;16(6):673-85. doi: 10.1080/14740338.2017.1325870. Epub 2017 May 17.
44. Albaladejo P, Samama CM, Sie P, et al. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: An observational registry analysis. *Anesthesiology*. 2017 Jul;127(1):111-20. doi: 10.1097/ALN.0000000000001631
45. Lauffenburger JC, Rhoney DH, Farley JF, et al. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy*. 2015 Jun;35(6):560-8. doi: 10.1002/phar.1597. Epub 2015 Jun 4.
46. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093. doi: 10.1378/chest.10-0134
47. Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2015 Aug;47(8):621-7. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.029. Epub 2015 Apr 13.
48. Biecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015 Nov 6;6(4):172-82. doi: 10.4292/wjgpt.v6.i4.172
49. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238-46. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30272.x
50. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 Jul 19;13:287-92. doi: 10.2147/VHRM.S138890
51. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 1;214:292-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.056. Epub 2016 Mar 28.
52. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-41. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11.
53. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016 Sep 22;375(12):1131-41. doi: 10.1056/NEJMoa1607887. Epub 2016 Aug 30.
54. Milling TJ Jr, Frontera J. Exploring indications for the use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care*. 2017 Apr;23(4 Suppl):S67-S80.
55. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31.
56. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, 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. *Endoscopy*. 2016 Apr;48(4):385-402. doi: 10.1055/s-0042-102652. Epub 2016 Feb 18.
57. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007;102:290-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00969.x
58. Qureshi WT, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113:662-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.044
59. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2012;172:1484-91. doi: 10.1001/archinternmed.2012.4261
60. Kido K, Scalese MJ. Management of oral anticoagulation therapy after gastrointestinal bleeding: Whether to, When to, and How to Restart an Anticoagulation Therapy. *Ann Pharmacother*. 2017 Jun 1;1060028017717019. doi: 10.1177/1060028017717019 [Epub ahead of print].