

Возможности защиты желудочно-кишечного тракта при применении пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий

Н.М. Воробьева, И.П. Малая, А.М. Лелькова, О.Н. Ткачёва

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия
natalyavorobjeva@mail.ru

Аннотация

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), ассоциированные с приемом пероральных антикоагулянтов прямого действия, или, как их еще называют, новых оральных антикоагулянтов (НОАК), – серьезная медицинская проблема, актуальность которой будет только возрастать с учетом постоянного расширения использования антикоагулянтов. Особенно важно, что большая часть пациентов, получающих НОАК, – лица пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией, в том числе заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что позволяет отнести их к категории пациентов, имеющих высокий риск ЖКК и, следовательно, нуждающихся в назначении гастропротекторов для защиты слизистой оболочки (СО) ЖКТ и профилактики ЖКК. Учитывая, что один из механизмов развития ЖКК на фоне терапии НОАК связан с их способностью ингибировать заживление СО ЖКТ, а сами НОАК являются факторами агрессии для СО ЖКТ и могут приводить к синдрому повышенной эпителиальной проницаемости, то для защиты СО ЖКТ и профилактики ЖКК у пациентов, получающих НОАК, использование гастро- и энтеропротектора ребамипида представляется целесообразным и, вероятно, патогенетически обоснованным. Иницированное в Российском геронтологическом научно-клиническом центре рандомизированное исследование РЕГАТА предоставит дополнительную информацию по применению ребамипида у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих различные НОАК.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты прямого действия, желудочно-кишечный тракт, желудочно-кишечные кровотечения, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, ребамипид, протекция.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Малая И.П., Лелькова А.М., Ткачёва О.Н. Возможности защиты желудочно-кишечного тракта при применении пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 43–49. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00133

Gastrointestinal protection options for direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Natalya M. Vorobyeva, Irina P. Malaya, Alexandra M. Lelkova, Olga N. Tkacheva

Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
natalyavorobjeva@mail.ru

Abstract

Gastrointestinal bleeding (GIB) associated with the use of direct oral anticoagulants or, as they are also called, new oral anticoagulants (NOAC) is a serious medical problem, the relevance of which will only increase taking into account the constant expansion of the use of anticoagulants. It is especially important that most of the patients receiving NOAC are elderly people with multiple concomitant pathologies, including diseases of the gastrointestinal tract (GI), which makes them classified as patients with a high risk of GIB and, therefore, in need of prescribing gastroprotectors to protect the GI mucosa and prevent GIB. Considering that one of the mechanisms of GIB development during NOAC therapy is associated with their ability to inhibit GI mucosa healing, and the NOAC themselves are factors of aggression for GI and can lead to syndrome of increased epithelial permeability, the use of gastro- and the enteroprotector of rebamipide seems appropriate and probably pathogenetically justified. The randomized REGATA trial initiated at the Russian Gerontological Research and Clinical Center will provide additional information on the use of rebamipide in patients with atrial fibrillation receiving various NOAC.

Key words: direct oral anticoagulants, gastrointestinal tract, gastrointestinal bleeding, syndrome of increased epithelial permeability, rebamipide, protection.

For citation: Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Lelkova A.M., Tkacheva O.N. Gastrointestinal protection options for direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Clinical review for general practice. 2022; 3: 43–49. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00133

За последнее десятилетие возможности профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) значительно расширились, что связано с созданием и внедрением в клиническую практику нового класса лекарственных препаратов – пероральных антикоагулянтов прямого действия, или, как их еще называют, новых (или не-АВК – не антагонистов витамина К) оральных

антикоагулянтов (НОАК). К ним относят прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (далее – дабигатран) и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан, аписабан и эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации).

По сравнению с антагонистом витамина К варфарином НОАК имеют ряд преимуществ: более быстрое начало/прекращение действия, назначение в фиксиро-

ванных дозах, отсутствие необходимости в рутинном лабораторном контроле, меньшее количество лекарственных взаимодействий, отсутствие взаимодействий с пищевыми продуктами. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [1], в котором оценили эффективность и безопасность НОАК по сравнению с варфарином у 71 683 пациентов с ФП (29 272 пациента получали варфарин, 42 411 – один из НОАК), показал, что в целом применение НОАК ассоциируется со снижением риска ишемического инсульта и/или системных эмболий на 19% (относительный риск [ОР] 0,81; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,73–0,91; $p < 0,001$), геморрагического инсульта – на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,64; $p < 0,001$), внутричерепного кровотечения – на 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,39–0,59; $p < 0,001$), общей смертности – на 10% (ОР 0,90; 95% ДИ 0,85–0,95; $p < 0,001$), но при этом повышает риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55; $p = 0,04$).

ЖКК являются нередким осложнением антикоагулянтной терапии и могут представлять угрозу для жизни и здоровья пациентов с ФП. Крупный метаанализ [2] 43 исследований (более 154 тыс. пациентов) продемонстрировал, что при частоте ЖКК во время терапии НОАК (от 3 нед до 31 мес), равной 1,5%, почти 90% эпизодов ЖКК соответствовали критериям большого кровотечения, т.е. сопровождалось снижением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в течение 24 ч, требовали трансфузии двух и более единиц эритроцитарной массы, хирургического вмешательства или приводили к летальному исходу. При этом, по данным РКИ [3–6], выполненных у пациентов с ФП, риск ЖКК неодинаков у разных НОАК, а также зависит от дозы препарата. Так, по сравнению с варфарином риск большого ЖКК у пациентов, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в день, был выше на 48% (ОР 1,48; 95% ДИ 1,19–1,86; $p < 0,001$) [3], ривароксабан – на 61% (ОР 1,61; 95% ДИ 1,30–1,99; $p < 0,001$) [4], эдоксабан 60 мг 1 раз в день – на 23% (ОР 1,23; 95% ДИ 1,02–1,50; $p = 0,03$) [5], в то время как при использовании апиксабана (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,15; $p = 0,37$) [6] и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день (ОР 1,10; 95% ДИ 0,86–1,41; $p = 0,43$) [3] повышения риска ЖКК не отмечено, а при лечении эдоксабаном в дозе 30 мг 1 раз в день риск ЖКК был ниже на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53–0,83; $p < 0,001$) [5].

У пациентов, получающих НОАК, кровотечения могут возникать как в верхнем, так и в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В исследовании RE-LY [7] у пациентов с ФП 53% больших ЖКК произошли в нижнем отделе ЖКТ. При этом частота ЖКК из верхнего отдела ЖКТ практически не различалась между группами дабигатрана 110 и 150 мг и варфарина, тогда как ЖКК из нижнего отдела ЖКТ значительно чаще возникали у леченных дабигатраном. Так, по сравнению с варфарином риск большого ЖКК из нижнего отдела ЖКТ у пациентов, принимавших дабигатран 150 мг 2 раза в день, был выше в 2,2 раза (ОР 2,23; 95% ДИ 1,47–3,38), а у пациентов, получавших дабигат-

ран 110 мг 2 раза в день, – на 78% (ОР 1,78; 95% ДИ 1,16–2,75). Предполагается, что это связано с неполной абсорбцией активного дабигатрана в верхнем отделе ЖКТ, что приводит к увеличению биодоступности препарата в нижнем отделе ЖКТ, который оказывает местное повреждающее воздействие на слизистую оболочку (СО), приводящее к ЖКК, особенно при наличии уже существующей патологии ЖКТ, такой как ангиодисплазии и эрозии.

Возникновению ЖКК на фоне приема антикоагулянтов всегда предшествует повреждение СО ЖКТ. Считается, что НОАК, как и варфарин (в отличие, например, от ацетилсалициловой кислоты), не оказывают непосредственного повреждающего действия на СО ЖКТ, а кровотечения на фоне их применения, как правило, являются осложнением уже существующих заболеваний ЖКТ или повреждений слизистой ЖКТ, вызванных другими причинами. В соответствии с концепцией, предложенной Н. Shay и D.C. Sun более 60 лет назад [8] и впоследствии названной «Весы Шея», повреждения СО и заболевания ЖКТ возникают вследствие дисбаланса между факторами агрессии и защиты. Выделяют 3 группы факторов, агрессивно влияющих на слизистую ЖКТ: внутрипросветные экзогенные, внутрипросветные эндогенные и внепросветные [9]. К внутрипросветным экзогенным относят бактерии (в первую очередь *Helicobacter pylori*), вирусы, этанол, сигаретный дым, компоненты пищи (специи, тугоплавкие жирные кислоты, ксенобиотики, органические кислоты) и лекарственные средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды, цитостатики, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и др. Внутрипросветные эндогенные факторы включают соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты и панкреатические ферменты. Внепросветные факторы представлены провоспалительными цитокинами, вазоактивными медиаторами, токсинами бактерий, солями тяжелых металлов и продуктами нарушенных метаболических процессов (мочевина, мочевая кислота и др.).

Негативное воздействие на СО ЖКТ многочисленных факторов агрессии не ограничивается возникновением различных повреждений и может приводить к повышению ее проницаемости из-за нарушения межклеточных взаимодействий (разрушения плотных межклеточных контактов), в результате чего развивается бактериальная транслокация (проникновение бактерий и токсинов из просвета ЖКТ в кровоток), которая может инициировать воспалительный процесс при различных заболеваниях. Данное состояние получило название «синдром повышенной эпителиальной проницаемости» (СПЭП) и в настоящее время рассматривается как один из базовых механизмов развития патологии человека. Проблеме СПЭП посвящен первый в нашей стране мультидисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике» [10], который был

опубликован в 2021 г. За несколько десятилетий, прошедших с момента постулирования концепции «Весы Шея», знания и представления об агрессивных и защитных механизмах значительно обогатились и расширились, но сама концепция при этом не перестала быть актуальной. По мнению экспертов [10], парадигма СПЭП может рассматриваться в качестве теории, развивающей концепцию «Весы Шея». Таким образом, согласно концепции СПЭП, пероральные антикоагулянты следует рассматривать как внутрипросветные экзогенные факторы агрессии для СО ЖКТ, воздействие которых может приводить не только к возникновению ее повреждений, но и к СПЭП.

Известно, что единичные геморрагии и эрозии могут появляться даже у людей, не принимающих лекарств, которые вызывают повреждения СО ЖКТ. Более того, многие люди, считающие себя здоровыми, могут иметь недиагностированную патологию ЖКТ. Например, эрозии слизистой верхнего отдела ЖКТ и тонкой кишки были обнаружены у 5–10% здоровых добровольцев, принимавших участие в исследованиях НПВП, еще до их назначения [11]. Имеются данные, что бессимптомные эрозии и язвы верхнего отдела ЖКТ возникают у 20–30% людей, принимающих НПВП в режиме «по требованию» [12, 13]. В японском исследовании [14] по изучению влияния употребления кофе на развитие осложнений со стороны ЖКТ с участием 8 013 здоровых добровольцев было установлено, что 2 500 (31,2%) участников инфицированы *Helicobacter pylori*, у 43 (0,5%) человек выявлена язва желудка, у 32 (0,4%) – язва двенадцатиперстной кишки, а у 994 (12,4%) – рефлюкс-эзофагит.

Следует отметить, что эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) не входит в план обязательного обследования перед назначением антикоагулянтов и проводится только по показаниям, таким как наличие жалоб со стороны ЖКТ или заболевания ЖКТ в анамнезе. Следовательно, у пациентов с имеющейся, но недиагностированной патологией ЖКТ показаний для проведения ЭГДС, скорее всего, не будет, и имеющаяся патология ЖКТ так и останется невыявленной, а необходимое лечение не будет назначено. В таких ситуациях назначение антикоагулянтов может спровоцировать кровотечение из поврежденных участков СО ЖКТ, так как подслизистый слой обильно васкуляризован, и даже небольшое повреждение слизистой неизбежно приводит к кровоизлиянию, а антикоагулянты ингибируют свертывание крови и блокируют образование тромба и тем самым способствуют кровотечению.

В настоящее время обсуждается несколько механизмов, посредством которых НОАК вызывают ЖКК [11]:

1) локальный (топический) антикоагулянтный эффект, связанный с неполной абсорбцией препарата из ЖКТ (в отличие от НОАК, варфарин не оказывает местного повреждающего воздействия на СО ЖКТ даже в случае неполной абсорбции; у пациентов, получающих варфарин, ЖКК возникают в результате системного антикоагулянтного эффекта препарата);

2) прямое повреждающее действие винной кислоты, присутствующей в капсуле с дабигатраном (винная кислота снижает рН желудка и необходима для улучшения всасывания препарата);

3) ингибирование заживления СО ЖКТ за счет ослабления ее защитных свойств в результате ухудшения кровоснабжения, снижения выработки и нарушения качественного состава желудочной слизи, уменьшения секреции бикарбонатов, снижения регенераторной активности эпителиальных клеток, уменьшения содержания простагландинов [15].

Очевидно, что защита СО ЖКТ требуется многим, если не всем, пациентам, получающим антикоагулянты, но в первую очередь лицам с высоким риском ЖКК. До недавнего времени не было единой общепризнанной трактовки понятия «высокий риск ЖКК», но в декабре 2021 г. был опубликован первый в нашей стране согласительный документ «Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты» [16], в котором на основании анализа рекомендаций Минздрава России сформулированы критерии высокого риска ЖКК. К таковым относят: 1) язвенную болезнь или ЖКК в анамнезе; 2) хроническое использование НПВП или кортикостероидов; 3) минимум 2 из следующих признаков: возраст ≥ 65 лет; диспепсия; желудочно-пищеводный рефлюкс; инфицирование *Helicobacter pylori*; хроническое употребление алкоголя.

Традиционно для защиты СО желудка у пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты, назначают ИПП. Однако при использовании препаратов данной группы имеются существенные ограничения. Поскольку антикоагулянты, как правило, назначаются на неопределенно долгий период времени (фактически пожизненно), то и ИПП должны назначаться на тот же срок, так как СО ЖКТ нуждается в защите постоянно – до тех пор, пока пациент принимает антикоагулянты. Но при долгосрочном лечении ИПП возникает ряд проблем. Так, было показано [17], что у пациентов, длительно получающих ИПП, повышен риск развития некоторых хронических заболеваний и состояний: деменции (на 4–80%), переломов костей (на 30–400%), инфаркта миокарда (уровень риска не определен), инфекций (до 600%), дефицита микроэлементов (на 60–70%), дисбиоза кишечника (на 200–800%), хронических заболеваний почек (на 10–20%) и злокачественных опухолей ЖКТ (уровень риска не определен). Более того, в нескольких исследованиях [18–20] было показано, что длительное применение ИПП ассоциируется с повышением риска смерти. Например, в когортном наблюдательном исследовании [18] с участием более 3 млн человек у пациентов, получавших ИПП в течение периода наблюдения (медиана 5,71 года), выявлено увеличение риска смерти на 15% (ОР 1,15; 95% ДИ 1,14–1,15) по сравнению с лицами, не принимавшими ИПП, и на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,23–1,28) – по сравнению с пациентами, лечеными блокаторами H_2 -рецепторов гистамина.

Механизм действия ИПП основан на способности блокировать H^+/K^+ -АТФазу париетальных клеток СО желудка и таким образом уменьшать секрецию соляной кислоты [21]. Исходя из этого, ИПП «работают» только в желудке и не могут защитить СО нижнего отдела ЖКТ. Более того, имеются данные [22–24], что ИПП могут усилить проявления лекарственно-индуцированной энтеропатии и «смещают» локализацию ЖКК в нижний отдел ЖКТ, увеличивая частоту ЖКК из нижнего отдела ЖКТ.

В ряде исследований [25–27] было установлено, что у пациентов, получающих НОАК, ИПП эффективны только для предотвращения ЖКК из верхнего отдела ЖКТ и у больных с язвенной болезнью или ЖКК в анамнезе. Например, в гонконгском ретроспективном когортном популяционном исследовании [25] участвовали 5 041 пациент, принимавших дабигатран. Частота ЖКК составила 2,5% (4,2/100 пациенто-лет). Сопутствующее применение гастропротекторов было связано со снижением риска ЖКК на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,35–0,77). При этом использование ИПП снижало риск ЖКК на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,31–0,91), а блокаторов H_2 -рецепторов гистамина – на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,40–0,94). Дальнейший анализ показал, что применение гастропротекторов снижало риск ЖКК только из верхнего отдела ЖКТ (ОР 0,29; 95% ДИ 0,15–0,54) и только у пациентов с язвенной болезнью или ЖКК в анамнезе (ОР 0,14; 95% ДИ 0,06–0,30). Таким образом, в настоящее время нет оснований рутинно рекомендовать прием ИПП всем пациентам, получающим НОАК.

Необходимость защиты СО не только верхнего, но и нижнего отдела ЖКТ на фоне приема НОАК определяет выбор для этой цели ребамипида – уникального препарата, сочетающего свойства гастро- и энтеропротектора. В нашей стране он доступен под коммерческим названием «Ребагит» (ПРО.МЕД.ЦС Прага а. о., Чешская Республика). Препарат был разработан и синтезирован в Японии фирмой Otsuka Pharmaceutical Company и используется в клинической практике преимущественно азиатских стран в качестве противоязвенного средства уже более 30 лет.

Гастропротективный эффект ребамипида обусловлен стимуляцией синтеза простагландина E_2 в слизистой желудка и простагландинов E_2 и I_2 в содержимом желудочного сока, тогда как его энтеропротективное действие связано с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций. Особого внимания заслуживает тот факт, что ребамипид реализует свои эффекты на всех трех структурных уровнях СО на всем протяжении ЖКТ. Так, на первом уровне (слизь, покрывающая эпителий) ребамипид стимулирует восстановление слизистого слоя; на втором (клетки эпителия) – регенерирует эпителиоциты, «сшивает» нарушенные контакты между ними; на

третьем (нервно-мышечный слой под эпителием, обеспечивающий кровоснабжение слизистой) – улучшает кровоснабжение, способствуя регенерации эпителия, и регулирует воспалительный ответ. Поскольку в качестве одного из механизмов, посредством которого НОАК вызывают ЖКК, рассматривается их способность ингибировать заживление СО ЖКТ (что, вероятно, связано с тем, что НОАК, являясь фактором агрессии для СО ЖКТ, могут приводить к развитию СПЭП), то с высокой долей вероятности можно предположить, что применение ребамипида для профилактики ЖКК на фоне приема НОАК будет патогенетически обоснованным.

По мнению российских экспертов [16], для защиты СО ЖКТ у пациентов с наличием факторов риска ЖКК рекомендуется применять ИПП в сочетании с ребамипидом в течение как минимум 3 мес; в последующем необходимо рассмотреть возможность перехода на прием ИПП в поддерживающей дозе и далее по требованию; ребамипид же должен применяться на протяжении всего периода антикоагулянтной терапии, т.е. в реальной клинической практике, как правило, неопределенно долго. Обращаем внимание, что по рассмотренным выше причинам эксперты не поддерживают длительный прием ИПП, тогда как ребамипид, напротив, может применяться неопределенно долго. Помимо этого, эксперты считают, что с точки зрения минимизации риска ЖКК приоритетным НОАК является апиксабан, и предлагают при наличии у пациентов соответствующих показаний рассматривать его в качестве препарата первого выбора.

Нужно отметить, что доказательная база по применению ребамипида с целью защиты СО ЖКТ у пациентов, получающих НОАК, очень ограничена. На сегодняшний день имеются результаты всего одного исследования [28], в котором оценили возможности использования ИПП, блокатора H_2 -рецепторов гистамина или ребамипида для лечения диспепсии у пациентов с ФП на фоне приема одного из НОАК – дабигатрана. В это многоцентровое проспективное открытое сравнительное РКИ в параллельных группах включили 309 пациентов с ФП и симптомами диспепсии, впервые принимавших дабигатран. Наличие и выраженность нежелательных явлений со стороны ЖКТ оценивали при помощи 7-балльного опросника Global Overall Severity (GOS). Пациентов с оценкой $GOS \geq 3$ баллов рандомизировали на 3 группы для лечения ИПП, блокатором H_2 -рецепторов гистамина или ребамипидом в течение 4 нед. Частота симптомов диспепсии составила 17,2% (53/309), причем 77% нежелательных явлений зафиксировали в первые 10 дней от начала лечения. Из-за нежелательных явлений прием дабигатрана прекратили 5 пациентов. Через 4 нед лечения средний балл по шкале GOS составил $3,5 \pm 1,7$, при этом доля больных с $GOS \geq 3$ баллов уменьшилась со 100 до 11,3%. Многофакторный регрессионный анализ не обнаружил ни одного фактора, значимо влияющего на частоту или тяжесть симптомов диспепсии. Большинство пациентов (83–100%) отме-

тили уменьшение выраженности симптомов на фоне лечения (GOS \leq 2 баллов), при этом ИПП, блокаторы H₂-рецепторов гистамина и ребамипид были одинаково эффективны для купирования симптомов диспепсии, связанной с приемом дабигатрана.

С целью изучения возможностей применения гастропротекторов для защиты СО ЖКТ и профилактики ЖКК у пациентов с ФП на фоне приема различных НОАК на базе Российского геронтологического научно-клинического центра – Обособленного структурного подразделения ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России инициировано клиническое исследование РЕГАТА (открытое Рандомизированное контролируемое исследование Гастропротективного эффекта ребамипида у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений, получающих Терапию пероральными Антикоагулянтами прямого действия в параллельных группах). Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность ребамипида, пантопразола и их комбинации в предотвращении случаев неблагоприятных событий со стороны верхнего отдела ЖКТ у пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений, получающих НОАК. Дизайн исследования: рандомизированное открытое сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах.

В исследование планируется включить 210 пациентов, удовлетворяющих следующим критериям включения: 1) подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 2) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет; 3) пациенты с ФП и умеренным или высоким риском тромбоэмболических осложнений (сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc \geq 1 у мужчин и \geq 2 у женщин), получающие или имеющие показания к назначению пероральных антикоагулянтов прямого действия (возможен прием одного из трех НОАК: ривароксабана, апиксабана или дабигатрана); 4) наличие следующих показаний к назначению ребамипида и/или пантопразола: а) хронический гастрит с повышенной кислотностью в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью; б) язвенная болезнь желудка; в) хронический эрозивный гастрит; г) необходимость защиты слизистой оболочки от возникновения повреждений при приеме нестероидных противовоспалительных средств.

Критерии невключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) участие в любом другом клиническом испытании; 3) наличие противопоказаний к процедурам исследования; 4) небезопасность участия в исследовании, по мнению исследователя; 5) прием запрещенной терапии; 6) беременность и период лактации, а также невозможность использования надежных средств контрацепции у женщин детородного возраста; 7) наличие язвенной болезни в стадии обострения на момент скрининга; 8) наличие острых эрозивных дефектов слизистой желудка на момент скрининга.

Пациенты будут рандомизированы в одну из трех групп лечения в соотношении 1:1:1. Пациентам группы А будет назначен ребамипид 100 мг 3 раза в сутки,

группы Б – пантопразол 40 мг 1 раз в сутки, группы В – ребамипид 100 мг 3 раза в сутки и пантопразол 40 мг 1 раз в сутки. Помимо этого, все пациенты будут получать стандартную терапию, под которой подразумевают прием НОАК в соответствии с применимыми клиническими рекомендациями.

Исследование включает период скрининга (для подтверждения критериев отбора) и период лечения длительностью максимум 6 мес. Период лечения состоит из 4 визитов: визит 1 – рандомизация, визиты 2 (через 8 нед) и 3 (через 16 нед) – наблюдение, визит 4 (через 24 нед) – завершение исследования.

На каждом из визитов будут проводиться физикальный осмотр, оценка нежелательных явлений, сопутствующей терапии и комплаентности. На визите скрининга будут выполнены ЭГДС с оценкой результатов по шкале Lanza и оценка наличия *H. pylori* в биопсийном материале или anti-*H. pylori* IgG в кале. На визитах 1 и 4 будут выполнены оценка симптомов диспепсии по опроснику GOS, анализы кала на скрытую кровь, зонулин и фекальный кальпротектин. На визите 4 также будет проводиться ЭГДС с оценкой результатов по шкале Lanza.

Первичная конечная точка является комбинированной и включает наступление любого из перечисленных событий: 1) желудочно-кишечное кровотечение; 2) симптомная язва желудка или двенадцатиперстной кишки или как минимум 5 гастродуоденальных эрозий; 3) непроходимость верхнего отдела ЖКТ; 4) перфорация верхнего отдела ЖКТ; 5) тяжелая диспепсия (6–7 баллов по опроснику GOS).

Вторичные конечные точки: 1) желудочно-кишечное кровотечение; 2) симптомная язва желудка или двенадцатиперстной кишки или как минимум 5 гастродуоденальных эрозий; 3) непроходимость верхнего отдела ЖКТ; 4) перфорация верхнего отдела ЖКТ; 5) нежелательные явления; 6) комплаентность; 7) динамика выраженности изменений слизистой оболочки ЖКТ при эндоскопическом исследовании по шкале Lanza; 8) динамика выраженности симптомов диспепсии по опроснику GOS; 9) динамика маркеров СПЭП и воспаления (по изменению значений зонулина и фекального кальпротектина соответственно).

В первую очередь будет тестироваться гипотеза не меньшей эффективности (non-inferiority) ребамипида по сравнению с пантопразолом, для чего будет проведено сравнение групп А и Б между собой. Во вторую очередь будет тестироваться гипотеза, что терапия ребамипидом (в качестве монотерапии или при добавлении к терапии пантопразолом) имеет дополнительные преимущества за счет противовоспалительного эффекта и устранения повышенной кишечной проницаемости, для чего планируется сравнить между собой пациентов, получающих (группы А и В) и не получающих (группа Б) ребамипид.

Набор пациентов в исследование начат в январе 2022 г. и в настоящее время продолжается; проводится проспективное наблюдение за пациентами. Первые результаты ожидаются в 2023 г.

Заключение

Таким образом, ЖКК, ассоциированные с приемом НОАК, – серьезная медицинская проблема, актуальность которой будет только возрастать с учетом постоянного расширения использования антикоагулянтов. Особенно важно, что большая часть пациентов, получающих НОАК, – лица пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией, в том числе заболеваниями ЖКТ, что позволяет отнести их к категории пациентов, имеющих высокий риск ЖКК и, следовательно, нуждающихся в назначении гастропротекторов для защиты СО ЖКТ и профилактики ЖКК. Учитывая, что один из механизмов развития ЖКК на фоне терапии НОАК связан с их способностью ингибировать заживление СО ЖКТ, а сами НОАК являются факторами агрессии для СО ЖКТ и могут приводить к СПЭП, то

для защиты СО ЖКТ и профилактики ЖКК у пациентов, получающих НОАК, использование гастро- и энтеропротектора ребамипида представляется целесообразным и, вероятно, патогенетически обоснованным. В отличие от ИПП, долгосрочный прием которых может сопровождаться развитием серьезных нежелательных явлений, ребамипид можно принимать в течение неопределенно долгого периода времени. Иницированное в Российском геронтологическом научно-клиническом центре РКИ РЕГАТА предоставит дополнительную информацию по применению ребамипида у пациентов с ФП, получающих различные НОАК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145 (1): 105–112.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.041
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P et al. Locations and Mucosal Lesions Responsible for Major Gastrointestinal Bleeding in Patients on Warfarin or Dabigatran. *Dig Dis Sci* 2018; 63 (7): 1878–89. DOI: 10.1007/s10620-018-5007-6
- Sun DC, Shay H. Basal gastric secretion in duodenal ulcer patients: its consideration in evaluation of gastric secretory inhibitors or stimulants. *J Appl Physiol* 1957; 11 (2): 148–54. DOI: 10.1152/jap-1957.11.2.148
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 [Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (11): 1954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
- 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
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16 (5): 821–47. DOI: 10.18433/J3VW2F
- 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; 8 (6): e65996. DOI: 10.1371/journal.pone.0065996
- 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; 110 (2): 205–12. DOI: 10.1160/TH13-02-0150
- Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Терапия. 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23–41 [Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23–41 (in Russian).]
- Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152 (4): 706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
- Xie Y, Bowe B, Li T et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017; 7 (6): e015735. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015735
- Shirayev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ* 2018; 27 (4): 443–50. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.020
- Maggio M, Corsonello A, Ceda GP et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (7): 518–23. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2851
- Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 78–88. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88 [Rumyantseva D.Y., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28 (1): 78–88. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88 (in Russian).]
- Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34 (3): 175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427
- Washio E, Esaki M, Maehata Y et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14 (6): 809–815.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022

24. Chen WC, Lin KH, Huang YT et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45 (12): 1542–50. DOI: 10.1111/apt.14079
25. Chan EW, Lau WC, Leung WK et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2015; 149 (3): 586–595.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.002
26. Maruyama K, Yamamoto T, Aoyagi H et al. Difference between the Upper and the Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonvitamin K Oral Anticoagulants. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7123607. DOI: 10.1155/2018/7123607
27. Youn SH, Lim H, Ju Y et al. Effect of gastroprotective agents on upper gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53 (12): 1490–5. DOI: 10.1080/00365521.2018.1541478
28. Yamashita T, Watanabe E, Ikeda T et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2014; 30: 478–84. DOI: 10.1016/j.joa.2014.02.011

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, зав. лаб. сердечно-сосудистого старения, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru
Natalya M. Vorobyeva – D. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Малая Ирина Павловна – канд. мед. наук, зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru
Irina P. Malaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru

Лелькова Александра Михайловна – врач-ординатор, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: lelkova_am@rgnkc.ru
Alexandra M. Lelkova – Medical Resident, Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lelkova_am@rgnkc.ru

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru
Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.08.2022