



Л. В. Тарасова



О. В. Димитриева



Е. И. Бусалаева

Гастродуоденальные риски при терапии новыми оральными антикоагулянтами и возможности их минимизации

Л. В. Тарасова, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней медицинского института¹ зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии⁴

О. В. Димитриева, врач-кардиолог², аспирант кафедры факультетской и госпитальной терапии⁴

Е. И. Бусалаева, к.м.н., доцент кафедры терапии и семейной медицины³, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии⁴

¹БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут

²БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары

³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары

⁴ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», г. Чебоксары

Gastro-duodenal risks during therapy with new oral anticoagulants and possibility of minimizing them

L. V. Tarasova, O. V. Dimitrieva, E. I. Busalaeva

Surgut State University, Surgut; Republican Cardiology Dispensary, Cheboksary; Institute for Advanced Medical Education, Cheboksary, Chuvash State University n.a. I. N. Ulyanov, Cheboksary; Russia

Резюме

Актуальность. Одной из основных причин смертности и инвалидности в мире являются тромботические заболевания, эффективным средством профилактики которых является применение антикоагулянтов. Однако их назначение сопряжено с определенным риском, в том числе и развитием желудочно-кишечных кровотечений, которые могут стать фатальными. Поиск возможности минимизации риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты, является актуальной задачей клинической медицины. **Цель.** Проанализировать данные литературы для систематизации данных о факторах риска, возможностях лечения и предотвращения желудочно-кишечных кровотечений при применении новых оральных антикоагулянтов у пациентов, получавших лечение по поводу тромбоза легочной артерии. **Материалы и методы.** Проведен обзор данных отечественных и зарубежных авторов, посвященных проблеме патогенеза, клиническим проявлениям, диагностике, лечению и профилактике поражения желудочно-кишечного тракта на фоне терапии тромбоза легочной артерии. **Результаты.** Предпринята попытка систематизировать данные литературы о факторах риска, профилактике и лечении желудочно-кишечных кровотечений с учетом индивидуальных особенностей пациента, основанных на данных доказательной медицины. Приводится описание собственного клинического наблюдения. **Выводы.** При назначении терапии новыми оральными антикоагулянтами необходимо взвешивать пользу и риск, выявлять факторы риска желудочно-кишечных кровотечений с учетом индивидуальных особенностей пациента и проводить их профилактику.

Ключевые слова: новые оральные антикоагулянты, тромбоз легочной артерии, факторы риска желудочно-кишечных кровотечений, ребамипид.

Summary

Relevance. One of the main causes of death and disability in the world is thrombotic diseases, the effective means of prevention of which is the use of anticoagulants. However, their purpose is associated with a certain risk, including the development of gastrointestinal bleeding, which can be fatal. The search for ways to minimize the risks of gastrointestinal bleeding in patients taking new oral anticoagulants is an urgent task of clinical medicine. **Aim.** Analyze literature data to systematize data on risk factors, treatment options and prevention of gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants in patients treated for pulmonary embolism. **Materials and methods.** A literature review of the data of domestic and foreign authors on the problem of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of damage to the gastrointestinal tract during treatment of pulmonary embolism was conducted. **Results.** An attempt was made to systematize the literature data on risk factors, prevention and treatment of gastrointestinal bleeding, taking into account the individual characteristics of the patient, based on evidence. The description of their own clinical observation is provided. **Conclusions.** When prescribing therapy with new oral anticoagulants, it is necessary to consider benefits and risks, take into account the risk factors for gastrointestinal bleeding, keeping in mind the individual characteristics of the patient and work on their prevention.

Key words: new oral anticoagulants, pulmonary embolism, risk factors for gastrointestinal bleeding, rebamipid.

Введение

Известно, что в мире тромбозы ежегодно уносят жизнь почти 25 млн человек [1]. В Российской Федерации когорта пациентов с венозными тромбозами осложненными прирастает на 90–100 тыс. человек в год [2]. Основу патогенетического лечения в данной группе составляет использование антикоагулянтов: нефракционированные и (или) низкомолекулярные гепарины, непрямые антикоагулянты – в основном кумариновые производные и новые

оральные антикоагулянты. При этом непрямые антикоагулянты считаются «золотым стандартом» в длительной профилактике венозных тромбозов и тромбозов.

Ежегодно варфарин применяют более 3 млн пациентов [1]. При этом препарат имеет непредсказуемые фармакокинетику и фармакодинамику. Это связано с генетическим полиморфизмом, диетическими особенностями, многочисленными межлекарственными взаимодействиями. Потому в реальной клинической практике терапия варфарином сопряжена

с трудностями подбора и поддержания целевых значений международного нормализованного отношения. Присущее препарату узкое терапевтическое окно повышает риск кровотечений и поддерживает лишь субоптимальную антикоагуляцию у значительного числа пациентов [3]. Также отмечается большое число межлекарственных взаимодействий, приводящих к гипо- или гиперкоагуляции. В частности, присоединение к терапии варфарином антиагрегантов драматически сказывается на увеличении числа желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [4]. В исследовании RE-LY, включавшем 18 113 пациентов, принимавших варфарин, изучена частота кровотечений. Количество больших кровотечений за год жизни составило 3,36 %, малых – 16,37 %, угрожающих жизни – 1,80 %, из них ЖКК – 1,02 % [5]. В крупном исследовании ROCKET-AF (14 264 пациента) у больных, принимавших варфарин, большие кровотечения возникали в 3,4 %, малые – в 11,4 %, ЖКК – в 2,2 %, жизнеугрожающие – в 1,2 %, фатальные – в 0,5 % случаев в год [6].

Не так давно в практику пришли новые оральные антикоагулянты (НОАК): дабигатран этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Все они, за исключением эдоксабана (зарегистрирован только в США в 2015 году), представлены и на фармацевтическом рынке России. К их преимуществам можно отнести отсутствие необходимости в подборе дозы, мониторинге параметров коагулограммы, соблюдения диеты. Они обладают минимальным спектром межлекарственных взаимодействий, дозирование не зависит от пола, возраста, этнической принадлежности и веса пациента. У НОАК существенно меньший период полувыведения (12–24 часа), что очень важно при необходимости хирургического вмешательства. При этом они не уступают по эффективности лечения тромбоза прямым антикоагулянтам и антагонистам витамина К.

Вследствие широкого использования осложнения, связанные с применением НОАК, стали важной медицинской и социальной проблемой. Одной из наиболее частых и опасных нежелательных реакций являются ЖКК, особенно при лечении венозных тромбозов, когда используются максимальные дозы антикоагулянтов.

В настоящее время нет четких критериев риска возникновения ЖКК на фоне терапии НОАК и мер их профилактики [7].

Цель работы: проанализировать данные литературы для систематизации данных о факторах риска, возможностях лечения и предотвращения ЖКК при применении НОАК у пациентов, получавших лечение по поводу тромбозов легочной артерии (ТЭЛА).

Материалы

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, руководствах и методических рекомендациях по фармакотерапии, материалах баз данных и инструкциях по применению лекарственных средств.

Результаты

Главной проблемой антикоагулянтной терапии является повышенный риск геморрагических осложнений. Отмечено, что терапия НОАК имеет относительно более

высокий риск ЖКК по сравнению с негастроинтестинальными источниками кровотечения, такими как внутричерепное кровоизлияние [8]. Однако рекомендации по профилактике и лечению гастродуоденальных поражений и их осложнений на фоне терапии НОАК отсутствуют.

ЖКК ежегодно развиваются у 2–3 % больных, принимающих НОАК [9], и являются одним из самых распространенных осложнений, ограничивающих применение антикоагулянтной терапии. Источники кровотечения могут находиться как в верхних, так и в нижних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Наиболее распространенными источниками ЖКК являются язвенные поражения (18–25 %) и дивертикулярная болезнь кишечника [10].

Для НОАК не доказано прямого повреждающего действия на слизистую оболочку ЖКТ, за исключением дабигатрана. Его применение может быть сопряжено с поражением пищевода, что косвенно отражает возможность контактного повреждающего действия данного препарата [9].

В патогенезе развития ЖКК при приеме НОАК, предположительно, играют роль системное антикоагулянтное действие, наличие винной кислоты в составе вспомогательных веществ в капсулах некоторых прямых ингибиторов тромбина (дабигатрана), нарушение репарации слизистой оболочки кишечника.

При сравнительном анализе всех НОАК применение апиксабана и эдоксабана было ассоциировано с наименьшим риском серьезных ЖКК [11].

По данным метаанализа, включавшего 43 рандомизированных контролируемых исследования с общим количеством пациентов 166 289, было отмечено, что дабигатран и ривароксабан чаще вызывают так называемые большие кровотечения по сравнению с апиксабаном и эдоксабаном [12].

При назначении НОАК стоит учитывать ряд ключевых моментов, перечисленных ниже.

Межлекарственные взаимоотношения. Например, наиболее часто о нежелательном межлекарственном взаимодействии сообщалось в связи с дабигатраном, который является единственным НОАК, взаимодействующим с ингибиторами протонной помпы (ИПП) [13]. У коморбидных больных при необходимости применения НОАК с целью гастропротекции предпочтение следует отдавать ИПП с наименьшим межлекарственным взаимодействием (пантопразол) и современным ИПП с модифицированным высвобождением (декслансопразол) [14]. Однако в России деклансопразол зарегистрирован только для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и не может применяться в качестве гастропротектора [15].

- Для НОАК заявлено минимальное взаимодействие с продуктами питания. Однако в некоторых источниках указывается, что возможно взаимодействие с некоторыми продуктами питания и лекарственными растениями (грейпфрутовый сок, куркумин, мята перечная, эвкалипт и др.), что необходимо учитывать в процессе лечения [16].
- Имеет значение и время приема НОАК по отношению к приему пищи. В частности, ривароксабан следует

принимать с пищей. Это обеспечивает практически полную абсорбцию и почти 100 %-ную биодоступность препарата.

- Также важным является уровень почечной экскреции. В инструкции к ривароксабану и аписабану противопоказанием к их применению указывается клиренс креатинина менее 15 мл/мин. [17, 18], к дабигатрану – менее 30 мл/мин. При более высоких показателях коррекция дозы в терапии ТЭЛА не требуется [15, 19].
- Анализ клинических исследований и данных фармаконадзора свидетельствует о том, что применение НОАК ассоциировано с невысоким риском развития гепатотоксичности. В ряде случаев сообщалось о поражении печени гепатоцеллюлярного или смешанного типа, потенциально опасного для жизни, при применении ривароксабана или дабигатрана [20]. При печеночной недостаточности класса В по шкале Child-Pugh возможно применение аписабана и дабигатрана, при классе С – применение любого НОАК противопоказано.
- Еще одним фактором риска ЖКК следует считать злокачественные новообразования ЖКТ. Онкологическое заболевание само по себе является независимым фактором высокого риска геморрагических осложнений, поскольку сопряжено с нарушением гемостаза. Данный вопрос специально изучался в работе К. Flack и соавт. [21], которые проанализировали частоту кровотечений при использовании НОАК у пациентов со злокачественными опухолями. В данной работе онкопатология была представлена преимущественно колоректальным раком (35 из 44 пациентов, 79,5%). В рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) по лечению острой ТЭЛА 2019 года отмечено, что у пациентов со злокачественными новообразованиями эдоксабан и ривароксабан должны применяться с осторожностью из-за повышенного риска кровотечений (класс IIa) [22].
- Возраст (особенно старше 75 лет) является фактором риска как тромбоэмболических осложнений, так и развития ЖКК. Возрастные нарушения системы гемостаза, функции печени и почек приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики антитромботических препаратов. НОАК не противопоказаны пациентам пожилого и старческого возраста, однако сопутствующие заболевания, социальные проблемы, умышленный или неумышленный пропуск приема лекарственных препаратов могут приводить к осложнениям [23].
- В литературе описаны редкие случаи развития коллагенового колита на фоне приема НОАК [24], что требует определенной настороженности от лечащего врача.
- Лабораторный мониторинг состояния коагуляции при использовании НОАК в большинстве случаев не требуется. Однако, по данным ряда исследований, рекомендуемыми количественными методами измерения являются разведенное тромбиновое время для дабигатрана и антифакторная активность Ха для ривароксабана и аписабана [25].
- Следует учитывать и массу тела. Отмечено, что у пациентов с низкой массой тела (менее 60 кг) ЖКК развивается чаще [26].

- Особенно важно учитывать наличие в анамнезе язвенного поражения и ЖКК [27], а также инфицированность *H. pylori*. В работе J. Lauffenburger и соавт. отмечено, что инфицирование *H. pylori* повышает риск развития ЖКК при терапии дабигатраном более чем в 4,5 раза (ОШ = 4,75; 95 % ДИ: 1,93–11,68).
- Особенностью дабигатрана является способность вызывать серьезное поражение пищевода в виде тяжелого эзофагита. Y. Тоуа и соавт. проанализировали данные эндоскопии 91 больного, получавшего дабигатран, и выявили эзофагит у 19 (20,9 %) из них. У 68,4 % больных эта патология сопровождалась выраженной клинической симптоматикой [28]. Следует отметить, что в исследовании RE-LY частота поражения пищевода у пациентов, получавших дабигатран и варфарин, существенно не различалась.
- Стоит оценивать и ценовую политику. При сопоставимой эффективности в отношении терапии и вторичной профилактики венозных тромбозов аписабан обеспечивал снижение частоты кровотечений по сравнению с ривароксабаном, дабигатраном и низкомолекулярными гепаринами с последующим переходом на варфарин. При этом затраты на терапию аписабаном оказались ниже, чем на терапию ривароксабаном и дабигатраном, а дополнительные затраты на аписабан по сравнению с низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином) с переходом на варфарин были экономически высокоэффективными при длительности терапии 6 месяцев и экономически приемлемыми при терапии в течение года [29].

Лечение ЖКК, вызванных НОАК, включает три главных составляющих: локальный гемостаз, устранение факторов, способствующих продолжению кровотечения, и восстановление эффективной системной коагуляции.

Если кровотечение носит массивный характер, эндоскопическое вмешательство проводится немедленно по жизненным показаниям независимо от времени последнего приема НОАК. Основным фактором, способствующим развитию кровотечения из верхних отделов ЖКТ, является низкий уровень pH желудочного сока, препятствующий формированию стабильного тромба. Поэтому комплексное лечение этого тяжелого осложнения обязательно включает применение ИПП в виде внутривенной инфузии [30]. По данным контролируемых и наблюдательных исследований, использование ИПП на 50 % снижает риск гибели, повторного кровотечения и необходимость в хирургическом вмешательстве [31].

Неспецифические меры для восстановления гемостаза после применения НОАК заключаются в использовании свежемороженой плазмы или концентрата протромбинового комплекса.

Особое значение придается блокаде антикоагулянтного действия НОАК, то есть применению так называемых антидотов. В последнее время с этой целью внедряются в практику идаруцизумаб, андексанет и цирапарантаг.

Идаруцизумаб разрешен для клинического использования и применяется в США и Западной Европе. Это дорогостоящее средство, в России зарегистрировано с августа 2018 года, на настоящий момент – единственный разрешенный антидот к НОАК.

В качестве специфического антидота для всех ингибиторов Х-фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) создан препарат андексанет. Первым клиническим исследованием нового препарата стало ANNEXA-4, в котором устойчивый гемостаз через 12 часов достигнут у 79% больных. Цирапарантаг (арипазин) представляет собой перспективный универсальный антидот для всех НОАК. В России эти лекарственные средства пока не зарегистрированы.

В настоящее время отсутствуют четкие данные о сроках возобновления антикоагулянтной терапии. Чаще всего лечение НОАК можно продолжить через 3–7 дней после остановки и отсутствия повторного кровотечения [24].

Как лечить ЖКК у онкологических больных? При развитии ЖКК необходимо рассмотреть вопрос о временной отмене НОАК, однако следует помнить, что это сопряжено с повышением риска повторного тромбоза. Что же касается препарата выбора для антикоагулянтной терапии данной группы пациентов, в настоящее время единственными препаратами, которые были сопоставлены с низкомолекулярными гепаринами для лечения рак-индуцированных венозных тромбоэмболических осложнений, являются эдоксабан и ривароксабан [32]. Показано, что для пациентов с рак-индуцированным тромбозом и высоким риском кровотечения, в том числе у пациентов с опухолями ЖКТ, раком мочевого пузыря, при наличии нефростомы или пациентов с заболеваниями ЖКТ (язвенная болезнь, эрозивный гастрит, эзофагит, колит), для лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендовано назначение низкомолекулярных гепаринов [20]. Это подчеркивается и в последних рекомендациях ESC 2019 года, однако допускается и применение НОАК [23] у пациентов с низким риском кровотечения, если нет нежелательных взаимодействий с противоопухолевой терапией [32].

Профилактика ЖКК у лиц, принимающих НОАК.

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

Для описания выявленных изменений в ЖКТ предложена Систематизирующая классификация мультифокальных поражений пищеварительной трубки нестероидными противовоспалительными или антитромботическими препаратами, которую для краткости авторы предлагают именовать «московской» [33].

Эта классификация представлена в виде буквенно-цифровых символов и последующего каскада, включающего общую шкалу, расширенную шкалу, а также возможность стратификации рисков рецидива кровотечений или

тромбоэмболического осложнения. Классификация состоит из двух шкал. В основной шкале буквенной символикой обозначены отделы пищеварительного канала:

- E (esophagus – пищевод);
- G (gaster – желудок);
- D (duodenum – двенадцатиперстная кишка);
- I (intestine – тонкая кишка);
- C (colon – толстая кишка).

Во второй шкале – описание визуальной эндоскопической характеристики обнаруженного очага повреждения:

- 0 – отсутствие всяких изменений, нет признаков кровотечения, здоровая слизистая;
- I – неэрозивные изменения (reddened lesions). Определяются гиперемия слизистой, очаговые и диффузные геморрагические изменения, множественные очаги ангиодисплазии в виде очагов ярко-вишневого цвета неправильно округлой и неправильно овальной формы, не возвышающиеся над окружающей слизистой, размером 2–5 мм, при инструментальной пальпации бледнеют. Подтеканий свежей крови не выявляется. В узкоспектральном режиме (NBI, FICE, i-scan) определяются либо расширенные неизвитые сосуды, либо мелкоочечные подслизистые кровоизлияния (геморрагии) в виде мелких красных пятен диаметром до 1 см;
- II – выявляются эрозии, острые язвы, хронические язвы единичные и множественные;
- III – видны кровоточащие опухоли и полипы – доброкачественные или злокачественные;
- ? – обследование данного отдела пищеварительной трубки по тем или иным причинам не проведено.

Применение этой системы позволяет унифицировать взгляд на выявленные изменения и учитывать их в ходе дальнейшей терапии.

Очень важно учитывать патологию почек и печени, нарушение функций которых способно увеличить время выведения НОАК.

По возможности необходимо устранить имеющиеся факторы риска: скомпенсировать почечно-печеночную недостаточность, провести эрадикацию *H. pylori* и др.

Важное значение для предупреждения кровотечений из верхних отделов ЖКТ имеет назначение ИПП у пациентов с высоким риском.

Однако ИПП не оказывают протективного действия на нижележащие отделы ЖКТ. Универсальным гастроэнтеропротектором является ребамипид (Ребагит). Он модулирует синтез эндогенных цитопротективных простагландинов, восстанавливает слизистую оболочку на презептимальном, эпителиальном и субэпителиальном уровнях на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Препарату присуще противовоспалительное действие, он уменьшает проницаемость и усиливает кровоток в слизистой оболочке, повышает продукцию муцина, бикарбонатов. При необходимости может использоваться в сочетании с ИПП для профилактики и лечения эрозивно-язвенных повреждений пищевода, желудка и кишечника любого генеза, в том числе и ассоциированных с приемом НОАК.



Рисунок. Принципы выбора НОАК в зависимости от клинической ситуации (цит. по [39]).

Это подчеркивается и в резолюции экспертного совета (8.02.2020), в которой рекомендуется применение ребамипида в виде монотерапии или в комбинации с ИПП [34]. Назначается по 100 мг три раза в сутки в течение 4–8 недель, при необходимости курсы можно повторить [35–38].

В настоящее время, с учетом результатов серии проведенных рандомизированных контролируемых испытаний, можно говорить о применении ребамипида (Ребагита) не только как препарата для профилактики гастро- и энтеропатий, но и как средства, устраняющего одно из ведущих звеньев патогенеза возникновения данного осложнения. То есть ребамипид (Ребагит) может рассматриваться и как средство стартовой терапии [35–38].

В настоящее время отсутствуют прямые сравнения между НОАК по вероятности развития ЖКК на фоне их применения. В имеющихся исследованиях изучались популяции пациентов, у которых изначально были различные риски ЖКК. Поэтому целесообразно выбирать препарат, учитывая клинические особенности [39]. Принципы выбора препарата, основанные на характеристиках пациента, представлены на рис.

В качестве иллюстрации к вышеизложенному приводим **собственное клиническое наблюдение**.

Пациент В., 60 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при ходьбе, боли ноющего характера в правой половине грудной клетки.

В анамнезе ишемическая болезнь сердца в виде стенокардии III функционального класса, хроническая обструктивная болезнь легких (стаж курения более 35 лет). В качестве базисной терапии получал ингаляционные глюкокортикостероиды, нитраты, дезагреганты.

При объективном осмотре были выявлены косвенные признаки ТЭЛА: акроцианоз, снижение экскурсии грудной клетки, одышка (26 дыхательных движений в минуту), перкуторное притупление легочного звука в нижних отделах справа. При аускультации дыхание в нижних отделах справа ослабленное, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон. Частота сердечных сокращений – 96 уд./мин., артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., при аускультации – акцент II тона над легочной артерией. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. По шкале Geneva [65] – средняя клиническая вероятность ТЭЛА.

Отмечено повышение Д-димера до 6 мкг/мл (при отрезной точке до 0,5 мкг/мл согласно ESC по ТЭЛА 2019 года) и нормальное значение тропонина I – 0,03 нг/мл (при норме до 0,05 нг/мл). В общем анализе крови гемоглобин – 160 г/л.

На электрокардиограмме зафиксированы косвенные признаки перегрузки правых отделов сердца: отклонение электрической оси вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, инверсия зубца Т в грудных отведениях, глубокие зубцы Q в III и S в I отведениях.

При эхокардиографии также выявлены признаки дисфункции правых отделов сердца: увеличение

размеров правого предсердия и правого желудочка, повышение систолического давления в легочной артерии до 55 мм рт. ст.

При проведении ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей признаков флеботромбоза не выявлено. В ходе проведения онкопоиска данных за злокачественное новообразование не получено.

С помощью мультиспиральной компьютерной томографии документированы признаки двусторонней тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии: правосторонняя инфаркт-пневмония нижней доли правого легкого, двусторонний гидроторакс с частичным компрессионным ателектазом нижней доли правого легкого, гипопневматизация нижнедолевых сегментов левого легкого, гипертензия малого круга кровообращения.

Вероятность смерти в ближайшие 30 суток по индексу PESI у пациента составила 90 баллов, что соответствует III классу и составляет 3,1 %, категория риска ранней смерти – промежуточно-низкий риск.

При фиброгастродуоденоскопии выявлен язвенный дефект на малой кривизне в области тела желудка до 0,5 см в диаметре, слизистая оболочка желудка гиперемирована, отечна, отмечаются единичные эрозии, изменения нарастают в дистальном отделе.

В соответствии с московской классификацией имеющиеся у пациента изменения кодируются как E₀G₁D₁I₂C₇. Тест на *H. pylori* отрицательный.

С учетом высокого риска геморрагических осложнений от тромболитической терапии решено воздержаться. С антикоагулянтной целью назначена гепаринотерапия. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями [34] назначен ребамипид по 100 мг три раза в день на 8 недель.

После эпителизации язвы через 6 недель возможен перевод на НОАК на 3–6 месяцев. Вопрос отмены антикоагулянтов по истечении этого срока остается дискуссионным. Идет поиск новых надежных биомаркеров, имеющих научное обоснование для использования их в качестве прогностических факторов при ведении пациентов с ТЭЛА [40].

Поскольку пациенту предстоит длительная антикоагулянтная терапия, а имеющаяся хроническая обструктивная болезнь легких повышает риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, необходимо продолжить цитопротективную терапию ребамидом.

Выводы

1. В настоящее время существует достаточная доказательная база, подтверждающая повышение увеличения выживаемости пациентов, перенесших ТЭЛА и получающих антикоагулянтную терапию, даже с учетом увеличения частоты геморрагических осложнений.
2. Высокий риск кровотечений следует рассматривать как причину для дальнейшего обследования и устранения модифицируемых факторов риска, а не как повод для отмены антикоагулянтов.
3. В группе пациентов высокого риска ЖКТ стоит отдавать предпочтение апискабану, а пациентам со злокачественным поражением ЖКТ – низкомолекулярным гепаринам.

4. В настоящее время нет окончательного ответа на вопрос о самом безопасном НОАК в отношении риска возникновения ЖКК, поэтому рекомендуется учитывать клиническую ситуацию.
5. В случае, если кровотечение все же развилось, необходимо предпринять экстренные меры для его остановки, включая введение антидота, проведение эндоскопического вмешательства (по жизненным показаниям, при возможности – отсроченное), хирургические мероприятия, переливание свежезамороженной плазмы крови.
6. Профилактика кровотечений заключается в персонализированном подходе, контроле факторов риска, рациональном использовании НОАК. Минимизировать риск кровотечения из ЖКТ у пациентов, принимающих НОАК, позволяет включение в комплексную терапию гастроэнтеропротектора ребамипида.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Бокорев И. Н., Кондратьева Т. Б. Новые оральные антикоагулянты в клинической практике. Эффективность и проблемы. Клиническая медицина. 2016; 94 (5): 383–387. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-5-383-387.
2. Бокерия Л. А., Затевахин И. И., Кириенко А. И. и соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015; 4 (2): 1–52.
3. Новикова Н. А., Воловченко А. Н., Олдаковский В. И. Гастроэнтерологические осложнения антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; № 6 (118).
4. Кропачева Е. С., Землянская О. А., Панченко Е. П., Добровольский А. Б., Кривошеина Е. Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). Атеротромбоз. 2017 (1): 145–162. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-1-28-32>.
5. Barkun A., Sabbah S., Enns R., et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real life setting. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1238–46. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30272.x.
6. Patel M. R., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365 (10): 883–891.
7. Чижова О. Ю., Белоусова А. Н., Бакулин И. Г. Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 14 (4): 583–590. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-583-590.
8. Бакулин И. Г., Белоусова А. Н., Пахомова И. Г., Чижова О. Ю. Эффективность и безопасность применения новых пероральных антикоагулянтов с позиции гастроэнтерологии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2018; 10 (2): 12–18. DOI: 10.17816/mechnikov201810212-18.
9. Мороз Е. В., Каротеев А. Е., Крюков Е. В., Чернецов В. А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (6): 675–684.
10. Choudhari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. Gut 1994; 35: 464–6.
11. Guo WQ, Chen XH, Tian XY, Li L. Differences in Gastrointestinal Safety Profiles Among Novel Oral Anticoagulants: Evidence From A Network Meta-Analysis. Clin Epidemiol. 2019; 11: 911–921. Published 2019 Oct 1. DOI: 10.2147/CLEP.S219335.
12. Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. Risk of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr 27. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031 [Epub ahead of print].
13. Stölberger C. Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017; 10 (11): 1191–1202. DOI: 10.1080/17512433.2017.1370369.
14. Машарова А. А. Антикоагулянтная терапия: точка зрения гастроэнтеролога. Терапия Кардиология Ревматология. 2015; № 8 (109) – 9 (110): 9–13. <https://grls.rosmintzdrav.ru/Default.aspx>.
15. Переверзев А. П., Остроумова О. Д., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В. Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами, вызванные межлекарственным взаимодействием: акцент на желудочно-кишечные кровотечения. Безопасность и риск фармакотерапии. 2019; 7 (2): 65–71. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-65-71>.
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Xarelto® 15 и 20 мг. Регистрационный номер LP-001457. (In Russ). https://pharma.bayer.ru/html/pdf/instruction/ksarelto_spaf.pdf.
17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Eliquis® 2,5 мг. Регистрационный номер LP-001475-030212. (In Russ). https://www.vidal.ru/drugs/eliquis_38823.
18. Тереховская Ю. В., Окороков В. Г., Никулина Н. Н. Современная позиция антикоагулянтов при острой ТЭЛА: достижения, ограничения, перспективы. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2019; 27 (1): 93–106. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927193-106.
19. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). Drug Saf. 2015; 38 (8): 711–720. DOI: 10.1007/s40264-015-0317-5.
20. Flack KF, Desai J, Kolb JM, et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 May; 15 (5): 682–90. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.011. Epub 2016 Oct 17.
21. Stavros V, Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, ehz405, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.

23. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Проблемы антикоагулянтной (или) антиагрегантной терапии у больных пожилого и старческого возраста. Клиническая геронтология. 2018; 1–2: 46–52. <http://doi.org/10.26347/1607-2499201801-02046-052>.

24. Ikemoto J, Nakadoi K, Onogawa S, et al. New Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2017; 114 (3): 456–463. DOI: 10.11405/nishoshi.114.456.

25. Zolt RB, Weißbach L. Monitoring von NOAC [Monitoring of NOAC]. Med Klin Intensivmed Notfallmed. 2017; 112 (2): 92–98. DOI: 10.1007/s00063-016-0249-6.

26. Harper P, Young L, Meriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. N Engl J Med. 2012; 366 (9): 864–6. DOI: 10.1056/NEJMc1112874.

27. Vicente V, Martin A, Lecumberri R, et al. Clinical perspectives on the management of bleeding in patients on oral anticoagulants: the DECOVER Study (DELphi Consensus on oral COagulation and therapy action REVERsal). Emergencias. 2017 Feb; 29 (1): 18–26.

28. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011 May 31; 123 (21): 2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. Epub 2011 May 16.

29. Рудакова А.В. Эффективность затрат на новые пероральные антикоагулянты при терапии и вторичной профилактике венозной тромбоэмболии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (5): 496–503. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-5-496-503>.

30. Blecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015 Nov 6; 6 (4): 172–82. DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.172.

31. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real life setting. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1238–46. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30272.x.

32. Федоткина Ю.А. Как лечить ВТЭО у онкологических пациентов в остром периоде? Пролонгированное лечение. Роль прямых пероральных антикоагулянтов. Результаты исследования HOKUSAI VTE Cancer. Атеротромбоз. 2018; 2: 28–35. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-28-35>.

Для цитирования: Тарасова Л.В., Димитриева О.В., Бусалаева Е.И. Гастродуоденальные риски при терапии новыми пероральными антикоагулянтами и возможности их минимизации. Медицинский алфавит. 2020 (13): 26–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-26-32>.

33. Буряковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Эффективность и безопасность антиромботической терапии [венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии]: шкалы и алгоритмы. Терапия. 2018; 4: 10–20. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.4.10-20>.

34. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Каратеев А.Е., Мелехов А.В., Пальгова Л.К., Райхельсон К.Л. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюме выступления экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (2): 7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>.

35. Gweon T, Park J, Kim BW, et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro Esophageal Reflux Disease. Gut Liver. 2018 Jan 15; 12 (1): 46–50. DOI: 10.5009/gnl17078.

36. Soon Man Yoon et al. The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: a multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 156 (6): S-5 May 2019.

37. Su Jin Hong et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. Gut Liver 2016 Nov; 10 (6): 910–916 <http://dx.doi.org/10.5009/gnl15537>.

38. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

39. Savellieva L, Camm A.J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Clin. Cardiol. 2014; 37: 32–47.

40. Чуйнова А.А., Понасенко А.В. Ассоциация полиморфизмов генов селективных и эндотелина-1 с развитием тромбозов легочной артерии. Сибирское медицинское обозрение. 2018 (4): 5–12. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-5-12.

For citation: Tarasova L. V., Dimitrieva O. V., Busalaeva E. I. Gastro-duodenal risks during therapy with new oral anticoagulants and possibility of minimizing them. Medical alphabet. 2020 (13): 26–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-26-32>.



Байер и РКО поддерживают кардиологов, изучающих тромбоэмболию легочной артерии



Российское кардиологическое общество (РКО) и компания Байер объявили о приеме заявок на конкурс научных работ среди врачей-кардиологов.

Инициатива направлена на улучшение ситуации в терапии сердечно-сосудистых заболеваний на территории Российской Федерации, а также на поощрение специалистов, внедряющих лучшие клинические практики. В этом году подать заявку на конкурс приглашаются авторы проектов, которые позволят снизить риск рецидива венозных осложнений у пациентов после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Прием заявок открыт до 31 августа 2020 года.

Участником может стать любой врач-кардиолог, который представит для оценки проект, призванный снизить риск рецидива венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов после перенесенной ТЭЛА в рутинной практике. Победитель получит 500 тысяч рублей на реализацию проекта. К участию принимаются проекты, направленные на разработку методологии маршрутизации пациентов с ТЭЛА на ограниченной территории (город / район / поселок), оценку назначений общего анализа крови при остром событии ТЭЛА, оценку приверженности врачей современным клиническим рекомендациям в рамках вторичной профилактики после 6 месяцев антикоагулянтной терапии.

Экспертное жюри, состоящее из ведущих специалистов в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний, выберет проект, наилучшим образом отвечающий следующим условиям:

- актуализация текущей ситуации по организации вторичной профилактики рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов после перенесенной ТЭЛА;
- предложения по возможному меру улучшения этой ситуации;
- валидация методологии в реальной клинической практике в течение года после выбора победителя;
- возможность реализации в условиях амбулаторных лечебных учреждений на территории Российской Федерации, а также простота внедрения в рутинную практику.

«Уже третий год подряд мы реализуем инициативу выбора наиболее успешной научной работы в области кардиологии на конкурсной основе. Традиционно в отборе принимает участие около 100 работ, что показывает высокий интерес со стороны практикующих кардиологов. Возможность реализовать свой проект, получив не только уникальную экспертизу и научную поддержку академического сообщества, но и финансовое содействие, — это всегда ценно для практикующего врачебного сообщества, поскольку позволяет эмпирическим путем апробировать гипотезу, получить реальный опыт внедрения своей идеи в жизнь. Именно из таких небольших, но важных проектов зачастую рождаются новые и успешные идеи и решения, спасающие многие жизни. В связи с пандемией коронавирусной инфекции тема снижения риска рецидива тромбоэмболических осложнений у пациентов после перенесенной ТЭЛА актуальна в этом году как никогда. Я желаю всем участникам конкурса в этом году успехов», — заявил президент Российского кардиологического общества академик РАН Евгений Владимирович Шляхто.

Отсутствие специфических симптомов и позднее обращение пациентов за помощью часто ведут к запоздалой диагностике и несвоевременно начатому лечению¹. ТЭЛА занимает третье место по частоте встречаемости среди сосудистых событий и является ведущей причиной смерти среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после инфаркта и инсульта². Нередко тромбоз глубоких вен нижних конечностей протекает бессимптомно. Тем не менее риск возникновения ТЭЛА при проксимальном тромбозе глубоких вен достигает 36%, при этом 15% случаев ТЭЛА являются летальными^{3–6}. Особое внимание заслуживает оценка риска рецидива венозных тромбоэмболических осложнений. Грамотная оценка этого риска и адекватная антикоагулянтная терапия, назначенная на необходимый срок, снижает риск развития многих осложнений венозных тромбоэмболических осложнений и повторных событий. В противном случае доля фатальных случаев ТЭЛА достигает 25% при исходном тромбозе глубоких вен и 41%, если первый эпизод был ТЭЛА⁷. Именно своевременное назначение антикоагулянтной терапии и оценка риска рецидива венозных тромбоэмболических осложнений могут минимизировать риски, связанные с осложнениями.

«Рецидивы венозных тромбоэмболических осложнений» возвращают многих пациентов, уже получивших терапию в стационарах по поводу ТЭЛА, обратно в клиники. Зачастую это личная трагедия для пациента и его семьи, и всегда — финансовая нагрузка на систему здравоохранения. Поэтому еще до момента наступления кардиособытия важно предложить пациенту решение, которое могло бы стать основой его понимания необходимости продолжения терапии для профилактики повторных случаев. Для повышения продолжительности жизни наших сограждан и улучшения ее качества инициатива РКО в поиске варианта решения данной проблемы крайне важна и своевременна», — отметил Дмитрий Власов, к.м.н., медицинский директор компании Bayer в России и СНГ.

Заявка на соискание гранта подается в свободной форме на официальный адрес РКО info@scardio.ru с заголовком письма «Заявка на участие в конкурсе научных работ».

Подробнее об условиях премии можно узнать на сайте scardio.ru.

Ссылки

1. Konstantinides SV et al. Eur Heart J. 2014; 35: 3033–3069.
2. Pollack CV et al. J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 700–706.
3. Janata K, Holzer M, Domanovits H, Müller M, Bankier A, Kurtaran A, Banki HC, Laggner AN. Mortality of patients with pulmonary embolism. Wien Klin Wochenschr. 2002 Sep 30; 114 (17–18): 766–72.
4. Sean B. Smith, MD, Jeffrey B. Geske, MD, Jennifer M. Maguire, MD, Nicholas A. Zane, BA, Rickey E. Carter, PhD, and Timothy I. Morgenthau. Early Anticoagulation Is Associated With Reduced Mortality for Acute Pulmonary Embolism. Chest. 2010 Jun; 137 (6): 1382–1390.
5. Солдаткин Е.Ю. и др. Сравнение отдаленных последствий тромбоза глубоких вен голени и бедренно-подколенного сегмента. Новости хирургии. 2015. Т. 23. № 2. С. 176–181.
6. Stein PD et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. Am J Med. 2010; 123: 426–31.
7. Mearns ES et al. Index clinical manifestation of venous thromboembolism predicts early recurrence type and frequency: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost. 2015; 13: 1043–52.

