



Лекарственные взаимодействия анти тромботических препаратов как механизм реализации риска желудочно-кишечных кровотечений

Теплова Н. В., Гульбекова О. В., Семашкевич А. А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. У коморбидных пациентов, получающих анти тромботическую терапию, межлекарственные взаимодействия служат одним из ключевых модифицируемых факторов риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). При этом стандартные шкалы (HAS-BLED, ORBIT) не учитывают динамику сопутствующей фармакотерапии, что ограничивает их прогностическую ценность.

Цель. Обобщить данные литературы о фармакокинетических и фармакодинамических механизмах взаимодействий анти тромботических препаратов с другими лекарственными средствами, способствующих развитию ЖКК, и на основе этого обосновать стратегии снижения геморрагического риска.

Методы. Проведён библиографический поиск в базах PubMed и eLIBRARY. RU за 2020-2026 годы. Включены полнотекстовые систематические обзоры, метаанализы и когортные исследования на русском и английском языках. Анализировались взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), варфарина и антиагрегантов, опосредованные Р-гликопротеином (Р-рр), изоферментами цитохрома Р450, а также синергидные эффекты на систему гемостаза.

Результаты. Ингибиторы Р-рр и СYP3A4 (амиодарон, верапамил, кетоконазол) значительно повышают экспозицию ПОАК: площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) дабигатрана при совместном приёме с верапамилом возрастает в 2,5 раза, ривароксабана с кетоконазолом — на 158%. Ингибиторы СYP2C19 (омепразол, эзомепразол) вызывают феноконверсию клопидогрела, что ассоциировано с ростом частоты сердечно-сосудистых событий. Приём НПВС увеличивает риск ЖКК в 3,01 раза, СИОЗС — на 34% (ОШ = 1,34), системных глюкокортикоидов — на 33% (ОШ = 1,33). Проблемы, связанные с лекарственной терапией, выявляются более чем у 75% кардиологических больных.

Заключение. Тяжёлые геморрагии чаще обусловлены полипрагмазией и межлекарственными взаимодействиями, нежели изолированным действием анти тромботических средств. Профилактика требует индивидуального контроля терапии, коррекции доз ПОАК с учётом функции почек, отмены НПВС и назначения ингибиторов протонной помпы с минимальным сродством к СYP2C19 (пантопризол, рабепризол).

Ключевые слова: анти тромботическая терапия; прямые пероральные антикоагулянты; желудочно-кишечные кровотечения; межлекарственные взаимодействия; фармакокинетика; фармакодинамика; полипрагмазия; Р-гликопротеин; цитохром Р450; ингибиторы протонной помпы

Для цитирования: Теплова Н. В., Гульбекова О. В., Семашкевич А. А. Лекарственные взаимодействия анти тромботических препаратов как механизм реализации риска желудочно-кишечных кровотечений. *Качественная клиническая практика*. 2026;(3):16–28. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0037>. EDN: RPFKEE.

Поступила: 12.07.2026. В доработанном виде: 13.08.2026. Принята к печати: 15.08.2026. Опубликовано: 30.09.2026.

Drug-drug interactions of antithrombotic agents as a mechanism underlying the risk of gastrointestinal bleeding

Natalya V. Teplova, Olesya V. Gulbekova, Alesya A. Semashkevich

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. In comorbid patients receiving antithrombotic therapy, drug — drug interactions (DDIs) are among the key modifiable risk factors for gastrointestinal bleeding (GIB). However, standard bleeding risk scores (HAS-BLED, ORBIT) do not account for changes in concomitant pharmacotherapy, which limits their predictive value.

Objective. To summarize the available evidence on pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms underlying DDIs between antithrombotic agents and other drugs that contribute to GIB, and to substantiate strategies for reducing bleeding risk.

Methods. A literature search was performed in PubMed and eLIBRARY. RU for publications from 2020 to 2026. Full-text systematic reviews, meta-analyses, and cohort studies published in Russian or English were included. Interactions involving direct oral anticoagulants (DOACs), warfarin, and antiplatelet agents mediated by P-glycoprotein (P-gp), cytochrome P450 isoenzymes, and synergistic hemostatic effects were analyzed.

Results. Inhibitors of P-gp and CYP3A4 (amiodarone, verapamil, ketoconazole) substantially increase DOAC exposure: the area under the concentration — time curve (AUC) of dabigatran increases 2.5-fold with verapamil, and that of rivaroxaban by 158% with ketoconazole. CYP2C19 inhibitors (omeprazole, esomeprazole) induce clopidogrel phenoconversion, associated with a higher rate of cardiovascular events. Concomitant NSAID use increases GIB risk 3.01-fold, SSRIs by 34% (OR = 1.34), and systemic glucocorticoids by 33% (OR = 1.33). Drug-related problems are identified in more than 75% of cardiac patients.

Conclusion. Severe bleeding events are more often linked to polypharmacy and DDIs than to the isolated effect of antithrombotic drugs. Prevention requires individualized pharmacotherapy management, dose adjustment of DOACs based on renal function, avoidance of NSAIDs, and gastroprotection with proton pump inhibitors that have minimal CYP2C19 affinity (pantoprazole, rabeprazole).

Keywords: antithrombotic therapy; direct oral anticoagulants; gastrointestinal bleeding; drug-drug interactions; pharmacokinetics; pharmacodynamics; polypharmacy; P-glycoprotein; cytochrome P450; proton pump inhibitors

For citation: Teplova NV, Gulbekova OV, Semashkevich AA. Drug-drug interactions of antithrombotic agents as a mechanism underlying the risk of gastrointestinal bleeding. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(2):16–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0037>. EDN: RPFKEE.

Received: 12.07.2026. **Revision received:** 13.08.2026. **Accepted:** 15.08.2026. **Published:** 30.09.2026.

Введение/Introduction

Антитромботическая терапия широко применяется при сердечно-сосудистых патологиях: фибрилляции предсердий (ФП), ишемической болезни сердца (ИБС), остром коронарном синдроме (ОКС), венозных тромбозах (ВТЭ), а также при наличии механических протезов клапанов сердца [1–3]. Клиническая эффективность современных анти тромботических препаратов подтверждена в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Так, при ФП переход на прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) сопровождается снижением риска геморрагического инсульта и системных эмболий в сравнении с варфарином [4, 5]. В рамках вторичной профилактики ИБС монотерапия ингибиторами P2Y₁₂ демонстрирует значимое преимущество перед монотерапией аспирином по показателям риска инфаркта миокарда и геморрагического инсульта [6].

Несмотря на высокую клиническую эффективность анти тромботических препаратов, их применение сопряжено с повышенным геморрагическим риском, реализующимся у 5–10% пациентов ежегодно [7]. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются наиболее распространенным вариантом геморрагических осложнений, однако частота ЖКК

может варьироваться в зависимости от основного заболевания, возраста пациента и сопутствующих патологий [1, 8, 9]. На фоне монотерапии аспирином ежегодная частота ЖКК составляет 1–3%; переход на двойную антиагрегантную терапию сопровождается её возрастанием до 2–3% [3]. Прогностическая значимость геморрагических осложнений определяется высокими показателями летальности: тридцатидневная летальность после крупного кровотечения в общей популяции составляет 10–11%, среди коморбидных пациентов — 17,7%, у лиц старше 60 лет — 12–25% [3, 9, 10]. Частота рецидивов геморрагий варьирует от 7,3 до 32,5% в зависимости от исходной патологии и тактики ведения [11]. Локализация кровотечений закономерно меняется с течением времени приёма анти тромботических препаратов. В первый год после начала применения анти тромботических препаратов чаще встречаются кровотечения из желудка и двенадцатиперстной кишки, тогда как в последующие годы преобладают кровотечения в тонкой кишке [12]. Клиническое течение также различается в зависимости от локализации источника. Кровотечения из верхних отделов ЖКТ протекают тяжелее: внутривенное введение ингибиторов протонной помпы (ИПП) требуется примерно у 80% пациентов, трансфузия эритроцитарной массы — более чем у 80%, в отдельных случаях необходима

операция или эмболизация. При кровотечениях из нижних отделов трансфузия требуется реже — примерно у 60% [13].

В основе патофизиологии ЖКК, возникающих на фоне приёма ПОАК, лежит не только системное угнетение гемостаза, но и локальное повреждающее воздействие неабсорбированных остатков препарата непосредственно на слизистую оболочку — данный механизм особенно характерен для ПОАК [14]. Риск подобных кровотечений значительно возрастает у пациентов старшей возрастной группы, отягощённых множественной коморбидностью [15, 16]. Дополнительным фактором риска выступает приём ulcerогенных препаратов, в частности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [15], а также сопутствующее назначение антиагрегантов, повышающее вероятность кровотечения за счёт фармакодинамического взаимодействия [15]. Отдельно показано, что совместное применение ПОАК с амиодароном ассоциировано с повышенным риском ЖКК, вследствие ингибирования CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp) и связанного с этим нарушения дозирования антикоагулянта [15]. Ведение пациентов с уже развившимся ЖКК, нуждающихся при этом в продолжении антитромботической терапии, сопряжено с основной клинической проблемой: необходимостью выверенного баланса между риском геморрагических осложнений, с одной стороны, и тромбоэмболических с другой [17, 18, 19]. Если терапия возобновляется преждевременно, это может быть сопряжено с повышенным риском либо рецидива кровотечения, либо летального исхода [17, 18]. Если же препараты отменяются вовсе или пауза в лечении неоправданно затягивается, возрастает вероятность ишемического инсульта, системной эмболии и в отдельных группах высокого риска — летального исхода [18, 19, 20].

Традиционные модифицируемые факторы риска объясняют лишь 37,3% популяционного избыточного риска ЖКК [21]. Среди патогенетически значимых предикторов особую роль приобретает полипрагмазия, регистрируемая у 40-77% коморбидных больных [22]. Сочетанный приём антитромботических средств с НПВС, ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и глюкокортикоидами выступает самостоятельным предиктором геморрагических осложнений [3, 23]. Отдельную патогенетическую группу составляют межлекарственные взаимодействия, выявляемые у 53% пациентов: из них 48% приходится на фармакодинамические механизмы, 5% на фармакокинетические [22, 23].

Несмотря на существование современных клинических рекомендаций, прогнозирование ЖКК

у пациентов на антитромботической терапии остаётся сложной задачей. Существующие шкалы риска не учитывают лекарственные взаимодействия и не позволяют выявить все модифицируемые факторы риска. Это определяет необходимость анализа дополнительных клинико-фармакологических предикторов развития геморрагических осложнений.

Цель/Objective

Цель настоящей работы — провести обзор литературы, посвящённой лекарственным взаимодействиям антитромботических препаратов с иными группами лекарственных средств как патогенетической основе желудочно-кишечных кровотечений, систематизировать информацию о фармакодинамических и фармакокинетических механизмах данных взаимодействий, оценить их клиническую значимость и обосновать оптимальные стратегии снижения геморрагического риска в повседневной клинической практике.

Материалы и методы/Materials and methods

Библиографический поиск проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY. RU с использованием следующих ключевых слов и их сочетаний: «антитромботическая терапия», «antithrombotic therapy», «лекарственные взаимодействия», «drug-drug interactions», «желудочно-кишечные кровотечения», «gastrointestinal bleeding», «фармакокинетические взаимодействия», «pharmacokinetic interactions», «фармакодинамические взаимодействия», «pharmacodynamic interactions». Критериям включения отвечали полнотекстовые публикации на русском и английском языках — систематические обзоры, метаанализы, когортные исследования, обзорные статьи и описания клинических случаев, опубликованные в период с 2020 по 2026 год; дублирующиеся публикации исключались. Предметом анализа послужили данные о лекарственных взаимодействиях антитромботических препаратов с препаратами, способными потенцировать риск желудочно-кишечных кровотечений.

Классификация лекарственных взаимодействий/Classification of drug interactions

Классификация лекарственных взаимодействий ПОАК по механизму действия предполагает их деление на фармакокинетические и фармакодинамические [24]. Более широкую рамку описания составляют проблемы лекарственной терапии (drug-related problems; DRP) — ошибочный выбор препарата, дозы или способа применения высту-

пает одной из возможных причин, тогда как межлекарственные взаимодействия являются лишь одним из вариантов такой причины [25, 26]. В амбулаторных условиях среди всех выявленных межлекарственных взаимодействий преобладали именно фармакокинетические механизмы, на их долю пришлось 61,3% [26]. Применительно же к взаимодействиям, вовлекающим потенциально неприемлемые для пожилых препараты, этот показатель оказался ещё выше, достигнув 71,1%, тогда как в условиях стационара преобладают фармакодинамические механизмы, составляющие 59,8% и 54,9% взаимодействий с участием потенциально неприемлемых препаратов [26].

Фармакокинетические взаимодействия/Pharmacokinetic interactions

Под фармакокинетическими взаимодействиями понимают такие ситуации, когда один препарат воздействует на всасывание, распределение, метаболизм либо выведение другого, вследствие чего изменяется его концентрация в плазме крови. Для ПОАК эти взаимодействия обусловлены главным образом ингибированием либо индукцией Р-гр и, в меньшей степени, изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 [24, 27, 28].

Р-гр представляет собой транспортный белок, он ограничивает в кишечнике всасывание ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств, и одновременно обеспечивает их выведение через почки и печень [24, 29, 30]. Все без исключения ПОАК являются субстратами данного переносчика [24, 29, 30, 31]. Когда же ингибиторы Р-гр различной силы — сильные (кетоконазол, циклоспорин) и умеренные (верапамил, амиодарон, кларитромицин) — блокируют его работу, биодоступность и плазменная концентрация ПОАК заметно возрастают, а вместе с ними и риск серьёзных кровотечений [24, 29, 30, 31, 32]. Так экспозиция дабигатрана при сочетании с верапамилом может увеличиться в 2,5 раза, а эффект оказывается наиболее выраженным, если верапамил принят за час до дабигатрана [24, 29]. Схожим образом повышает риск кровотечений и комбинация ривароксабана с амиодароном [29]. Обратный эффект производят индукторы Р-гр — рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой. Активируя работу транспортного белка, они, напротив, ускоряют выведение ПОАК из организма, вследствие чего их концентрация в крови снижается [24, 29, 31]. Результатом становится недостаточная антикоагуляция, а с ней риск тромбоэмболических осложнений и инсульта [29].

Степень зависимости различных ПОАК от CYP3A4 неодинакова. Наиболее выражена она у ривароксабана и апиксабана, однако опубликованные данные о вкладе CYP3A4 в их печёночный метаболизм существенно различаются и оцениваются в 18-50% и 20-25% соответственно [29, 30, 31, 32]. Дабигатран и эдоксабан данным путём практически не метаболизируются [29, 31].

Именно поэтому комбинированные ингибиторы CYP3A4 и Р-гр — кетоконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ — способны вызывать резкий подъём концентрации препаратов в крови. Так, кетоконазол увеличивает экспозицию ривароксабана на 158%, а апиксабана — на 99%, тогда как ритонавир повышает экспозицию ривароксабана на 153%, вследствие чего делает совместное применение этих комбинаций противопоказанным [24, 29]. Противоположная картина наблюдается при сочетании с индукторами CYP3A4. Так, рифампицин снижает экспозицию ривароксабана, апиксабана и эдоксабана на 50%, 54% и 35% соответственно [31].

Основным ферментом, ответственным за метаболизм варфарина, является CYP2C9 [33]. Ряд антибиотиков — фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), триметоприм/сульфаметоксазол выступает в роли его ингибиторов [33, 34]. Замедляя тем самым распад варфарина, они провоцируют рост международного нормализованного отношения (МНО) и удлинение времени кровотечения [33]. Противоположным действием обладает рифампицин, являясь сильным индуктором печеночных ферментов, а именно CYP3A4, он, напротив, ускоряет метаболизм варфарина и снижает МНО, формируя гиперкоагуляционное состояние, которое требует повышения дозы препарата [33].

Клопидогрел, являясь пролекарством, приобретает фармакологическую активность лишь после превращения в активный метаболит, для чего необходимо участие фермента CYP2C19 [35]. ИПП — прежде всего омепразол и эзомепразол, подавляют его активность, вследствие чего нарушается метаболизм клопидогрела, снижается его эффективность и, как результат, возрастает частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [35]. В общей когорте пациентов сам по себе приём ИПП не приводил к значимому росту частоты сердечно-сосудистых событий. Однако значимая связь была выявлена у пациентов, изначально относящихся к нормальным метаболитаторам, то есть не имеющих LOF-аллелей CYP2C19 [35]. Именно у этой группы приём омепразола или эзомепразола сопровождался достоверным увеличением частоты неблагоприятных сердечно-со-

судистых событий, сопоставимым по масштабу с показателями носителей LOF-аллелей. Данное явление обозначают термином феноконверсия — под воздействием межлекарственного взаимодействия нормальные метаболиты фактически приобретают свойства «медленных», имитируя тем самым генетически обусловленный дефицит фермента [35].

Всасывание отдельных ПОАК, в частности, дабигатрана и эдоксабана находится в зависимости от кислотности желудочного содержимого. Применяемые ИПП способны снижать максимальную концентрацию и площадь под кривой (AUC) дабигатрана на 20-30% [24]. Однако на практике подобное фармакокинетическое изменение клинически значимым основанием для коррекции дозы не считается, более того, ИПП зачастую назначаются таким пациентам именно с целью профилактики желудочных кровотечений [24].

Антибиотики, прежде всего пенициллины и цефалоспорины, разрушают кишечные бактерии, синтезирующие витамин К, снижают его уровень в организме и тем самым усиливают фармакологическое действие варфарина, причем для цефалоспоринов и амоксициллина/клавуланата это происходит даже при отсутствии взаимодействия с системой цитохро-

ма Р450 [33]. У отдельных представителей класса пенициллинов (нафциллин, диклоксациллин), напротив, преобладает индукция цитохрома Р450, ослабляющая эффект варфарина. Именно сочетание этих разнонаправленных механизмов и приводит в итоге к резким колебаниям МНО, повышая риск как кровотечений, так и тромбозов [33].

Следует также отметить и дозозависимый характер подобных взаимодействий. Взаимодействия классифицируют по степени изменения AUC ПОАК, сильное ≥ 5 -кратное изменение, умеренное в 2-5 раз, слабое менее чем в 2 раза [36]. Так, применение дронадарона увеличивает AUC дабигатрана на 70-100% [24]. У пациентов пожилого возраста, получающих ПОАК, распространенность фармакокинетических взаимодействий составляет 16,9% на момент поступления, возрастая к моменту выписки до 20,7% [28], причем наиболее частыми оказываются сочетания амиодарона с апиксабаном (59,7% и 69,7% соответственно) и с ривароксабаном (26,0% и 21,8%) [28]. Около 85% онкологических препаратов не требуют коррекции дозы ПОАК ввиду отсутствия значимого фармакокинетического влияния [36].

Информация об основных фармакокинетических взаимодействиях представлена в табл. 1.

Таблица 1

Фармакокинетические взаимодействия антитромботических препаратов

Table 1

Фармакокинетические взаимодействия антитромботических препаратов

Антитромботическая терапия	Сопутствующая терапия	Механизм взаимодействия	Клиническое значение
ПОАК	Ингибиторы P-gp: кетоконазол, циклоспорин, верапамил, амиодарон, кларитромицин	Ингибирование P-gp → снижение эффлюкса → ↑ биодоступности и плазменной концентрации ПОАК	↑ риск кровотечений; верапамил может увеличивать экспозицию дабигатрана в 2,5 раза
ПОАК	Индукторы P-gp: рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой	Индукция P-gp → ускорение выведения → ↓ концентрации ПОАК	Недостаточная антикоагуляция → ↑ риск тромбоэмболических осложнений и инсульта
Ривароксабан, апиксабан	Ингибиторы CYP3A4 + P-gp: кетоконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибирование CYP3A4 и P-gp → выраженное ↑ экспозиции ПОАК	Кетоконазол: ↑ AUC ривароксабана на 158%, апиксабана на 99%; ритонавир: ↑ AUC ривароксабана на 153%; совместное применение может быть противопоказано
Ривароксабан, апиксабан, эдоксабан	Индуктор CYP3A4 + P-gp: рифампицин	Индукция метаболизма/транспорта → ↓ экспозиции ПОАК	↓ AUC ривароксабана на 50%, апиксабана на 54%, эдоксабана на 35% → риск недостаточной антикоагуляции

Антитромботическая терапия	Сопутствующая терапия	Механизм взаимодействия	Клиническое значение
Дабигатран	Дронедазон	Ингибирование P-gp → ↑ экспозиции дабигатрана	↑ AUC дабигатрана на 70-100% → потенциальное увеличение геморрагического риска
Варфарин	Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), триметоприм/сульфаметоксазол	Ингибирование CYP2C9 → замедление метаболизма варфарина	↑ МНО и удлинение времени кровотечения → ↑ геморрагического риска
Варфарин	Рифампицин	Индукция печёночных ферментов → ускорение метаболизма варфарина	↓ МНО → риск недостаточной антикоагуляции; может потребоваться увеличение дозы
Варфарин	Пенициллины, цефалоспорины, амоксициллин/клавуланат	Угнетение кишечной микрофлоры → ↓ синтеза витамина К	Усиление действия варфарина → ↑ МНО и риск кровотечения
Варфарин	Нафциллин, диклоксациллин	Индукция цитохрома P450 → ↑ метаболизма варфарина	Ослабление антикоагулянтного эффекта; возможны колебания МНО и риск тромбоза
Клопидогрел	ИПП: омепразол, эзомепразол	Ингибирование CYP2C19 → ↓ образования активного метаболита клопидогрела; феноконверсия	↓ антиагрегантной эффективности → ↑ частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
Дабигатран	ИПП	Повышение pH желудка → ↓ всасывания	↓ C _{max} и AUC приблизительно на 20-30%; изменение не рассматривается как основание для коррекции дозы

Фармакодинамические

взаимодействия/Pharmacodynamic interactions

Сущность фармакодинамических взаимодействий состоит в том, что совместно назначаемые препараты воздействуют на систему гемостаза, тромбоцитарную функцию или слизистую оболочку желудка, независимо от концентрации самого антикоагулянта. Именно поэтому риск кровотечений при подобных сочетаниях возрастает существенно и напрямую [24, 26, 28, 37, 38]. Среди агентов, вовлечённых в такие взаимодействия, ведущую роль играют НПВС, антиагреганты и СИОЗС [24, 39, 40]. Как показало датское исследование, антиагреганты параллельно с ПОАК принимают порядка 18,6% пациентов [41]. Подобная комбинация повышает вероятность геморрагических осложнений на 25-50% в зависимости от конкретного антиагреганта [42]. Отдельного внимания заслуживает так называемая «тройная терапия» — сочетание антикоагулянта с двойной антитромбоцитарной терапией. Такое сочетание обычно назначается после стентирования

коронарных артерий либо при остром коронарном синдроме и способно повышать риск кровотечений до 27% [43]. При этом имеет значение и конкретный выбор антиагреганта, замена клопидогрела прасугрелом в рамках комбинированной схемы более чем вчетверо увеличивает вероятность кровотечения (отношение шансов [ОШ] = 4,35) [43]. Применительно к когорте пациентов со средним возрастом 77 лет присоединение клопидогрела к ПОАК сопровождалось ростом риска кровотечений любой локализации на 37% (ОШ = 1,37) и желудочно-кишечных кровотечений — на 44% (ОШ = 1,44) [42].

Механизм действия НПВС связан с нарушением синтеза простагландинов, вследствие чего одновременно снижается защита слизистой ЖКТ и угнетается функция тромбоцитов [41]. Частота их применения на фоне антикоагулянтной терапии варьирует от 10,9% в Дании до 13,4% в США [41, 42]. В нескольких когортных исследованиях сочетание НПВС с антикоагулянтами ассоциировалось с существенным ростом риска осложнений [41, 44], хотя в одном

из исследований (Medicare, США) статистически значимой связи выявлено не было [42].

Крупное когортное исследование, проведённое на материале британской базы данных, выявило трёхкратное увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений (отношение рисков [OR] = 3,01) и повышение риска больших кровотечений в 2,77 раза (OR = 2,77) [44]. Более того, присоединение НПВС способно ослабить терапевтический эффект антикоагулянтов. Риск инсульта, включая ишемический и геморрагический подтипы, у таких пациентов возрастает в 2,71 раза (OR = 2,71). Отмечалась тенденция к повышению риска системной эмболии (OR = 3,02), однако различие не достигло статистической значимости (95% ДИ 0,82-11,07) [44].

Что касается СИОЗС, то их влияние на гемостаз опосредовано серотонином, необходимым для полноценной активации и агрегации тромбоцитов. Подавляя его обратный захват, флуоксетин, пароксетин, циталопрам и другие представители данной группы истощают тромбоцитарные запасы серотонина и тем самым нарушают функцию тромбоцитов [37]. Кроме того, они способны усиливать секрецию желудочной кислоты, провоцируя язвообразование

[37]. Параллельно с ПОАК подобные антидепрессанты принимают около 16% пациентов [42]. Согласно масштабному метаанализу, охватившему 32 исследования и свыше 1,84 млн пациентов, добавление СИОЗС к антикоагулянтной терапии повышает риск кровотечений любой локализации на 39% (ОШ = 1,39) [37]. При этом риск больших кровотечений возрастает на те же 39% (ОШ = 1,39), желудочно-кишечных — на 34% (ОШ = 1,34), а внутричерепных кровоизлияний — на 31% (ОШ = 1,31) [37]. Если же антидепрессанты назначаются одновременно с антиагрегантами, вероятность больших кровотечений увеличивается уже на 45% (ОШ = 1,45) [37]. Применение СИОЗС на фоне ПОАК значительно повышает частоту как желудочно-кишечных, так и общих геморрагических осложнений [42].

Неблагоприятное влияние на слизистую ЖКТ оказывают и системные глюкокортикоиды сами по себе [42]. Их сочетание с ПОАК достоверно повышает риск кровотечений любой локализации на 26% (ОШ = 1,26) и желудочно-кишечных кровотечений — на 33% (ОШ = 1,33) [42].

Фармакодинамические взаимодействия представлены в табл. 2.

Таблица 2

Фармакодинамические взаимодействия антитромботических препаратов

Table 2

Фармакодинамические взаимодействия антитромботических препаратов

Антитромботическая терапия	Сопутствующая терапия	Механизм взаимодействия	Клиническое значение
Антикоагулянты	НПВС	↓ синтез простагландинов → повреждение защитного барьера слизистой ЖКТ + угнетение функции тромбоцитов	Риск ЖКК ↑ в 3,01 раза (OR = 3,01); риск больших кровотечений ↑ в 2,77 раза (OR = 2,77)
ПОАК	Антиагреганты	Одновременное подавление коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза	↑ риска геморрагических осложнений на 25-50% в зависимости от антиагреганта
ПОАК	Клопидогрел	Сочетание антикоагуляции с подавлением агрегации тромбоцитов	Риск кровотечений любой локализации ↑ на 37% (ОШ = 1,37); ЖКК — на 44% (ОШ 1,44)
Антикоагулянт + двойная антиагрегантная терапия	Тройная антитромботическая терапия	Аддитивное подавление коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза	Риск кровотечений достигает 27%
Антикоагулянт в составе комбинированной терапии	Прасутрел вместо клопидогрела	Более выраженное подавление тромбоцитарной агрегации	Вероятность кровотечения ↑ более чем в 4 раза — ОШ = 4,35

Антитромботическая терапия	Сопутствующая терапия	Механизм взаимодействия	Клиническое значение
Антикоагулянты	СИОЗС: флуоксетин, пароксетин, циталопрам и др.	↓ захвата серотонина тромбоцитами → истощение его внутритромбоцитарных запасов → нарушение агрегации; возможно ↑ секреции желудочной кислоты	Риск всех кровотечений ↑ на 39% (ОШ = 1,39); больших — на 39% (ОШ = 1,39); ЖКК — на 34% (ОШ = 1,34)
Антиагреганты	СИОЗС	Синергическое нарушение функции тромбоцитов	Риск больших кровотечений ↑ на 45% (ОШ = 1,45)
ПОАК	Системные ГКС	Неблагоприятное воздействие ГКС на слизистую оболочку ЖКТ + системная антикоагуляция	Риск всех кровотечений ↑ на 26% (ОШ = 1,26); ЖКК — на 33% (ОШ = 1,33)

Под DRP (drug-related problems) понимают проблемы, связанные с лекарственной терапией, которые фактически или потенциально препятствуют достижению желаемого терапевтического результата [25]. К ним относят ошибки при выборе лекарственного препарата, режима дозирования и способа его применения, а также недостаточную приверженность пациентов лечению [25, 45]. Среди кардиологических пациентов, получающих анти-тромботическую терапию, подобные проблемы выявляются с высокой частотой более чем у 75% пациентов, по данным структурированного фармацевтического обзора медикаментозной терапии [25]. В исследовании с участием 8432 пациентов DRP, связанные с ошибками назначения ПОАК, зафиксированы у 9,8% участников (n=827) [45]. Большинство DRP связано с безопасностью терапии, тогда как влияние на эффективность медикаментозного лечения, встречается значительно реже [25]. Наиболее распространёнными причинами являются неправильный выбор препарата и ошибки при подборе дозы [25]. Среди DRP при приёме ПОАК преобладают нарушения режима дозирования, чаще всего обусловленные некорректной оценкой функции почек, что приводит как к необоснованному снижению, так и к превышению рекомендованных доз [45]. При этом среди самих случаев с апискабаном занижение дозы встречалось чаще, чем передозировка, тогда как в целом по когорте наиболее часто заниженную дозу получали пациенты, принимавшие ривароксабан (63,2%) [45].

Клиническая значимость/Clinical significance

Локализация геморрагических осложнений во многом определяется межклассовой и внутриклассовой гетерогенностью антитромботических

препаратов; распределение рисков по механизмам, факторам риска и лекарственным взаимодействиям в зависимости от конкретного антикоагулянта представлено в табл. 1 [46, 47]. Выявленные различия обуславливают необходимость применения стандартных алгоритмов. Выбор препарата базируется на строгом балансе между системной профилактикой тромбоэмболий и риском развития местных кровотечений на фоне приёма конкретного антикоагулянта [46, 47, 49].

Вероятность геморрагических осложнений дополнительно возрастает у коморбидных пациентов за счёт сочетания фармакокинетических сдвигов и исходного повреждения тканей [50, 51]. Независимым предиктором тяжёлых кровотечений выступает возраст старше 75 лет [50, 51]. На фоне возрастного снижения скорости клубочковой фильтрации и хронической болезни почек происходит снижение ренального клиренса, что неизбежно вызывает системную кумуляцию препаратов [51, 52, 53]. Параллельно инволюция слизистых оболочек способствует формированию анатомических дефектов — дивертикулярной болезни кишечника и эрозивно-язвенных поражений [53]. Сочетание высоких плазменных концентраций антитромботических средств и структурной несостоятельности тканей выступает основным пусковым фактором массивных кровотечений, требующих экстренной госпитализации и проведения интенсивной терапии [53, 54].

Полипругмазия усугубляет геморрагические риски и способствует развитию жизнеугрожающих состояний с высокой краткосрочной летальностью [54]. Рост числа осложнений в первую очередь обусловлен межлекарственными взаимодействиями на фоне сочетанного применения антикоагулянтов и антиагрегантов [50, 53]. С позиций фармакодина-

мики сопутствующий приём НПВС, кортикостероидов или СИОЗС напрямую повреждает слизистую оболочку и угнетает первичный гемостаз [52, 54]. Параллельно развиваются фармакокинетические сдвиги: воздействие других препаратов на изоферменты цитохрома P450 и эффлюксную помпу P-gp провоцирует колебания биодоступности антикоагулянтов. Комплексное влияние этих факторов препятствует адекватному контролю системного гемостаза. Как следствие, развиваются тяжёлые рефрактерные кровотечения, резко ухудшающие клинический прогноз [54].

В подобных условиях шкалы оценки геморрагического риска HAS-BLED и ORBIT демонстрируют лишь умеренную и сопоставимую друг с другом предсказательную способность [55]. Их точность ограничивает статичный набор критериев. Данные алгоритмы учитывают базовые демографические и анамнестические показатели, но полностью исключают влияние межлекарственных взаимодействий и транзиторных эпизодов физиологической декомпенсации [52]. Игнорирование фармакокинетических сдвигов на фоне полипрагмазии закономерно снижает прогностическую ценность балльных систем при ведении коморбидных больных [52, 55]. Оценки рисков исключительно по стандартизированным шкалам недостаточно. Адекватная профилактика кровотечений требует индивидуально-клинико-фармакологического подхода, который гибко адаптируется к изменениям соматического статуса пациента и корректировкам сопутствующей терапии [52, 55].

Минимизация риска/Risk minimization

Начальный этап снижения геморрагических рисков заключается в оптимизации листа назначений и устранении модифицируемых факторов [56]. В первую очередь необходим отказ от использования НПВС для рутинного купирования болевого синдрома. Сочетанный приём НПВС с пероральными антикоагулянтами или антиагрегантами кратно увеличивает частоту жизнеугрожающих желудочно-кишечных кровотечений [56].

Для обеспечения адекватной защиты слизистой оболочки пищеварительного тракта без усугубления проблемы полипрагмазии требуется гастропротекция с использованием ИПП, которая оправдана у пациентов с исходно высоким риском геморрагий — лиц старшего возраста и больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию [56, 57, 58]. В этих когортах превентивная терапия обладает доказанной эффективностью и оправдывает риски

полипрагмазии. Если же дополнительные факторы риска отсутствуют, рутинное профилактическое применение ИПП клинически нецелесообразно, что требует строго индивидуального подхода к защите слизистых оболочек [57].

Другим ключевым условием безопасной антитромботической терапии служит индивидуальный подбор дозы препаратов на фоне регулярного контроля функции почек [56]. Режим дозирования ПОАК должен гибко корректироваться с учётом возраста, массы тела и клиренса креатинина пациента [56]. Так, возраст старше 75 лет или масса тела менее 50-60 кг значимо повышают плазменную концентрацию дабигатрана и апиксабана, потенцируя риск развития осложнений [56].

Эффективность антитромботической терапии напрямую зависит от межлекарственных взаимодействий в системе цитохрома P450, способных вызывать феноконверсию [56, 58]. В частности, омепразол и эзомепразол конкурентно блокируют изофермент CYP2C19, необходимый для биоактивации клопидогрела, поэтому совместное назначение данных препаратов не рекомендовано [58]. В подобных ситуациях целесообразен перевод больных на альтернативные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов — тикагрелор или прасутрел. Антиагрегантная активность этих молекул не подвержена влиянию генетических полиморфизмов с потерей функции гена CYP2C19 [58, 59]. Если отмена клопидогрела невозможна, препаратами выбора для гастропротекции становятся пантопразол или рабепразол. За счёт минимального сродства к CYP2C19 и метаболизма альтернативными путями они не снижают эффективность антитромбоцитарной защиты [58].

Безопасное ведение таких пациентов строится на мультидисциплинарном взаимодействии кардиолога, гастроэнтеролога и клинического фармаколога [56, 57]. При этом оценка геморрагических рисков должна носить непрерывный характер. Требуется регулярный пересмотр значений по шкале HAS-BLED в сочетании со скринингом на инфицирование *Helicobacter pylori*. Своевременная эрадикация возбудителя выступает обязательным условием первичной и вторичной профилактики язвенных кровотечений [56, 60].

Успех лечения также определяется качественным обучением больных, повышающим приверженность назначенным схемам. Пациентам необходимо разъяснять опасность самостоятельного приёма безрецептурных обезболивающих средств. Самовольная отмена антитромботических препаратов на фоне неосложненных геморрагических эпизодов недопу-

стима, так как кратно увеличивает риск летального исхода [56, 58].

Краткий алгоритм минимизации рисков представлен на рис. 1.

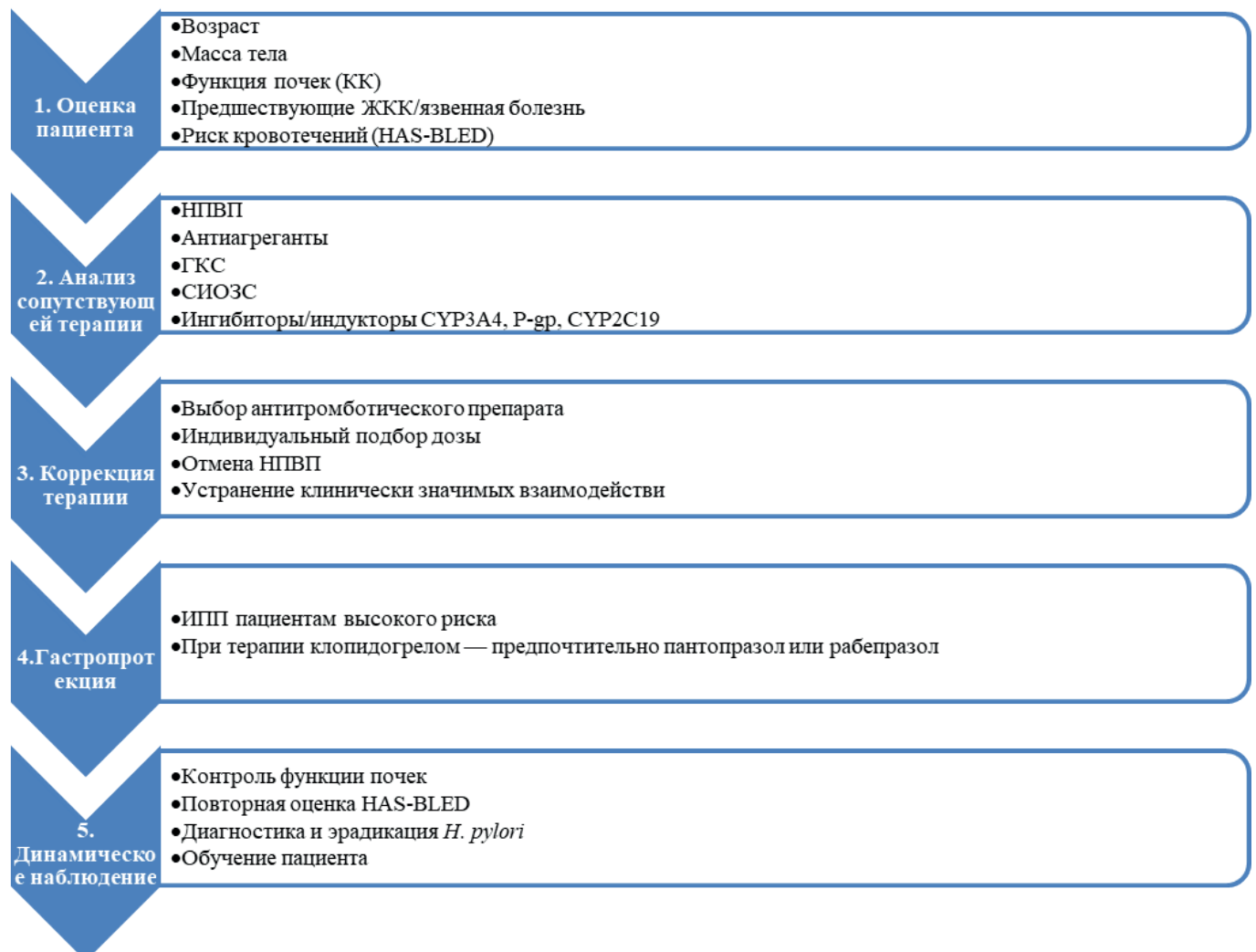


Рис. 1. Алгоритм минимизации риска желудочно-кишечных кровотечений при проведении анти тромботической терапии
Fig. 1. Algorithm for minimizing the risk of gastrointestinal bleeding during antithrombotic therapy

Источник: Теплова Н. В. и соавт., 2026
Source: Teplova N. V. et al., 2026

Заключение/Conclusion

ЖКК на фоне анти тромботической терапии представляют собой многофакторное осложнение. Развитие фатальных геморрагий чаще обусловлено полипрагмазией и межлекарственными взаимодействиями, а не прямым изолированным действием отдельного препарата. В основе возникающих фармакокинетических сдвигов лежит конкуренция молекул за изоферменты цитохрома P450 (в частности, CYP3A4, CYP2C19) и эффлюксную помпу P-gp. Это приводит к непредсказуемой кумуляции лекарственных средств либо к развитию феноконверсии. Дополнительную нагрузку создаёт фармакодинамический синергизм: сопутствующее назначение

ульцерогенных препаратов, таких как НПВС, кортикостероиды или СИОЗС, усиливает повреждение слизистой оболочки. На фоне уязвимого соматического статуса — старческого возраста и дисфункции почек — сочетание этих факторов многократно повышает вероятность тяжёлых кровотечений.

При оценке подобных рисков стандартизированные шкалы HAS-BLED обладают ограниченной прогностической ценностью, поскольку их статичные алгоритмы не учитывают динамику сопутствующей фармакотерапии. Безопасность лечения требует индивидуального клинико-фармакологического контроля, отмены необоснованных назначений и проведения таргетной гастропротекции. Выбор ИПП

при этом осуществляется строго с учётом профиля их межлекарственных взаимодействий. Обязательным условием остаётся мониторинг почечного клиренса и готовность к замене антитромботического препарата при угрозе нежелательных реакций.

Разработка новых прогностических моделей и систем поддержки принятия врачебных решений невозможна без использования непрерывно обновля-

емых клинических данных. В расчётные алгоритмы необходимо закладывать параметры фармакокинетических взаимодействий, генетический профиль пациента и сведения о транзиторных нарушениях функции органов. Только мультидисциплинарный подход способен обеспечить клинический баланс между адекватной профилактикой тромбоэмболий и минимизацией риска массивных кровотечений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

РИНЦ SPIN-код: 9056-1948

Гульбекова Олеся Владимировна — ассистент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gulbekova1990@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-7412-3180

Семашкевич Алеся Александровна — студент 5-го курса специальности «Лечебное дело» ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: a.smshkvch@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0002-6563-1711

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Teplova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

RSCI SPIN-code: 9056-1948

Olesya V. Gulbekova — Assistant, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: gulbekova1990@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-7412-3180

Alesya A. Semashkevich — a fifth-year student majoring in General Medicine at the Institute of Clinical Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

e-mail: a.smshkvch@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0002-6563-1711

Список литературы / References

- Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2383-2393. doi: 10.1111/jth.15466.
- Jain H, Singh G, Kaul V, et al. Management dilemmas in restarting anticoagulation after gastrointestinal bleeding. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2022;35(3):322-327. doi: 10.1080/08998280.2022.2043707.
- 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. [Komarov AL, Shakhmatova OO, Korobkova VV. The balance of benefit and risk in prescribing antithrombotic therapy for patients with coronary artery disease. How to deal with the gastrointestinal bleeding problem? *Kardiologiya.* 2020;60(7):115-124. (In Russ.).] doi: 10.18087/cardio.2020.7.n1159.
- Martha JW, Pranata R, Raffaello WM, et al. Direct Acting Oral Anticoagulant vs. Warfarin in the Prevention of Thromboembolism in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation With Valvular Heart Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:764356. doi: 10.3389/fcvm.2021.764356.
- Zeng S, Zheng Y, Jiang J, et al. Effectiveness and Safety of DOACs vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:907197. doi: 10.3389/fcvm.2022.907197.
- Wang Z, Zhu S, Zhu J, et al. Comparison of P2Y12 inhibitors and aspirin in secondary prevention of coronary events: a meta-analysis of RCTs. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25(1):207. doi: 10.1186/s12872-025-04668-x.
- Bosch J, Moayyedi P, Alings M, et al. INTERBLEED: Design of an International Study of Risk Factors for Gastrointestinal Bleeding and Cardiovascular Events After Gastrointestinal Bleeding. *CJC Open.* 2022;4(11):996-1005. doi: 10.1016/j.cjco.2022.08.002.
- Bhagirath V, Kovalova T, Wang J, et al. Bleeding Risk Prediction in Patients Treated with Antithrombotic Drugs According to the Anatomic Site of Bleeding, Indication for Treatment, and Time Since Treatment Initiation. *TH Open.* 2024;8(1):e121-e131. doi: 10.1055/a-2259-1134.
- Menichelli D, Gazzaniga G, Del Sole F, et al. Acute upper and lower gastrointestinal bleeding management in older people taking or not taking anticoagulants: a literature review. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1399429. doi: 10.3389/fmed.2024.1399429.
- Candeloro M, van Es N, Cantor N, et al. Recurrent bleeding and thrombotic events after resumption of oral anticoagulants following gastrointestinal bleeding: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2618-2628. doi: 10.1111/jth.15476.
- Saydam SS, Molnar M, Vora P. The global epidemiology of upper and lower gastrointestinal bleeding in general population: A systematic review. *World J Gastrointest Surg.* 2023;15(4):723-739. doi: 10.4240/wjgs.v15.i4.723.
- Ray G. Incidence and outcome of gastrointestinal bleeding in patients receiving aspirin with or without clopidogrel over 10 years-An observational study. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(12):7750-7755. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1298_22.
- Bouget J, Viglino D, Yvetot Q, et al. Major gastrointestinal bleeding and antithrombotics: Characteristics and management. *World J Gastroenterol.* 2020;26(36):5463-5473. doi: 10.3748/wjg.v26.i36.5463.
- Aoki N, Abe K, Tokutomi H, et al. Characteristics of Gastrointestinal Bleeding While Taking Direct Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Differences Among Drugs-A Single-Center Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2025;14(1):95. doi: 10.3390/jcm14010095.
- Dongre K, Schmid Y, Nussbaum L, et al. Gastrointestinal bleeding during anticoagulation with direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2022;2022(3):e202221. doi: 10.21542/gcsp.2022.21.
- Yilmaz Çakmak N, Ata N, Güven SC, et al. Gastrointestinal bleeding among oral anticoagulant users: a comprehensive 7-year retrospective review using Türkiye's national health data system. *Turk J Med Sci.* 2024;54(5):1005-1012. doi: 10.55730/1300-0144.5879.
- Peng D, Zhai H. Impact of antithrombotic therapy resumption in patients with gastrointestinal bleeding: a multicenter retrospective cohort study. *Ther Adv Gastroenterol.* 2025;18:17562848251342864. doi: 10.1177/17562848251342864.
- Martin AC, Benamouzig R, Gouin-Thibault I, Schmidt J. Management of Gastrointestinal Bleeding and Resumption of Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: A Multidisciplinary Discussion. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(4):407-418. doi: 10.1007/s40256-023-00582-9.
- Liu Y, Hu Y, Song S, et al. Timing of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy Resumption Following Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2026. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.cgh.2026.07.002.
- Jang HJ, Lee D, Kim TH, et al. Clinical outcomes of gastrointestinal bleeding management during anticoagulation therapy. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269262. doi: 10.1371/journal.pone.0269262.
- Bosch J, O'Donnell M, Yi Q, et al. Risk factors associated with Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cardiovascular Disease (INTERBLEED): a case control study. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;32(16):1444-1455. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf300.
- Сычев И.Н., Федина Л.В., Габриелян Д.А., и др. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. *Медицинский совет.* 2022;16(17):52-64. [Sychev IN, Fedina LV, Gabrielyan DA, et al. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypragmasy: a course to safety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;16(17):52-64. (In Russ.).] doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64.
- Uskur T, Kurt BF. Polypharmacy and Drug-Drug Interactions in Elderly Patients With Gastrointestinal Bleeding: A Single-Center Retrospective Study. *Cureus.* 2025;17(1):e77866. doi: 10.7759/cureus.77866.
- Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1120. doi: 10.3390/pharmaceutics14061120.
- Sosyal D, Bektay MY, Acikgoz N, Izzettin FV. Evaluation of clinical pharmacy services in patients receiving antithrombotic treatment in a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2025;15(1):41692. doi: 10.1038/s41598-025-25594-0.
- Bories M, Bouzillé G, Cuggia M, Le Corre P. Drug-Drug Interactions with Oral Anticoagulants as Potentially Inappropriate Medications: Prevalence and Outcomes in Elderly Patients in Primary Care and Hospital Settings. *Pharmaceutics.* 2022;14(7):1410. doi: 10.3390/pharmaceutics14071410.
- Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(6):e007956. doi: 10.1161/CIRCEP.121.007956.
- Decaix T, Kemache K, Gay P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug-drug interactions in hospitalized older adults treated with direct oral anticoagulants. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):113. doi: 10.1007/s40520-024-02768-w.
- Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association Between Use of Pharmacokinetic-Interacting Drugs and Effectiveness and Safety of Direct Acting Oral Anticoagulants: Nested Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1526-1536. doi: 10.1002/cpt.2369.
- Grymonprez M, Vanspranghe K, Capiau A, et al. Impact of P-glycoprotein and/or CYP3A4-interacting drugs on effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3039-3051. doi: 10.1111/bcp.15265.
- Thompson LE, Davis BH, Narayan R, et al. Personalizing Direct Oral Anticoagulant Therapy for a Diverse Population: Role of Race, Kidney Function, Drug Interactions, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(3):585-599. doi: 10.1002/cpt.2714.
- Michael F, Quevillon T, Maisonneuve S, et al. Risk of bleeding with the concurrent use of amiodarone and DOACs: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2025;11(3):241-250. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae097.

33. Vega AJ, Smith C, Matejowsky HG, et al. Warfarin and Antibiotics: Drug Interactions and Clinical Considerations. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1661. doi: 10.3390/life13081661.
34. Wang M, Zeraatkar D, Obeda M, et al. Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(11):4051-4100. doi: 10.1111/bcp.14833.
35. Ramste M, Ritvos M, Häyrynen S, et al. CYP2C19 loss-of-function alleles and use of omeprazole or esomeprazole increase the risk of cardiovascular outcomes in patients using clopidogrel. *Clin Transl Sci*. 2023;16(10):2010-2020. doi: 10.1111/cts.13608.
36. Van der Linden L, Vanassche T, Van Cutsem E, et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions with direct anticoagulants in the management of cancer-associated thrombosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(8):2369-2376. doi: 10.1111/bcp.15785.
37. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2022;54(1):80-97. doi: 10.1080/07853890.2021.2017474.
38. Holm J, Mannheimer B, Malmström RE, et al. Bleeding and thromboembolism due to drug-drug interactions with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants—a Swedish, register-based cohort study in atrial fibrillation outpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(3):409-419. doi: 10.1007/s00228-020-03015-7.
39. Lee JY, Oh IY, Lee JH, et al. Drug-drug interactions in atrial fibrillation patients receiving direct oral anticoagulants. *Sci Rep*. 2021;11(1):22403. doi: 10.1038/s41598-021-01786-2.
40. Coumau C, Gaspar F, Terrier J, et al. Drug-drug interactions with oral anticoagulants: information consistency assessment of three commonly used online drug interactions databases in Switzerland. *Front Pharmacol*. 2024;15:1332147. doi: 10.3389/fphar.2024.1332147.
41. Petersen SR, Bonnesen K, Grove EL, et al. Bleeding risk using non-steroidal anti-inflammatory drugs with anticoagulants after venous thromboembolism: a nationwide Danish study. *Eur Heart J*. 2025;46(1):58-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehae736.
42. Gomez-Lumbreras A, Brendle M, Moorman-Bishir K, et al. Nonvitamin K Anticoagulants: Risk of Bleeding When Interacting With Other Medications: A Cohort Study From Medicare. *Clin Cardiol*. 2024;47(10):e70023. doi: 10.1002/clc.70023.
43. Chilbert MR, Reidy SE, Clark CM, et al. Comparison of Bleeding Rates between Oral Anticoagulants in Combination with Dual Antiplatelet Therapy (Triple Therapy) in a Real-World Cohort. *Hosp Pharm*. 2022;57(2):253-259. doi: 10.1177/00185787211024602.
44. Penner LS, Gavan SP, Ashcroft DM, et al. Does coprescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants increase the risk of major bleeding, stroke and systemic embolism? *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(11):4789-4811. doi: 10.1111/bcp.15371.
45. Chow MMY, Chua DJJ, Wong VSY, et al. Drug-related problems associated with direct oral anticoagulants: an observational cross-sectional study of medical record review by pharmacists in a large teaching hospital. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;8(2):102354. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102354.
46. Grymonprez M, De Backer TL, Bertels X, et al. Long-term comparative effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1125576. doi: 10.3389/fphar.2023.1125576.
47. Lip GYH, Benamouzig R, Martin AC, et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of gastrointestinal bleeding: A nationwide French cohort study. *PLoS One*. 2024;19(11):e0310322. doi: 10.1371/journal.pone.0310322.
48. Chen X, Wang L, Li H, et al. Comparative differences in the risk of major gastrointestinal bleeding among different direct oral anticoagulants: An updated traditional and Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;13:1049283. doi: 10.3389/fphar.2022.1049283.
49. Ingason AB, Hreinsson JP, Agustsson AS, et al. Comparison of the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants: a nationwide propensity score-weighted study. *Blood Adv*. 2023;7(11):2564-2572. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009099.
50. Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding Increases With Combinations of Antithrombotic Agents and Patient Age. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):337-346.e19. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.017.
51. Mahady SE, Margolis KL, Chan A, et al. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. *Gut*. 2021;70(4):717-724. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321585.
52. Ma F, Wu S, Li S, et al. Risk factors for anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med*. 2024;39(1):77-85. doi: 10.3904/kjim.2023.098.
53. Forbes N, Yi Q, Moayyedi P, et al. Incidence and predictors of major gastrointestinal bleeding in patients on aspirin, low-dose rivaroxaban, or the combination: Secondary analysis of the COMPASS randomised controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60(6):737-748. doi: 10.1111/apt.18139.
54. Hao W, Liu A, Zhu H, et al. Risk factors and management of gastrointestinal bleeding in patients with or without antiplatelet and anticoagulation therapy: a multicenter real-world prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):155. doi: 10.1186/s12876-024-03238-3.
55. Liu X, Wang S, He W, Guo L. HAS-BLED vs. ORBIT scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9:1042763. doi: 10.3389/fcvm.2022.1042763.
56. Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., и др. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия*. 2021;(10):23-41. [Kochetkov AI, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Terapiya*. 2021;(10):23-41. (In Russ.).] doi: 10.18565/therapy.2021.10.23-41.
57. Kurlander JE, Barnes GD, Fisher A, et al. Association of Antisecretory Drugs with Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Using Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2022;135(10):1231-1243.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.05.031.
58. Gries JJ, Triadafilopoulos G, Virk HUH, et al. Pharmaceutical and clinical implications of proton pump inhibitors with dual antiplatelet therapies: a systematic review. *npj Gut Liver*. 2025;2:2. doi: 10.1038/s44355-024-00012-w.
59. Beitelshes AL, Thomas CD, Empey PE, et al. CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Diverse Clinical Settings. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(4):e024159. doi: 10.1161/JAHA.121.024159.
60. Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2022;400(10363):1597-1606. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01843-8.