

Комаров А. Л., Шахматова О. О., Коробкова В. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

## БАЛАНС ПОЛЬЗЫ И РИСКА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. КАК ОТНОСИТЬСЯ К ПРОБЛЕМЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ?

Обзор посвящен проблеме кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих антитромботическую терапию. Подробно рассмотрены подходы к стратификации риска желудочно-кишечных кровотечений и коррекции модифицируемых факторов, определяющих вероятность развития данных событий. Даны рекомендации по назначению препаратов для защиты желудка. Подчеркивается взаимосвязь факторов риска тромбозов и кровотечений и обсуждаются возможные показания для многокомпонентного антитромботического лечения у больных стабильной ИБС.

**Ключевые слова** Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; атеротромбоз; факторы риска; ингибиторы протонного насоса; многокомпонентная антитромботическая терапия

**Для цитирования** Komarov A. L., Shakhmatova O. O., Korobkova V. V. The balance of benefit and risk in prescribing antithrombotic therapy for patients with coronary artery disease. How to deal with the gastrointestinal bleeding problem? *Kardiologiia*. 2020;60(7):115–124. [Russian: Комаров А. Л., Шахматова О. О., Коробкова В. В. Баланс пользы и риска при назначении антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца. Как относиться к проблеме желудочно-кишечных кровотечений? *Кардиология*. 2020;60(7):115–124]

**Автор для переписки** Комаров Андрей Леонидович. E-mail: andrkomarov@mail.ru

### Введение

Кровотечения являются ключевой проблемой, ограничивающей возможности длительной антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации. В структуре геморрагических осложнений лидирующие позиции занимают кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сведения о влиянии таких кровотечений на прогноз разноречивы, а традиционная панель факторов риска далеко не всегда отражает реальную угрозу их развития. Цель настоящего обзора заключается в обсуждении подходов к стратификации риска, профилактике желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и выбору антитромботической терапии, наиболее оптимальной с позиций эффективности и безопасности.

Логично остановиться прежде всего на проблеме кровотечений из верхних отделов ЖКТ – пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, наиболее «уязвимых» к приему антитромбоцитарных препаратов. Как известно, наиболее частыми источниками ЖКК являются пептические язвы и/или эрозии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (желудок и двенадцатиперстная кишка поражаются примерно с одинаковой частотой), связь которых с приемом антиагрегантов не вызывает сомнений [1, 2]. Значительно реже встречаются: синдром Мэллори-Вейса (4–7%), кровотечения из опухолей (2–4%), гиперсекреция гастрина (синдром Золлингера–Эллисона), ангиодисплазии слизистой оболочки, артериовенозные мальформации (язва Дьелафуа) и другие аномалии, суммарная частота которых не превышает 5–7%. Показательно, что у каждого пятого больного с типичными клиническими признаками кровотечения из верхних отделов ЖКТ не удается установить конкретный источник при выполнении эндоскопического исследования. Кровотечения из нижних отделов ЖКТ (возникающие, как правило, на фоне колита, дивертикулярной болезни, опухолей и, наконец, геморроя) меньше зависят от сопутствующего назначения антиагрегантов, требуют внимания, прежде всего, колопроктолога и не будут обсуждаться в настоящей работе. Таким образом, термин ЖКК далее предполагается использовать применительно к верхним отделам ЖКТ.

**Частота развития и исходы ЖКК у больных, получающих антитромботическую терапию**

По данным популяционных исследований [1, 2], частота крупных ЖКК составляет 78–61 случай на 100 000 человек в год (т. е. менее 1%). Логично, что у больных с сердечно-сосудистой патологией, получающих антитромботическую терапию, ЖКК возникают чаще. Так, в исследованиях с аспирином частота ЖКК составляла 1–3% [3], а в исследованиях с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ) – около 2–3% в год [4, 5]. Примерно такая же частота ЖКК наблюдалась и в исследованиях с пероральными антикоагулянтами [6]. На первый взгляд, эти цифры не вызывают серьезных опасений. Тем не ме-

нее актуальность проблемы ЖКК трудно переоценить, учитывая значительное число больных, имеющих показания к тому или иному варианту антитромботического лечения, а также высокую смертность, ассоциированную с данным осложнением.

По понятным причинам мы не считаем возможным обсуждать раннее лечение ЖКК, оставляя этот вопрос на рассмотрение реаниматологов, хирургов и эндоскопистов. Заметим лишь, что несмотря на оказание современной медицинской помощи госпитальная смертность больных с крупным ЖКК продолжает оставаться на высоком уровне, достигая 10–11%, по данным Европейской ассоциации желудочно-кишечной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) и других международных экспертных сообществ [1, 2]. Логично, что ближайший риск летальных исходов определяется в первую очередь тяжестью кровопотери, нарушениями гемодинамики и дисфункцией жизненно важных органов. Именно эти факторы принято учитывать при оценке риска ранней смерти больных с ЖКК (например, шкала Glasgow-Blatchford) [1, 2, 7].

Весьма показательно иллюстрируют проблему ЖКК результаты крупного датского регистра (2003–2014 гг.), объединившего 46 301 больного, получавшего ДАТТ после инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Частота ЖКК, потребовавших госпитализации, составила около 1% в год, а смертность в течение 30 дней после ЖКК – 11%. Все это полностью соответствует статистическим данным, представленным в международных экспертных документах [1, 2]. При проспективном наблюдении оказалось, что среди лиц, перенесших ЖКК, частота смертельных исходов продолжала неуклонно нарастать, достигнув 25,4% к концу 12 месяцев. Следует обратить внимание, что больные, имевшие больший риск ЖКК (и, соответственно, более высокий риск смерти), характеризовались старшим возрастом, большей отягощенностью в отношении «классических» факторов риска, большей тяжестью острого коронарного синдрома (ОКС) и вовлечением периферических сосудистых бассейнов.

Сходными оказались результаты российского регистра длительной антитромботической терапии «РЕГАТА», включившего почти 1000 больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), наблюдавшихся в НМИЦ кардиологии МЗ РФ, среди которых большинство было подвергнуто плановым процедурам чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [8]. Частота ЖКК была обычной – 2,2/100 человек/лет. Смертность после ЖКК составила 17,7% в течение 30 дней, 19,4% в течение 1 года и 35,3% за весь период наблюдения, составивший 2,5 года. Все смерти были обусловлены тромбозами в различных артериальных бассейнах.

Таким образом, отдаленные исходы ЖКК связаны, вероятнее всего, не с самим фактом кровотечения, а с большим «бременем» атеротромботического процесса, характерным для данной категории больных. С высокой степенью уверенности можно полагать, что в обсуждаемых регистрах существенная часть смертельных исходов, обусловленных тромботическими событиями, возникла в период отмены или ослабления ДАТТ после эпизода ЖКК. Негативные последствия такого прерывания терапии у больных с высоким риском атеротромботических осложнений хорошо известны. Так, например, в регистре PARIS (включались больные, подвергнутые неотложным ЧКВ) преждевременное прекращение ДАТТ из-за недостаточной приверженности или возникших кровотечений вдвое увеличивало риск сосудистых осложнений [9].

Аналогично обстоит ситуация с исходами крупных кровотечений у больных, принимающих антикоагулянты. Так, в хорошо организованных рандомизированных исследованиях, посвященных использованию специфических антагонистов к прямым пероральным антикоагулянтам у больных с массивными кровотечениями или потребностью в крупных операциях, было обнаружено увеличение числа тромботических осложнений (в т. ч. смертельных), большая часть которых развивалась именно в период прерывания терапии [10, 11].

### Возобновление антитромботической терапии после эпизода ЖКК

Принимая во внимание все вышеизложенное, крайне актуальным представляется четкое определение сроков возобновления антитромботической терапии после ЖКК. При решении этого вопроса нужно ориентироваться на соотношение рисков, связанных, с одной стороны, с развитием тромботических осложнений и, с другой стороны – с рецидивом кровотечения. Заметим, что специально организованных исследований, посвященных антитромботической терапии у больных с недавним ЖКК, не было. Поэтому приходится ориентироваться на мнения экспертов ведущих кардиологических (Европейское общество кардиологов, ЕОК) [12] и гастроэнтерологических (ESGE) ассоциаций [1, 2], основанные исключительно на здравом смысле и результатах относительно небольших наблюдательных когортных исследований.

Для подавляющего большинства больных выбор тактики лечения должен определяться командой специалистов различного профиля, включающей кардиолога, гастроэнтеролога и хирурга. Очевидно, что во главу угла ставится эндоскопическая оценка активности (и соответственно – риска рецидива) ЖКК, основанная на классификации Forrest [1, 2]. Напомним, что продолжающееся кровотечение обозначается как FI (FIA – струйное

и FIB – диффузное). Остановившееся на момент осмотра кровотечение обозначается как FII (FIIA – видимый сосуд в дне язвы, FIIB – плотно фиксированный ко дну язвы тромб, FIIC – мелкоточечные сосуды в дне язвы в виде пигментированных пятен). Наконец, язвенный дефект слизистой оболочки без признаков кровотечения обозначается как FIII.

При низком риске рецидива ЖКК (FIIC – FIII) отмена/модификация антитромботического лечения обычно не требуются. Для стабильных больных с атеротромбозом, имеющих высокий риск рецидива ЖКК (FIIA – FIIB), исходно проводившаяся монотерапия аспирином может быть прервана на 3 дня. Для больных, получающих ДАТТ и имеющих высокий риск рецидива ЖКК, рекомендуется временная отмена блокатора P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Лечение аспирином целесообразно по возможности продолжить, особенно при очень высоком риске тромботических осложнений, обусловленном недавними ОКС и/или стентированием коронарных артерий. Терапию вторым антитромбоцитарным препаратом предлагается возобновить как можно быстрее после стабилизации состояния. Учитывая заведомое повреждающее действие любого антиагреганта на слизистую верхних отделов ЖКТ, может обсуждаться контрольная эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) для оценки состояния источника кровотечения.

Решение вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии основано на тех же принципах. Продемонстрировано, что польза от приема антикоагулянта у больных, имеющих показания к такому лечению, превосходит возможный риск рецидива ЖКК. В целом оптимальным считается возобновление терапии в течение недели после ЖКК (возможно, раньше у больных с высоким риском тромбоэмболий, например, при высоком балле CHADS<sub>2</sub>VASC, недавнем инсульте или механическом протезе в митральной позиции). По мнению экспертов

[1, 2, 12], необходимости в контрольном эндоскопическом исследовании при ЖКК, случившемся на фоне антикоагулянтной терапии, нет.

Оговоримся, что все изложенное выше относится к «стандартным» источникам ЖКК, а именно – пептическим язвам и эрозиям слизистой. Каких-либо рекомендаций, касающихся антитромботической терапии у больных с кровотечениями, связанными с опухолями, варикозом вен и т. д., нет. Нет и конкретных предписаний в отношении лиц, одновременно имеющих высокий риск тромбозов, тромбоэмболий и рецидивов ЖКК.

### Факторы риска и возможные подходы к профилактике ЖКК

Предотвращение развития кровотечения предусматривает объективную оценку факторов риска и назначение лекарств для защиты желудка. Традиционная панель факторов риска ЖКК, рекомендованная в 2015 г. экспертами ЕОК для больных, получающих ДАТТ [13], включает возраст старше 65 лет, симптомы диспепсии (строгого определения которых, к сожалению, нет), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, контаминацию *Helicobacter pylori*, анамнез ЖКК или язвенной болезни, а также сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), кортикостероидов и, наконец, назначение антикоагулянтных препаратов (табл. 1) [4, 13]. Есть основание считать, что указанный список факторов риска далеко не полон. Так, результаты крупных наблюдательных исследований, полученные в 2017–2019 гг. [4, 14], дали основание рекомендовать дополнительную стратификацию по возрасту, а также обратить внимание на опасность приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, типичным побочным эффектом которых, как известно, являются разнообразные желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея и т. д.). По мнению ряда авторов,

Таблица 1. Оценка риска ЖКК у больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (адаптировано из [13, 4])

«Классические» факторы риска, (ЕОК, 2015 г.)	Балл	«Дополненная» панель факторов риска 2017–2019 гг.	Балл
Возраст ≥65 лет	1	Возраст 60–69 лет	1
Диспепсия	1	Возраст 70–79 лет	2
Рефлюксная болезнь	1	Возраст ≥80	3
<i>Helicobacter pylori</i> инфекция	1	Диспепсия	1
Хроническое употребление алкоголя	1	Пептическая язва без кровотечения (анамнез)	2
Пептическая язва без кровотечения (анамнез)	2	ЖКК (анамнез)	3
ЖКК (анамнез)	2	НПВС	2
НПВС	2	Стероиды	2
«Полная» доза АК (ФП, ВТЭО)	2	Ингибиторы обратного захвата серотонина	2
Стероиды	2		
Высокий риск Σ ≥2 баллов		Высокий риск Σ ≥2 баллов	

ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, АК – антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения.

Таблица 2. Показания для скрининга *Helicobacter pylori* (адаптировано из [20–22])

Острая пептическая язва или язвенная болезнь в анамнезе (если ранее не проведена эрадикационная терапия)
Низкодифференцированная MALT-лимфома (мальтома) желудка* или анамнез эндоскопической резекции раннего рака желудка**
Неуточенная диспепсия: – неинвазивное тестирование (без ЭГДС) для лиц <60 лет, при отсутствии симптомов, требующих исключения тяжелых соматических патологий (потеря веса, боль в животе, дисфагия, рвота, желудочно-кишечные кровотечения и др.) – инвазивное тестирование (ЭГДС) для лиц ≥60 лет или при наличии симптомов, требующих исключения тяжелых соматических патологий
Хронический прием аспирина
Хронический прием нестероидных противовоспалительных средств
Необъяснимая железодефицитная анемия после тщательной оценки других причин
Иммунная тромбоцитопения
Оценка эффективности эрадикации <i>H. Pylori</i> (тестирование проводится через 30 дней после завершения лечения и без терапии ингибиторами протонного насоса)

\* – Gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma – неходжкинская лимфома желудка из лимфоцитов типа В.  
\*\* – ранний рак желудка – аденокарцинома желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки и/или подслизистого слоя, вне зависимости от поражения лимфатических узлов (T1NxM0). Дополнительными показаниями для тестирования могут быть демографические характеристики, ассоциирующиеся с высоким риском (семейный анамнез рака желудка, выходцы из эндемичных регионов по инфекции *H. Pylori*, представители чернокожей или латиноамериканской рас), а также факт длительного приема ингибиторов протонного насоса.

при оценке риска кровотечений разумно также учитывать степень распространенности атеротромботического процесса [15, 16], в первую очередь поражения артерий нижних конечностей и брюшного отдела аорты, негативное влияние которых, вероятно, обусловлено сопутствующей ишемией слизистой ЖКТ.

Высокий риск ЖКК не является основанием для отказа от проводимого антитромботического лечения, но требует воздействия на корректируемые факторы. В первую очередь это касается многокомпонентной антитромботической терапии, продолжительность которой должна быть максимально сокращена (см. экспертные документы, посвященные лечению больных с фибрилляцией предсердий и сопутствующими ОКС/ЧКВ) [17, 18]. Оптимально также отказаться от приема или уменьшить дозу НПВС и кортикостероидов, однако у больных, принимающих данные препараты на постоянной основе, сделать это обычно не удается.

### Инфекция *Helicobacter pylori*

Инфекция *Helicobacter pylori* считается одним из наиболее значимых факторов риска для большинства нарушений ЖКТ: диспепсии, атрофии и эрозий слизистой, рака желудка, пептических язв и связанных с ними кровотечений [1, 2, 19]. Нельзя исключить, что контаминация *Helicobacter pylori* может провоцировать развитие гематологических проблем – иммунной тромбоцитопении, а также анемии. В развитии последней наиболее вероятно играет роль атрофия слизистой (см. выше) с нарушением всасывания витаминов и железа. Частота обсуждаемого инфекционного агента увеличивается с возрастом, превышая 60% у лиц старше 65 лет. Инфекция обнаруживается чаще среди лиц с низким социально-экономическим статусом и с сердечно-сосудистыми факторами

риска. Возможно, именно этим обусловлены известные ассоциации между *Helicobacter pylori* и развитием коронарных осложнений.

В последние годы ведущими экспертными организациями [20–22] были определены показания для тестирования на инфекцию *Helicobacter pylori* (табл. 2). Логично, что соответствующее обследование показано больным наиболее высокого риска – с анамнезом пептической язвы или ЖКК, получающих аспирин или НПВС, лицам с железодефицитной анемией, а также пожилым с теми или иными «тревожными» симптомами (боли в животе, дисфагия, рвота, немотивированная потеря веса и т. д.).

Оптимальным считается гистологическое обнаружение возбудителя в образцах слизистой желудка, имеющее чувствительность и специфичность свыше 95%. В качестве альтернативы данному эталонному методу предлагается неинвазивное определение *Helicobacter pylori* (дыхательный тест либо анализ кала), наилучшим образом подходящее больным, не имеющим очевидных показаний к гастроскопии. Серологическая диагностика *Helicobacter pylori* не рекомендована, хотя и остается на вооружении многих лечебных учреждений. Необходимо помнить об ограничениях неинвазивной диагностики, связанных с недавним (менее 2–4 недель) приемом ингибиторов протонного насоса (ИПН). Возбудитель может также не обнаруживаться в материале биопсий, полученном в раннем периоде ЖКК. В этой связи определение *Helicobacter pylori* рекомендуется повторить, обычно спустя месяц от момента кровотечения [1, 2, 20–22].

Обнаружение *Helicobacter pylori*, как правило, является показанием для проведения эрадикационной терапии, эффективность которой продемонстрирована во многих рандомизированных исследованиях, регистрах и мета-

**Таблица 3. Зарегистрированные показания к назначению ИПН**  
(Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США – FDA и Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании – NICE) (адаптировано из [24])

Лечение и профилактика развития эрозивного эзофагита*
Различные формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)*: неэрозивная рефлюксная болезнь, доказанные внепищеводные проявления ГЭРБ, стриктуры и пищевода Барретта
Лечение инфекции <i>H. pylori</i> в комбинации с антибиотиками
Кратковременное лечение и профилактика пептических язв, не ассоциированных с инфекцией <i>H. Pylori</i> *
Лечение диспепсии на фоне длительного приема НПВС
Лечение и профилактика развития НПВС-ассоциированных язв желудка*
Гиперсекреторный синдром (в т. ч. Золлингера–Эллисона)*
Больные в критическом/тяжелом состоянии, длительно находящиеся на искусственной вентиляции легких
Курсовое лечение функциональной диспепсии (при регулярном наблюдении за пациентом)

\* – состояния, вероятно, требующие длительного приема ИПН (в т. ч. на фоне анти тромботической терапии).

анализах. Схемы лечения изложены в соответствующих экспертных документах [20, 21] и в настоящем обзоре обсуждаться не будут.

### Назначение антисекреторной терапии

Еще одним «традиционным» способом медикаментозной защиты желудка является назначение препаратов, уменьшающих образование кислоты в составе желудочного сока. Назначение данных средств является патогенетически обоснованным, учитывая известное повреждающее действие кислой среды на слизистую верхних отделов ЖКТ. Снижение кислотности желудочного сока обеспечивает лучшую стабильность тромба и таким образом может способствовать меньшей кровопотере в случае развившегося ЖКК [23]. В настоящее время считается доказанным, что среди всех классов антисекреторных препаратов наибольшей эффективностью обладают ИПН, механизм действия которых заключается в снижении секреции соляной кислоты за счет блокирования водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы.

Относительно невысокая стоимость, безрецептурная доступность в аптечной сети и высокая клиническая эффективность привели к тому, что препараты данной группы стали неконтролируемо использоваться при любых желудочно-кишечных жалобах, особенно лицами пожилого возраста. В этой связи считаем необходимым четко охарактеризовать круг состояний, требующих назначения ИПН (табл. 3) [24].

Необходимость краткосрочной терапии эрозий пищевода, пептических язв, назначения ИПН в составе эрадикационной терапии, а также для профилактики ЖКК у больных, находящихся на длительной вентиляции легких, не вызывает сомнений. Наибольшее количество вопросов связано с целесообразностью длительного (а фак-

тически – неопределенно долгого) применения ИПН для снижения риска развития ЖКК у кардиологических больных, получающих анти тромботическую терапию.

Основанием для дискуссии послужили данные о негативных эффектах ИПН, полученные в когортных исследованиях и регистрах, то есть в условиях реальной клинической практики [25–27]. Спектр заболеваний, ассоциирующихся с приемом ИПН (чаще – длительным), весьма широк и включает кишечную инфекцию *Clostridium difficile*, деменцию, развитие пневмоний, остеопороз, нарушение функции почек и т. д. В какой-то степени возникновение этих патологических состояний может быть обусловлено снижением кислотности желудочного сока с утратой барьерной функции (актуально для контаминации *Clostridium difficile*) и нарушением всасывания многих витаминов. Еще одно объяснение заключается в том, что обсуждаемые выше коморбидные состояния в целом свойственны пожилым людям, часто принимающим ИПН. Таким образом, нельзя исключить, что прямая причинно-следственная связь между назначением ИПН и описанными «побочными эффектами» отсутствует.

Отдельного обсуждения требует проблема сосудистых осложнений, возникающих на фоне приема ИПН. Многочисленные мета-анализы различных по своей мощности наблюдательных исследований [26, 27] убедительно продемонстрировали факт увеличения риска тромботических осложнений, включая сосудистую смерть и ИМ у больных, получавших ДАТТ совместно с ИПН. В подавляющем большинстве исследований одним из компонентов ДАТТ был клопидогрел, использовавшийся вместе с наиболее распространенным представителем ИПН – омепразолом. Известно, что оба препарата имеют общий путь обмена в системе печеночных цито-

хромов СYP2C19. Соответственно, при их совместном приеме потенциально возможно уменьшение скорости превращения клопидогрела в его активный метаболит, следствием чего может быть ослабление блокады P2Y12 рецепторов тромбоцитов. На этот факт обратили внимание эксперты Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), рекомендуя при совместном назначении отдавать предпочтение препаратам ИПН, отличным от омепразола и, что наиболее оптимально, не имеющим отношения к системе СYP2C19 [28].

Заметим, что адекватных подтверждений данной концепции в хорошо организованных исследованиях нет. Единственное рандомизированное исследование (COGENT [29]), в котором изучалась возможность назначения омепразола совместно с ДАТТ, не выявило каких-либо негативных эффектов данной комбинации. К сожалению, исследование было прервано досрочно в связи с финансовыми проблемами компании-спонсора, поэтому ориентироваться исключительно на его результаты было бы опрометчиво. Крайне интересным представляется объединенный анализ [30] ключевых рандомизированных исследований, посвященных ДАТТ – CREDO, CURE, TRITON и PLATO. По данным мета-анализа, примерно треть больных получала ИПН, которые назначали исключительно по усмотрению лечащих врачей. Оказалось, что факт назначения ИПН ассоциировался с увеличением сосудистых осложнений независимо от того, какой препарат использовался в составе ДАТТ – клопидогрел или новые блокаторы P2Y12 рецепторов (prasugrel и ticagrelor), обмен которых не связан с системой СYP2C19. Таким образом, вполне вероятно, что развитие сосудистых осложнений на фоне ИПН обусловлено большей отягощенностью в отношении тех или иных факторов риска, а не потенциальными лекарственными взаимодействиями. Тем не менее при назначении вместе с ДАТТ лучше отдавать предпочтение препаратам ИПН, отличным от омепразола.

Самые современные данные относительно целесообразности длительного профилактического назначения ИПН у больных, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, можно почерпнуть из исследования COMPASS [31]. Напомним, что в этом рандомизированном исследовании стабильные больные с высоким риском атеротромботических осложнений в коронарном и/или периферическом сосудистых бассейнах могли принимать аспирин, ривароксабан 5 мг 2 раза в день либо сочетание аспирина с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день. Добавление ривароксабана к аспирину привело к уменьшению суммарной частоты ишемических событий (сосудистой смерти, ИМ и инсульта) на 24% (относительный риск (ОР) 0,76, 95% до-

верительный интервал (ДИ): 0,66–0,86,  $p < 0,001$ ). Назначение многокомпонентной антитромботической терапии закономерно приводило к увеличению крупных кровотечений (ОР 1,70, 95% ДИ: 1,40–2,05,  $p = 0,001$ ). Более подробный анализ кровотечений приводится нами ниже. Пока отметим, что частота наиболее тяжелых кровотечений (фатальных, в критический орган и т. д.) была невелика – менее 0,5%. Результатом такого оптимального соотношения пользы и риска явилось почти 20-процентное снижение смертности, достигнутое в группе многокомпонентного лечения в сравнении с аспирином (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,71–0,96,  $p = 0,01$ ).

Больные любой из стран лечения COMPASS, не имевшие исходной терапии ИПН (всего таких было 64%), были дополнительно рандомизированы к терапии пантопразолом в суточной дозе 40 мг либо плацебо (данный фрагмент исследования получил отдельное название – COMPASS PPI [32]). Комбинированная конечная точка была аналогична таковой в упоминавшемся выше исследовании COGENT [29] и включала практически все варианты неблагоприятных событий в верхних отделах ЖКТ, а именно: явное кровотечение (гематемезис и/или мелена) из установленного или неустановленного источника, скрытое предполагаемое ЖКК с документированным снижением гемоглобина  $\geq 2$  г/дл, острая язва или множественные эрозии с давностью симптомов не менее 3 дней, а также обструкция/перфорация верхних отделов ЖКТ.

Назначение пантопразола практически не влияло на частоту комбинированной конечной точки – 1,2% против 1,3% в группе плацебо. Не было разницы и по наиболее опасным ее компонентам – обструкции/перфорации (0,2% в обеих группах). Не было обнаружено различий в эффектах препарата в подгруппах высокого риска (с анамнезом язвенной болезни, инфекцией *Helicobacter pylori*, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию и т. п.). Явные ЖКК возникали относительно редко, тем не менее их частота была в два раза меньше на фоне профилактического приема пантопразола (0,2% против 0,4%, ОР 0,52, 95% ДИ: 0,28–0,94;  $p = 0,03$ ). С учетом низкой частоты неблагоприятных исходов был проведен ретроспективный анализ с использованием «расширенных» критериев эффективности лечения. Так, у больных с ЖКК принимались во внимание любые язвы, в том числе не являющиеся источником кровотечения, а у больных с эрозивно-язвенным поражением, выявленным при ЭГДС, не требовалось дополнительного наличия клинической симптоматики. Снижение риска всех событий при этом достигло уровня статистической значимости (ОР 0,44, 95% ДИ: 0,31–0,63). Однако абсолютное число «расширенных» событий все равно оставалось очень низким. Было подсчи-

тано, что для предотвращения любого события придется лечить почти 500 больных на протяжении свыше двух лет, что совершенно не оправданно.

Следует иметь в виду два важных ограничения COMPASS PPI, не позволивших в полной мере оценить эффективность ИПН. Во-первых, были заведомо исключены больные наиболее высокого риска, которым лечащие врачи исходно сочли необходимым назначить данные препараты. Во-вторых, не было предусмотрено рутинное проведение ЭГДС, которое позволило бы обнаружить «немые» эрозии или язвы, часто встречающиеся у больных, получающих антитромботическое лечение.

С практической точки зрения наиболее важной представляется информация о побочных эффектах длительного приема ИПН, впервые полученная в рамках столь крупного рандомизированного испытания, каким являлся COMPASS. Оказалось, что постоянное лечение пантопразолом на протяжении почти двух лет не привело к какому-либо увеличению риска смертельных исходов, коронарных осложнений, инфекций, атрофии слизистой ЖКТ и других негативных событий, традиционно ассоциировавшихся с ИПН.

Таким образом, COMPASS PPI не изменило подходы к назначению ИПН больным с сердечно-сосудистой патологией. При наличии высокого риска ЖКК (табл. 1) прием ИПН представляется обоснованным при любом варианте антитромботического лечения. Именно такая точка зрения отражена в рекомендациях ЕОК по лечению больных со стабильными коронарными синдромами 2019 г. [33]. Опасения, связанные с длительной терапией ИПН, вероятно, преувеличены и не находят подтверждения в рандомизированных испытаниях.

### Скрининг скрытых источников кровопотери

Говоря о факторах риска кровотечений, многие забывают о том, что наиболее опасным моментом в отношении развития данных осложнений являются первые недели и месяцы лечения. Очевидно, в этот период проявляются «скрытые» источники кровопотери, среди которых отдельного обсуждения требует онкологическая патология. Высокая частота онкологии, обнаруживаемой на фоне антикоагулянтной терапии, хорошо описана у больных с венозными тромбоемболическими осложнениями. При этом чаще всего проявляют себя внутрипросветные опухоли – ЖКТ и мочеполовой сферы [34]. В ключевых исследованиях антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий также обращало на себя внимание относительно частое выявление опухолей ЖКТ после эпизода ЖКК [35]. Большинство таких кровотечений возникало в ближайшие полгода от начала лечения. С практической точки зрения важно, что для по-

следующего выявления опухолей имели значение не только крупные, но и малые кровотечения, традиционно считающиеся вполне безопасными.

Проблема онкологической патологии обсуждалась и в ряде исследований ДАТТ у больных с атеротромбозом [36, 37]. Однако наиболее детальный анализ взаимосвязи кровотечений с выявлением онкологической патологии был представлен группой исследователей COMPASS в конце 2019 г. [38, 39]. За 23 месяца наблюдения частота выявления любой онкологической патологии составила 4%, что вполне объяснимо для контингента больных, включенных в это исследование. Почти каждый четвертый случай рака был диагностирован у лиц, перенесших тот или иной эпизод кровотечения. Как и в предыдущих исследованиях, наибольшее диагностическое значение имели внутрипросветные кровотечения (ЖКК и мочеполовые) любой степени тяжести, большинство которых возникло в первые 6–12 месяцев лечения. Развитие таких кровотечений увеличивало вероятность обнаружения опухолей соответствующей локализации в 20,6 и в 32,5 раза.

Не вызывает сомнений, что назначение любой антитромботической терапии является своеобразным «стресс-тестом», провоцирующим развитие кровотечений при исходном повреждении слизистой оболочки. В этой связи крайне актуальным является вопрос о необходимости того или иного скринингового обследования с целью минимизировать риск подобных осложнений и увеличить раннюю выявляемость значимой патологии, включая онкологическую. Решить вопрос мог бы рутинный эндоскопический скрининг, особенно у пожилых пациентов, однако на популяционном уровне (по крайней мере, в условиях Российской Федерации) реализовать данный подход пока не удастся. Большинство авторов [35] предлагает в качестве относительно дешевого неинвазивного теста первой линии исследование кала на скрытую кровь. При этом следует оптимально использовать иммунологический метод диагностики, характеризующийся более высокими показателями чувствительности и специфичности по сравнению с качественными тестами (бензидиновая и гваяковая пробы).

### Соотношение риска и пользы при усилении антитромботической терапии у больных с высоким риском атеротромботических осложнений

Считаем нужным еще раз подчеркнуть тесную взаимосвязь факторов риска атеротромботических осложнений и кровотечений, в том числе – из верхних отделов ЖКТ. Очевидно, что вероятность (и опасность) развития ЖКК максимальна у больных с высоким риском атеротромботических осложнений, имеющих наибольшую

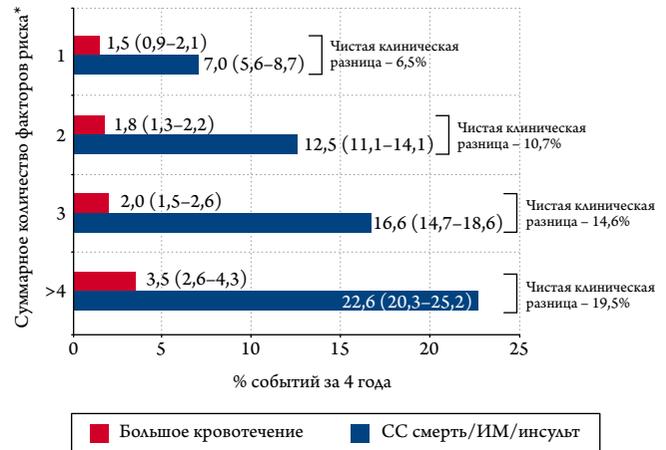
потребность в длительном антитромботическом лечении. Как известно, именно такие больные включались в исследование COMPASS [31], и применительно к этой когорте имеет смысл обсуждать соотношение риска и пользы от «интенсификации» антитромботической терапии. Высокая мощность исследования (n=18 278) вполне позволяла это сделать.

Как уже было сказано, добавление ривароксабана к аспирину привело к увеличению ОР крупных кровотечений, определенных в соответствии с модифицированными критериями Международной ассоциации по тромбозу и гемостазу (ISTH): ОР за весь период наблюдения составил 1,70 (95% ДИ: 1,40–2,05). Большинство кровотечений ожидаемо имело отношение к ЖКТ. Достоверный прирост числа кровотечений в группе комбинированной терапии в сравнении с аспирином отмечался в первый год лечения, что было логично объяснено проявлением скрытых источников кровопотери [38]. При этом увеличения числа фатальных геморрагий не было (оговоримся, что больные с высоким риском кровотечений в исследование заведомо не включались).

Использовавшиеся в исследовании критерии крупных кровотечений ISTH были весьма «либеральны» и включали, помимо кровотечений в критический орган, фатальных и т. д. – любые геморрагии, потребовавшие неотложного обращения в стационар (даже без госпитализации) [38]. Большинство крупных ISTH кровотечений протекало относительно благоприятно. Так, частота гемотрансфузий не превышала 30%, а тромбоцитарная масса, компоненты факторов свертывания крови и т. д. вводились крайне редко (последнее, наиболее вероятно, связано с коротким периодом полувыведения ривароксабана и его низкой дозой). Показательно, что и сами врачи-исследователи считали значимыми не более трети кровотечений, оцененных как крупные по классификации ISTH. В отличие от кровотечений влияние комбинированной терапии ривароксабаном и аспирином на ишемические события (ИМ, инсульт и сосудистую смерть) проявлялось на протяжении всего периода лечения. При отсутствии прироста фатальных и относительно небольшом числе тяжелых кровотечений понятным является снижение общей смертности, достигнутое за счет усиления антитромботической терапии.

Обсуждавшаяся выше концепция большей вероятности развития ишемических событий, нежели кровотечений, очевидно, нуждается в подтверждении в условиях реальной клинической практики. Наилучшим образом для этого подходят хорошо организованные крупные регистры, одним из которых является REACH, включивший >65000 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации [40]. Среди всех больных с атеротромбозом были отображены лица с высо-

**Рисунок 1. Риск ишемических событий и кровотечений у больных с атеротромбозом: ретроспективный анализ регистра REACH (адаптировано из [41])**



\* – факторы риска: возраст >65 лет, асимптомный стеноз сонных артерий >70%, диабет, сердечная недостаточность (обычно после ИМ), ХБП (рСКФ <60 мл/мин), ишемический инсульт в анамнезе, периферический атеросклероз, активное курение. СС – сердечно-сосудистая, ИМ – инфаркт миокарда, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

ким риском осложнений в соответствии с критериями, использовавшимися в COMPASS. Такими критериями были: возраст >65 лет, диабет, активное курение, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин), ишемический инсульт в анамнезе, заболевание периферических артерий, а также бессимптомный стеноз сонной артерии >70%. Результаты четырехлетнего проспективного наблюдения [41] продемонстрировали закономерный рост числа любых неблагоприятных исходов по мере увеличения количества факторов риска (рис. 1).

В наибольшей степени возрастала суммарная частота ишемических событий: с 7 до 22,6% в когортах больных, имевших соответственно один и ≥4 факторов риска. Рост кровотечений оказался намного меньше – с 1,5 до 3,5%. Выполненный ретроспективный анализ, к сожалению, не позволил оценить возможности более активного антитромботического лечения у больных высокого риска. Тем не менее есть все основания считать, что чистая клиническая выгода от интенсификации терапии будет в первую очередь определяться исходным «бременем» атеротромботического процесса.

### Заключение

Таким образом, можно полагать, что у большинства больных с множественными факторами риска атеротромбоза вероятность развития ишемических событий превосходит вероятность кровотечений. Это может являться основанием для усиления антитромботической терапии,

в том числе путем одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза, как это было предпринято в исследовании COMPASS. Применительно к больным стабильной ИБС назначение такого лечения может быть целесообразным при многососудистом поражении коронарного русла в сочетании с  $\geq 1$  дополнительным фактором риска – повторных ИМ, требующим лечения диабетом, атеросклерозом периферических артерий, а также хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). По крайней мере, именно этот круг факторов риска был очерчен в рекомендациях ЕОК 2019 г. [33] по лечению больных стабильными коронарными синдромами. При этом необходимо понимать, что эффект от многокомпонентной антитромботической терапии будет наилучшим при отсутствии критериев чрезмерно высокого

риска кровотечений. Так, не следует усиливать терапию при недавнем ЖКК или анемии, причина которой связана с возможной кровопотерей из желудка или кишечника, а также при другой патологии ЖКТ, связанной с высоким риском кровотечения (возможный круг заболеваний обсуждался выше). Не следует забывать об устранении потенциально модифицируемых факторов риска ЖКК и ИПН, особенности назначения которых были подробно освещены.

## Финансирование

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании АО «Байер». PP-XAR-RU-0489-1.

Статья поступила 29.04.2020

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations from the International Consensus Group. *Annals of Internal Medicine*. 2019;171(11):805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
2. Gralnek I, Dumonceau J-M, Kuipers E, Lanan A, Sanders D, Kurien M et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1–46. DOI: 10.1055/s-0034-1393172
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
4. Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, Gerds TA, Charlott MG, Torp-Pedersen C et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2019;40(24):1963–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz104
5. Khan MY, Siddiqui WJ, Alvarez C, Aggarwal S, Hasni SF, Ahmad A et al. Reduction in postpercutaneous coronary intervention angina in addition to gastrointestinal events in patients on combined proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;30(8):847–53. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001125
6. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(3):453–60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049
7. Girardin M, Bertolini D, Ditisheim S, Frossard J-L, Giostra E, Goossens N et al. Use of glasgow-blatchford bleeding score reduces hospital stay duration and costs for patients with low-risk upper GI bleeding. *Endoscopy International Open*. 2014;02(02):E74–9. DOI: 10.1055/s-0034-1365542
8. Panchenko E.P., Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Yarovaya E.B., Shuleshova A.G. Registry Dedicated to Assess the Risk of Ischemic and Hemorrhagic Complications of Long-term Antithrombotic Therapy in Patients with Chronic Coronary Syndromes. № NCT04347200. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04347200>]. 2020.
9. Sorrentino S, Giustino G, Baber U, Sartori S, Cohen DJ, Henry TD et al. Dual Antiplatelet Therapy Cessation and Adverse Events After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients at High Risk for Atherothrombosis (from the PARIS Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(10):1638–46. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.07.041
10. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):431–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
11. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(14):1326–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051
12. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, ten Berg J, Grove EL et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *European Heart Journal*. 2016;38(19):1455–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw454
13. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
14. Jensen BES, Hansen JM, Larsen KS, Junker AB, Lassen JF, Jensen SE et al. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017;29(10):1118–25. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000934
15. Bouhoutsos J, Barabas AP, Martin P. Arteriosclerosis, amputation and peptic ulcer. *Postgraduate Medical Journal*. 1972;48(565):671–2. DOI: 10.1136/pgmj.48.565.671
16. Jolobe OMP. The Association of Peptic Ulcer Disease and Abdominal Aortic Aneurysm. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(9):e724. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.047
17. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
18. Lip GYH, Collet J-P, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardio-

- vascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace*. 2019;21(2):192–3. DOI: 10.1093/eurpace/euy174
19. Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(12):1158–65. DOI: 10.1056/NEJMcp1710945
  20. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(2):212–39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
  21. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
  22. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF et al. Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(7):992-1002.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.03.013
  23. Parker WAE, Storey RF. Combining DAPT with a PPI faces the acid test of real-world use. *European Heart Journal*. 2019;40(24):1971–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz102
  24. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;37:19–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.10.007
  25. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2019;10:204209861880992. DOI: 10.1177/2042098618809927
  26. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C et al. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(2):142–52. DOI: 10.1177/1074248416663647
  27. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FYB, El-Hayek G et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1):e000248. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000248
  28. FDA. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Information on Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix). 2010. [Internet] 2010. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111075953/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>
  29. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(20):1909–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964
  30. Dunn SP, Steinhubl SR, Bauer D, Charnigo RJ, Berger PB, Topol EJ. Impact of Proton Pump Inhibitor Therapy on the Efficacy of Clopidogrel in the CAPRIE and CREDO Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e004564. DOI: 10.1161/JAHA.112.004564
  31. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
  32. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403–412.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
  33. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
  34. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
  35. Clemens A, Strack A, Noack H, Konstantinides S, Brueckmann M, Lip GYH. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding –could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Annals of Medicine*. 2014;46(8):672–8. DOI: 10.3109/07853890.2014.952327
  36. Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Cohen DJ, Steg PG et al. Management of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180
  37. Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, Elbez Y, Abtan J, Popovic B et al. Association of Multiple Enrichment Criteria with Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3281–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.046