

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.Г. Шулешова, З.Н. Голикова
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье приводятся предварительные данные о возможности профилактики кровотечений с помощью «Контролока» (ингибитор протонной помпы - группы пантопразолов) у больных с сердечно-сосудистой патологией, получавших антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию.

Под наблюдением находились 30 больных, у которых фиксировались эрозивно-язвенные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка). Осложнений в виде кровотечений не возникло, эрозивно-язвенные изменения подвергались за указанный срок заживлению. Осложнений, которые бы заставили отказаться или изменить характер лечения, в нашем исследовании не встретилось.

Ключевые слова: профилактика кровотечений, антикоагулянтная терапия.

The article presents preliminary findings on possibilities to prevent bleedings with "Konrolok" (proton pump inhibitor – pantoprazol group) in patients with cardio-vascular pathology who have antiaggregation and/or anticoagulation therapy.

30 patients with erosive-ulcerative changes in the upper parts of their gastro-intestinal tract (esophagus, stomach, duodenum) were under observation. They had no bleedings; erosive-ulcerative changes healed. There were no any complications which could make researchers cancel or change the prescribed treatment.

Key words: bleeding prophylactics, anticoagulation therapy.

Риск развития осложнений (кровотечений), связанный с применением комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов, хорошо известен, чаще кровотечения развиваются из поврежденных участков слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка). Комбинация препаратов, как правило, включает ацетилсалициловую кислоту (АСК) в сочетании с антикоагулянтами (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и варфарин). Эта комбинация используется либо при уже развившихся тромбозах сосудов, либо для профилактики тромбозов (у больных с «коронарной» болезнью, при расстройствах ритма сердца, у больных со стентированными коронарными сосудами либо после аортокоронарного шунтирования, при остром коронарном синдроме - ОКС) [1]. Метаанализ четырех рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность лечения ОКС комбинацией нефракционированного гепарина и АСК по сравнению с одним АСК выявил увеличение частоты кровотечений на 50% в группе комбинированной терапии [2, 3]. В связи с этим при проведении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии необходимо контролировать как уровень международного нормализованного отношения МНО (он должен быть в рамках от 2 до 2,5), так и состояние верхних отделов ЖКТ и эти больные должны получать блокаторы желудочной секреции – ингибиторы протонной помпы (ИПП), выбор которых на сегодняшний день ограничен пантопразолами, так как другие ИПП блокируют действие антикоагулянтной-антиагрегантной терапии (в частности, клопидогрела), что приводит к увеличению риска неблагоприятных кардиальных исходов. Имеющиеся на этот счет рекомендации Американского колледжа кардиологов и Американского колледжа гастроэнтерологов (2010) указывают на необходимость профилактического приема ИПП только у больных с множественными факторами риска кровотечения. К этим факторам были отнесены желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) в анамнезе, пожилой возраст, сопутствующее (к

приему клопидогрела) применение варфарина, стероидов, нестероидных противовоспалительных средств – НПВС (в том числе и аспирин), инфекция *Helicobacter pylori* (НР-инфекция).

Список факторов риска опирается на существующие контролируемые клинические исследования и, по видимому, может быть расширен и уточнен. Наличие эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ также может быть фактором риска кровотечений у таких пациентов.

Представленные данные дали основания к проведению настоящего исследования, целью которого явилась оценка эффективности, переносимости, безопасности препарата «Контролок» (пантопразол) в дозе 40 мг в сутки в течение 3 мес для профилактики кровотечений у больных с заболеваниями сердца и сосудов, получавших антитромбоцитарные и/или антикоагулянтные средства и имевших эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки и другие факторы риска развития кровотечений.

Задачами исследования были:

1. Определение частоты заживления эрозивно-язвенных повреждений через 1 и 3 мес перорального приема «Контролока» в суточной дозе 40 мг.
2. Изучение частоты возникновения:
 - кровотечения на фоне проводимого лечения препаратом «Контролок»;
 - неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторный инфаркт миокарда, инсульт и др.) на фоне проводимого лечения препаратом «Контролок».
3. Изучение возможных нежелательных эффектов (клинических и лабораторных) за период лечения.

Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет;
- сердечно-сосудистая патология с необходимостью длительного приема антитромбоцитарных и/или антикоагулянтных средств;

- наличие 2 и более факторов риска из следующих: ЖКК в анамнезе, пожилой возраст, сопутствующее (к приему клопидогрела) применение варфарина, стероидов, НПВС (в том числе и аспирина), Нр-инфекция, эрозивно-язвенное поражение всех отделов ЖКТ в острой фазе.

Критерии исключения:

- наличие выраженной недостаточности почек, печени;
- непереносимость пантопрозола;
- беременность или лактация.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 больных с моноили сочетанным вариантом сердечной патологии: гипертоническая болезнь имела у 17, дислипидемия – у 9, нарушение ритма сердца – у 9, ишемическая болезнь сердца – у 12, атеросклероз аорты – у 14, постинфарктный кардиосклероз – у 3, острый инфаркт миокарда – у 1 больного.

Больные получали следующие антикоагулянты и/или антиагреганты: клопидогрел – 3, кардиомагнил – 16, варфарин – 3, гепарин – 1 больной, 6 пациентам проводили комбинированную терапию: клопидогрел + кардиомагнил; варфарин + кардиомагнил.

Среднее количество факторов риска развития кровотечения у исследуемых больных составило $3,1 \pm 0,6$. Это явилось основанием для назначения превентивной терапии «Контролоком». Перед назначением данной терапии проводили эндоскопическое исследование и отбирали больных с эрозивно-язвенными изменениями в пищеводе, желудке либо двенадцатиперстной кишке.

При отсутствии противопоказаний выполняли эзофагогастродуоденоскопию в динамике через 1 и 3 мес лечения. Для лечения выявленных изменений и профилактики возможных кровотечений больным назначали «Контролок» в суточной дозе 20 мг 2 раза перорально на период 3 мес. В период исследований не допускали прием других ИПП. До и после окончания лечения проводили изучение показателей общего и биохимического (билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) анализа крови, коагулограммы.

Критерии оценки эффективности:

- 1) отличная эффективность: лечение «Контролоком» приводит к полному заживлению эрозивно-язвенных повреждений через 1 мес, при этом не вызывая осложнений/побочных реакций;
- 2) хорошая эффективность: лечение приводит к полному заживлению эрозивно-язвенных повреждений через 3 мес, при этом не вызывая осложнений/побочных реакций;
- 3) удовлетворительная эффективность: заживления эрозивно-язвенных повреждений через 3 мес не наблюдается, но кровотечение не развивается;
- 4) плохая эффективность: развитие кровотечения; наличие побочных эффектов, не позволяющих продолжать лечение «Контролоком»;

Переменными показателями эффективности терапии являются:

- 1) отсутствие кровотечений во время лечения;
- 2) частота заживления эрозивно-язвенных повреждений на фоне терапии «Контролоком» через 1 и 3 мес лечения.

Оценку безопасности проводили путем сбора сообщений о нежелательных явлениях и изменениях жизненно важных показателей (пульс и артериальное давление, частота дыхания, данные объективного обследования).

Результаты и обсуждение

К настоящему времени месячный курс лечения прошли 19 пациентов (10 мужчин, 9 женщин), отвечающих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Из них 6 больных полностью закончили 3-месячный курс терапии. Средний возраст составил $62,5 \pm 7,4$ года. Данные о проявлениях патологии сердечно-сосудистой системы у исследуемых больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Жалобы больных со стороны сердечно-сосудистой системы

Жалобы	Количество больных
Перебои в работе сердца	9
Боли за грудиной	10
Повышение АД	10
Одышка при физической нагрузке	8
Головные боли	4

Как видно из табл. 1, основными симптомами были боли за грудиной и перебои в работе сердца. Частота жалоб со стороны ЖКТ представлена в табл. 2.

Таблица 2

Жалобы больных со стороны желудочно-кишечного тракта

Жалобы	Количество больных
Боли в эпигастрии	3
Изжога	7
Тошнота	1
Дискомфорт в эпигастрии	6

Следует отметить, что интенсивность представленных жалоб была небольшой: боли и дискомфорт были слабыми, выраженная изжога наблюдалась только у 1 больного. Через 1 мес лечения все указанные жалобы были купированы.

Динамика показателей общего и биохимического анализов крови представлена в табл. 3.

Как видно из представленных данных, анализируемые показатели после месячного курса терапии не менялись, за исключением АЛТ, которая достоверно увеличилась, не выходя при этом за пределы нормальных значений.

Динамика показателей коагулограммы представлена в табл. 4.

В ходе лечения «Контролоком» показатели коагулограммы не изменялись.

При исходном эндоскопическом исследовании эрозии в желудке наблюдали у 17 больных, язвы (пилориче-

Таблица 3

Динамика показателей общего и биохимического анализов крови

Показатель	До лечения	Через 1 мес лечения
Гемоглобин, г/л	145±1,7	145±1,1
Эритроциты, • 10 ⁹ /л	4,8±0,6	4,8±0,4
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л	7,7±1,6	7,4±1,2
СОЭ, мм/ч	12,8±10,2	11,8±7,5
Билирубин, мкмоль/л	15,4±5,7	16,4±7,6
АЛТ, ЕД/л	22,6±9,4	27,2±11,5*
АСТ, ЕД/л	22,4±6,5	23,1±5,0
ЩФ, ЕД/л	154,5±34,1	155,0±33,3
ГГТ, ЕД/л	33,9±19,7	32,6±17,3

Таблица 4

Динамика показателей коагулограммы

Показатель	До лечения	Через 1 мес лечения
Протромбиновый индекс	94,1±11,9	94,5±11,9
Протромбиновое время	10,8±1,9	10,7±2,1
МНО	1,05±0,05	1,06±0,06

ского канала – 1 больной, дуоденальная – 1 больной) – у 2 пациентов, эрозивный эзофагит – у 4 больных.

При контрольном исследовании через 1 мес полное заживление всех эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ наблюдали у 18 (94,7%) пациентов. У 1 больного эрозии выходного отдела желудка зажили через 3 мес терапии.

Побочные эффекты (слабовыраженное головокружение с расстройством фокусирования зрения), возможные связанные с приемом «Контролока» (совпадение появления симптомов и начала приема препарата), отметили у 1 больной. Однако пациентка закончила полный курс лечения препаратом.

С учетом представленных выше критериев эффективности отличная эффективность отмечалась у 17 (89,5%) больных, хорошая – у 2 (10,5%).

Кровотечений, ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы, лабораторных показателей во время лечения не отмечали.

У 6 пациентов, полностью закончивших 3-месячный курс лечения, отсутствовали эрозивно-язвенные повреждения верхних отделов ЖКТ через 3 мес терапии.

Приведенные предварительные данные по использованию «Контролока» для предупреждения осложнений, связанных с терапией антиагрегантами и/или антикоагулянтами, у больных с сердечно-сосудистой патологией и нуждающихся в подобной терапии вселяют надежду в возможность ее проведения у больных с эрозивно-язвенными изменениями верхних отделов ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка). Следует отметить 2 важных аспекта использования «Контролока»:

1. «Контролок» не изменяет клиренс варфарина и не приводит к нежелательному повышению антикоагулянтного эффекта (т.е. эти препараты можно применять одновременно).

У больных, получавших клопидогрел, одновременный прием «Контролока» (из группы пантопразолов) не уменьшает (не снимает) его эффекты.

2. Введение «Контролока» в комплекс лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, получавших антиагреганты и/или антикоагулянты и имеющих эрозивно-язвенные изменения слизистой (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка), приводит к их заживлению в течение 1-3 мес.

Наши результаты подтверждают данные литературы о возможности одновременного использования антикоагулянтов и/или антиагрегантов с ИПП, выбор которых на сегодняшний день ограничивается пантопразолом (мы использовали «Контролок»), при этом не подавляются эффекты основной терапии, не возникают осложнения – кровотечения и заживают эрозивно-язвенные повреждения слизистой.

Литература

1. Bhattetal «ACC F/ACG/AHA 2008 expert Concensus Document on Reducing the gastrointestinal Risks Antiplatelet Therapy and NSAYD USE» JACC. Vol.52, №18, 2008 Blattet al 1503, October 28,2008: 1502-1517.

2. Lana S.A. et al. «Risk of upper gastrointestinal blading associated with non – aspirin cardiovascular drugs. analgesics and nousteroidal anti-inflammatory drugs». Eur. J. Gasstroenterol. Hepatol. 2003, 15, 173-178.

3. Taha A.S. et al. «Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose asperin and autithrombotic drugs a 6 year analysis and comparison with non steroidal anti-inflmmatory drugs». Aliment. Pharmacol. Ther. 2005, 22, 285-289.

4. Blume H. et al Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitotrs. Drug. Sofety. 2006, 29 (9), 769-784.