

Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами, вызванные межлекарственным взаимодействием: акцент на желудочно-кишечные кровотечения

*А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр»,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва, 129226, Российская Федерация*

Резюме. Новые оральные антикоагулянты являются эффективными лекарственными средствами для профилактики тромбэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также перенесших ортопедические операции. Применение лекарственных средств этой группы ассоциировано с риском развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта — опасного осложнения лекарственной терапии, которое потенциально может привести к летальному исходу. Минимизация риска кровотечения из желудочно-кишечного тракта у пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты, является актуальной задачей современного здравоохранения. Цель работы: анализ информации о взаимодействиях новых оральных антикоагулянтов с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, а также выявление потенциально опасных комбинаций, повышающих риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Для оценки риска развития больших кровотечений у пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты для профилактики тромбэмболических осложнений, возможно использование шкалы HAS-BLED. Эффективность препаратов этой группы можно оценить, используя следующие лабораторные показатели: активированное частичное тромбопластиновое время, экариновое время свертывания, тромбиновое время, калиброванный количественный анти-фактор Ха тест. Установлено, что риск кровотечений у пациентов повышается при одновременном приеме новых оральных антикоагулянтов с антиагрегантами, антикоагулянтами, в том числе антагонистами витамина К, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами, нестероидными противовоспалительными средствами, антидепрессантами, некоторыми продуктами питания и лекарственными растениями (грейпфрутовый сок, куркумин, мята перечная, эвкалипт и др.). Назначение ингибиторов протонной помпы и исключение потенциально опасных комбинаций лекарственных средств и продуктов питания с новыми оральными антикоагулянтами является эффективным способом профилактики желудочно-кишечных кровотечений.

Ключевые слова: новые оральные антикоагулянты; кровотечения; желудочно-кишечные кровотечения; безопасность лекарственных средств; лекарственные взаимодействия

Для цитирования: Переверзев АП, Остроумова ОД, Ткачева ОН, Котовская ЮВ. Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами, вызванные межлекарственным взаимодействием: акцент на желудочно-кишечные кровотечения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):65–71. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-65-71>
Контактное лицо: Переверзев Антон Павлович; acchirurg@mail.ru

Complications of Pharmacotherapy with New Oral Anticoagulants Caused by Inter-Drug Interactions: Focus on Gastrointestinal Bleeding

*А. Р. Pereverzev, O. D. Ostroumova, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya

*Pirogov Russian National Research Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Russian Clinical and Research Center of Gerontology,
16, 1-st Leonova St., Moscow 129226, Russian Federation*

Abstract. New oral anticoagulants are effective for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation, or after orthopedic surgery. The use of these drugs may be associated with the risk of bleeding from the gastrointestinal tract — a dangerous complication, which can potentially lead to death. The aim of this research was systematization and analysis of information on the interactions of new oral anticoagulants with other drugs and food

products, and the identification of potentially dangerous combinations that increase the risk of gastrointestinal bleeding. To assess the risk of a heavy bleeding in patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulants to prevent thromboembolic complications, HAS-BLED scale is used. In some cases activated partial thromboplastin time, ecarin clotting time, anti-FXa, etc. can be used to assess the effectiveness of the oral anticoagulants. Potential combinations that increase the risk of bleeding include the simultaneous administration of new oral anticoagulants with antiplatelet agents, anticoagulants, including vitamin K antagonists, unfractionated heparin, low molecular weight heparins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants along with other drugs and foods (curcumin, grapefruit juice, peppermint, eucalyptus, etc.). The administration of proton pump inhibitors, as well as the elimination of potentially dangerous combinations of drugs and food with new oral anticoagulants, can help prevent gastrointestinal bleeding.

Keywords: new oral anticoagulants; bleeding; gastrointestinal hemorrhage; drug safety; drug interactions

For citation: Pereverzev AP, Ostroumova OD, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV. Complications of pharmacotherapy with new oral anticoagulants caused by inter-drug interactions: focus on gastrointestinal bleeding. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):65–71. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-65-71>

Corresponding author: Anton P. Pereverzev; acchirurg@mail.ru

Новые оральные антикоагулянты (НОАК), которые также принято называть прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), являются эффективными лекарственными средствами (ЛС) для профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболии легочной артерии, а также для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших ортопедические операции¹ [1, 2]. К данной группе ЛС относятся прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы фактора Ха апиксабан, ривароксабан и эдоксабан².

Применение ЛС этой группы ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений различной локализации, в том числе — из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)³. Это опасное осложнение лекарственной терапии, которое потенциально может привести к летальному исходу. Желудочно-кишечные кровотечения ежегодно развиваются у 2–3 % больных, принимающих НОАК [3]. Источники кровотечения при использовании различных НОАК могут находиться как в верхних, так и в нижних отделах ЖКТ. Так, на фоне приема дабигатрана этексилата в 53 % случаев наблюдались большие кровотечения из нижних отделов ЖКТ, что некоторые авторы связывали с неполной абсорбцией препарата в тонком кишечнике и наличием у пациентов поражений слизистой оболочки толстого кишечника, таких как эрозии, ангиодисплазия, рак [3, 4]. Кровотечения из верхних отделов ЖКТ были более характерны для пациентов, принимающих ривароксабан и апиксабан. Для препарата эдоксабан риски кровотечения из верхних и нижних отделов кишечника были сопоставимы [3, 5], хотя по данным Управления по контролю за качеством

продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) количество случаев кровотечений из верхних отделов ЖКТ было несколько выше⁴.

Цель работы — анализ информации о взаимодействиях новых оральных антикоагулянтов с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, а также выявление потенциально опасных комбинаций, повышающих риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, руководствах и методических рекомендациях по фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста, материалах баз данных ЛС, инструкциях по применению ЛС.

Для оценки риска развития больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые принимают НОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений, наиболее часто используют шкалу HAS-BLED (названа по начальным буквам учитываемых параметров: hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, drugs/alcohol concomitantly), разработанную в 2010 г. группой ученых Маастрихтского университета под руководством Рона Пистерса (табл. 1). Риск кровотечения считается высоким при сумме баллов ≥ 3 [6].

При применении НОАК, в отличие от терапии варфарином, не требуется регулярного контроля эффективности и безопасности препаратов. Тем не менее при возникновении такой необходимости возможно использовать ряд лабораторных показателей (табл. 2). Необходимо отметить, что определение международного нормализованного отношения (МНО) позволяет оценить эф-

¹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

² На момент подготовки статьи в Российской Федерации препарат эдоксабан не зарегистрирован.

³ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

⁴ Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

Таблица 1. Шкала HAS-BLED оценки риска развития больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих новые оральные антикоагулянты [6]

Table 1. HAS-BLED score for major bleeding risk on oral anticoagulation in atrial fibrillation patients [6]

Клиническая характеристика	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.)	1
Нарушения функции печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в сыворотке крови уровня билирубина >2 раза от верхней границы нормы в сочетании с повышением уровня аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы >3 раза от верхней границы нормы)	1
Нарушения функции почек (диализ, трансплантация или уровень креатинина в сыворотке крови ≥ 200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе, анемия и/или предрасположенность к кровотечениям	1
Лабильное международное нормализованное отношение (МНО) (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60 % времени)	1
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарственных средств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства)	1

Таблица 2. Лабораторные показатели, которые могут быть использованы для оценки эффективности новых оральных антикоагулянтов⁵ [7]

Table 2. Laboratory tests that can be used to assess the effectiveness of novel oral anticoagulants⁵ [7]

Препарат	Показатель
Дабигатрана этексилат	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), экариновое время свертывания, тромбиновое время (анти-IIa фактор)
Апиксабан	Калиброванный количественный тест анти-фактор Ха (предпочтительно), АЧТВ (препарат дозозависимо увеличивает АЧТВ)
Ривароксабан	Калиброванный количественный тест анти-фактор Ха (предпочтительно), АЧТВ (препарат дозозависимо увеличивает АЧТВ), HepTest [®] , PIST (при переходе с варфарина)
Эдоксабан	Калиброванный количественный тест анти-фактор Ха (предпочтительно), АЧТВ (препарат дозозависимо увеличивает АЧТВ)

эффективность варфарина или иного антагониста витамина К, но не подходит для оценки антикоагулянтной активности НОАК [7].

В патогенезе развития кровотечений из ЖКТ на фоне приема НОАК предположительно играют роль следующие факторы:

- системное антикоагулянтное действие;
- наличие винной кислоты в составе вспомогательных веществ в капсулах некоторых прямых ингибиторов тромбина;
- нарушение репарации слизистой оболочки кишечника [1].

Механизмы развития кровотечений вследствие межлекарственных взаимодействий препаратов группы НОАК с другими ЛС различаются.

Кровотечения, возникающие при применении дабигатрана этексилата, преимущественно обусловлены ингибированием Р-гликопротеина, так как препарат не метаболизируется изоферментами цитохрома Р450 печени⁶.

Ривароксабан также является субстратом Р-гликопротеина, но в отличие от дабигатрана этексилата активно (около 2/3 от полученной дозы) метаболизируется ферментами печени семейства цитохрома Р450 (СУР): СУР3А4, СУР3А5, СУР2J2, а также СУР-независимыми путями. Таким образом, повышение риска кровотечений при приеме ривароксабана будет наблюдаться при ингибировании изоферментов цитохрома Р450 печени и Р-гликопротеина, например, на фоне одновременного применения с кетоконазолом, ритонавиром и др. Поэтому не рекомендуется применять ривароксабан одновременно с азоловыми противогрибковыми средствами или ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Аналогичная картина будет наблюдаться и для других ингибиторов фактора Ха⁷. Нужно отметить, что риски кровотечения прямо пропорциональны силе ингибирования цитохрома и/или Р-гликопротеина — чем сильнее ингибитор, тем

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

⁶ Там же.

⁷ Там же.

выше концентрация НОАК в крови и, соответственно, тем выше риск кровотечения (табл. 3).

Также важным является вопрос лекарственных взаимодействий НОАК, обусловленных не только особенностями метаболизма препаратов, но и уровнем почечной экскреции пациента. Так, применение любых НОАК противопоказано при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин, а дабигатрана этексилата — менее 30 мл/мин⁹. Соответственно, ЛС, которые снижают клиренс креатинина (триметоприм-сульфаметоксазол, блокаторы

H₂-гистаминовых рецепторов — циметидин, фамотидин, цефокситин и др.), потенциально могут повышать риски кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, за счет замедления выведения НОАК и повышения их концентрации в крови. При совместном применении таких препаратов и НОАК необходимо контролировать не только уровень креатинина, но и концентрацию азота мочевины в сыворотке крови с целью подтверждения истинного, а не транзиторного снижения функции почек [10]. Следует отметить, некоторые ЛС

Таблица 3. Некоторые фармакокинетические и фармакодинамические особенности новых оральных антикоагулянтов, которые могут оказывать влияние на риск кровотечения⁸ [1, 8, 9]

Table 3. Some pharmacokinetic and pharmacodynamic features of novel oral anticoagulants that may affect the bleeding risk⁸ [1, 8, 9]

Характеристика препарата	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан*
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина (II фактора)	Прямой ингибитор фактора Ха	Прямой ингибитор фактора Ха	Прямой ингибитор фактора Ха
Лекарственное средство; пролекарство	Дабигатрана этексилат — пролекарство; дабигатран — активное вещество	Неизмененный ривароксабан — единственное активное вещество в плазме крови	Неизмененный апиксабан — единственное активное вещество в плазме крови	Неизмененный эдоксабан — единственное активное вещество в плазме крови
Биодоступность	7 %	80–100 %	50 %	62 %
Субстрат Р-гликопротеина	Дабигатрана этексилат — субстрат Р-гликопротеина	Да	Да	Да
Время достижения максимальной концентрации препарата в крови (ч)	0,5–2	2–4	3	1–2
Период полувыведения (ч)	11–14	5–13	12	12
Режим дозирования	2 раза/сут	1 раз/сут	2 раза/сут	1 раз/сут
Выведение почками	Активное	Около 1/3 препарата выводится почками в неизменном виде	Около 27 % препарата выводится почками в неизменном виде	Около 50 % препарата выводится почками в неизменном виде (основной путь выведения)
Печеночный метаболизм	Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются изоферментами цитохрома Р450 (СYP)	СYP3A4, 3A5, 2J2	СYP 3A4/5, 1A2, 2C8, 2C9, 2J2	СYP3A4
Лекарственные средства, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	Антиагреганты Антикоагулянты, в том числе антагонисты витамина К Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Тромболитические препараты НПВС СИОЗС	Антиагреганты Антикоагулянты, в том числе антагонисты витамина К Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Тромболитические препараты НПВС	Антиагреганты Антикоагулянты, в том числе антагонисты витамина К Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Тромболитические препараты НПВС	Антиагреганты Антикоагулянты, в том числе антагонисты витамина К Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Тромболитические препараты НПВС СИОЗС

⁸ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>
Drugbank. <https://www.drugbank.ca>

⁹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

Продолжение таблицы 3

Характеристика препарата	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан*
Лекарственные средства, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: - дронедарон, - амиодарон, - тикагрелор, - верапамил, - кетоконазол, - хинидин, - кларитромицин, - итраконазол, - такролимус, - циклоспорин, - нелфинавир, - ритонавир, - саквинавир и др.	СИОЗС СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: - ритонавир, - кетоконазол, - кларитромицин, - эритромицин, - флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: - нелфинавир, - индинавир, - вориконазол, - кетоконазол, - кларитромицин, - саквинавир, - дарунавир, - ритонавир, - ифавиренц и др.	СИОЗС СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: - ритонавир, - кетоконазол, - кларитромицин, - эритромицин, - флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: - нелфинавир, - индинавир, - вориконазол, - кетоконазол, - кларитромицин, - саквинавир, - дарунавир, - ритонавир, - ифавиренц и др.	СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: - хинидин - дронедарон - ритонавир - кетоконазол - кларитромицин - эритромицин - флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: - нелфинавир, - индинавир, - вориконазол, - кетоконазол, - кларитромицин, - саквинавир, - дарунавир, - ритонавир, - ифавиренц и др.
Продукты питания, пищевые и лекарственные растения, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий. Продукты-ингибиторы СУРЗА4: - куркумин, - грейпфрутовый сок, - мята перечная, - эвкалипт	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий. Продукты-ингибиторы СУРЗА4: - куркумин, - грейпфрутовый сок, - мята перечная, - эвкалипт	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий. Продукты-ингибиторы СУРЗА4: - куркумин, - грейпфрутовый сок, - мята перечная, - эвкалипт
Антидот	Идаруцизумаб Арипазин	Андексанет альфа Арипазин	Андексанет альфа Арипазин	Андексанет альфа Арипазин

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСНА — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

* На момент подготовки статьи препарат в Российской Федерации не зарегистрирован.

(например, аминогликозиды, парацетамол, ацикловир, амитриптилин и др.) могут оказывать нефротоксическое действие, поэтому их одновременный прием с антикоагулянтами может повышать риск кровотечения за счет снижения экскреции антикоагулянтов на фоне повреждения почек [11].

Вопрос взаимодействия НОАК с продуктами питания в настоящий момент остается не до конца изученным, а представленные в открытых источниках данные — противоречивыми [8, 9, 12, 13]. Во многом это обусловлено различиями качественного и количественного состава одного и того же продукта

питания, выращенного на различных территориях, а также объемом его потребления пациентом.

Механизмы взаимодействия НОАК с пищей аналогичны тем, что отмечаются при межлекарственном взаимодействии и связаны с угнетением Р-гликопротеина, ферментов семейства цитохрома Р450 печени, а также с потенциальным фармакодинамическим взаимодействием [14, 15].

В инструкциях по медицинскому применению некоторых НОАК указано, что взаимодействие препарата с продуктами питания и молочными продуктами отсутствует¹⁰. Однако данные ЛС потенциально могут взаимодействовать, например, с продуктами — ингибиторами Р-гликопротеина (зеленый чай, апельсиновый сок, розмарин и др.), ингибиторами ферментов семейства цитохрома Р450 (куркумин, грейпфрутовый сок и др.), а также продуктами, обладающими антикоагулянтной/антиагрегантной активностью (хрен обыкновенный, гинкго и др.) (табл. 3) [15].

ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

Перед началом приема НОАК пациентам, особенно пожилым, целесообразно выполнить диагностическое эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и толстой кишки с целью уточнения состояния слизистой и выявления патологических состояний, которые могут привести к кровотечению (эрозии, язвенные дефекты и др.) [6].

Назначение ингибиторов протонной помпы снижает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне приема НОАК на 40–50 % [6, 16, 17].

Другим способом профилактики кровотечений вследствие лекарственного взаимодействия НОАК является исключение потенциально опасных ком-

бинаций с другими ЛС, продуктами питания, биологически активными добавками к пище и лекарственными растениями (табл. 3, 4) [16, 17].

В случае если кровотечение все же развилось, необходимо предпринять экстренные меры по его остановке, включая введение антидота (если есть в наличии), эндоскопические и хирургические мероприятия, переливание свежезамороженной плазмы крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НОАК, вступая в фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с некоторыми ЛС (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, тромболитические препараты, нестероидные противовоспалительные средства, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и др.) и рядом пищевых продуктов (хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина и др.), могут повышать риски развития кровотечений из ЖКТ. Исключение назначения потенциально опасных комбинаций НОАК с другими ЛС и пищевыми продуктами, а также назначение ингибиторов протонной помпы может способствовать профилактике данных рисков.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Таблица 4. Перечень лекарственных средств, противопоказанных для одновременного применения с новыми оральными антикоагулянтами¹¹

Table 4. The list of drugs that are contraindicated for concomitant use with novel oral anticoagulants¹¹

Новые оральные антикоагулянты	Лекарственные средства, противопоказанные для одновременного применения с новыми оральными антикоагулянтами
Дабигатрана этексилат	Дронедарон, кетоконазол (для системного применения), такролимус, итраконазол, циклоспорин, антикоагулянты (за исключением случаев перехода с других антикоагулянтов на терапию дабигатрана этексилатом или наоборот, а также в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера)
Ривароксабан	Антикоагулянты (за исключением случаев перехода лечения с других антикоагулянтов на терапию ривароксабаном или наоборот, а также в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера)
Апиксабан	Антикоагулянты (за исключением случаев перехода лечения с других антикоагулянтов на терапию апиксабаном или наоборот, а также в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера)
Эдоксабан	Нет данных

¹⁰ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹¹ Там же.

Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
2. Долгова ЕЛ, Соколов ИМ, Шварц Ю.Г. Проблема выбора антикоагулянта для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*. 2014;(12):58–64. [Dolgova EL, Sokolov IM, Schwarz YG. The problem of choosing an anticoagulant for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Meditinsky soviet = Medical Council*. 2014;(12):58–64 (In Russ.)]
3. 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):675–84. [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):675–84 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-675-684>
4. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954–63. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>
5. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2141–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.549>
6. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
7. Ciurus T, Sobczak S, Cichocka-Radwan A, Lelonek M. New oral anticoagulants — a practical guide. *Kardiologia i Choroby Naczyniowe*. 2015;25(1):11–8. <https://doi.org/10.5114/kitp.2015.52851>
8. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*. 2013;185(4):309–16. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120951>
9. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017;31(4):193–203. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>
10. Paige NM, Nagami GT. The top 10 things nephrologists wish every primary care physician knew. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2):180–6.
11. Ghane Shahrbaaf F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(3):57–60. <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>
12. Kubitzka D, Becka M, Mück W, Krätzschar J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics during the transition from warfarin to rivaroxaban: a randomized study in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):353–63. <https://doi.org/10.1111/bcp.12349>
13. Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(7):549–61. <https://doi.org/10.5414/CP201812>
14. Chan EW, Lau WC, Leung WK, Mok MT, He Y, Tong TS, Wong IC. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015;149(3):586–95.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.002>
15. Deferme S, Augustijns P. The effect of food components on the absorption of P-gp substrates: a review. *J Pharm Pharmacol*. 2003;55(2):153–62. <https://doi.org/10.1211/002235702603>
16. Abraham NS. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2016;3:2–12.
17. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GYH, Verheugt FWA, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(23):1708–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs042>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Переверзев Антон Павлович, канд. мед. наук. *Anton P. Pereverzev*, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Ткачева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga N. Tkacheva*, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Котовская Юлия Викторовна, д-р мед. наук, профессор. *Yulia V. Kotovskaya*, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Статья поступила 25.04.2019

После доработки 22.05.2019

Принята к печати 31.05.2019

Article was received 25 April 2019

Revised 22 May 2019

Accepted for publication 31 May 2019