

Гастроинтестинальные осложнения у пациентов, получающих антитромботическую и антикоагулянтную терапию

М.А. Ливзан¹, Н.В. Ширинская²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗОО «Медицинский информационно-аналитический центр», Омск, Россия
mlivzan@yandex.ru

Аннотация

Гастроинтестинальные осложнения лекарственной терапии остаются актуальными в практике внутренних болезней в течение нескольких десятилетий. Если раньше в качестве основных неблагоприятных агентов чаще всего упоминались нестероидные противовоспалительные препараты, то в последние годы в связи с изменением «портрета» коморбидного пациента на первые позиции выступают антикоагулянты и антиагреганты. Это связано с увеличением продолжительности жизни, а также внедрением в повседневную практику интервенционных методов лечения пациентов. В настоящий момент антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия широко используется у лиц с кардиологической патологией. В то же время гастроинтестинальные кровотечения являются одними из самых серьезных осложнений такой терапии. В статье обобщены данные по механизмам риска развития гастроинтестинальных осложнений (кровотечений, эрозивно-язвенных изменений верхних отделов пищеварительного тракта) у лиц, принимающих антиагреганты и антикоагулянты. Приведены данные, указывающие на ряд особенностей возникновения таких изменений при приеме отдельных групп антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии. Сделан акцент о необходимости выработки клинических рекомендаций для реальной клинической практики с учетом стратификации всех рисков, как кардиальных, ишемических, так и гастроинтестинальных.

Ключевые слова: гастроинтестинальные осложнения, гастроинтестинальные кровотечения, антитромботическая терапия, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Ливзан М.А., Ширинская Н.В. Гастроинтестинальные осложнения у пациентов, получающих антитромботическую и антикоагулянтную терапию. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 71–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190531

Review

Gastrointestinal complications in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy

Maria A. Livzan¹, Natalia V. Shirinskaya²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Omsk State Medical Information-Analytical Centre, Omsk, Russia
mlivzan@yandex.ru

Abstract

Gastrointestinal complications of medicinal therapy remain relevant in practice of internal diseases within several decades. If earlier, drug, then the last years were most often mentioned as the main adverse agents. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in connection with change of a portrait of the comorbid patient on the first positions anticoagulant and antiagregant treatment. It is connected with increase in life expectancy and also introduction in daily practice of intervention methods of treatment of patients. At present moment antithrombotic and anticoagulant therapy is widely used at patients with cardiological pathology. At the same time gastrointestinal bleedings are one of the most serious complications of such therapy. In article data on mechanisms of risk of development the gastrointestinal bleedings at the persons accepting antiagregant and anticoagulants treatment are generalized. The data indicating a number of features of emergence of such changes at reception of separate groups of anticoagulant and antiagregant treatment are provided. The emphasis about need of development of clinical recommendations for real clinical practice taking into account stratification of all risks as cardiac, ischemic, and gastrointestinal is placed.

Key words: gastrointestinal complications, gastrointestinal bleeding, antithrombotic therapy, anticoagulant therapy.

For citation: Livzan M.A., Shirinskaya N.V. Gastrointestinal complications in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 71–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190531

Гастроинтестинальные кровотечения по сей день относятся к наиболее серьезным осложнениям лекарственной терапии с летальностью до 10% [1]. Безусловно, до недавнего времени в подавляющем большинстве риск был ассоциирован с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако в последние десятилетия структура причинных факторов и «портрет» самого пациента претерпели существенные изменения.

Во-первых, увеличилась продолжительность жизни, а с ней и распространенность кардиоваскулярных заболеваний и вмешательств (установка стентов, кардиостимуляторов, искусственных клапанов и пр.), требующих длительного приема антиагрегантов и антикоагулянтов. Во-вторых, на приеме врач все чаще сталкивается с коморбидными пациентами [2], имеющими общие факторы риска по развитию хронических неинфекционных заболеваний, принимающими большое число лекарственных препаратов, с необходимостью учета риска лекарственного взаимодействия препаратов как протективного действия (ингибиторы протонной помпы), так и агрессивного (НПВП, цитостатики) влияния в отношении риска гастроинтестиналь-

ных кровотечений. В-третьих, на лидирующие позиции в последние десятилетия в качестве причинных факторов, ассоциированных с гастроинтестинальными кровотечениями, стали выходить именно антиагреганты и антикоагулянты, как в сочетании с НПВП, так и изолированно [3].

При этом если для лиц, длительно принимающих НПВП, разработаны клинические рекомендации по формированию когорты группы риска с возникновением гастроинтестинальных осложнений, меры первичной и вторичной профилактики, то для лиц, принимающих антиагреганты и антикоагулянты, лишь формируются подходы к профилактическим мероприятиям. Представленная публикация подготовлена для обобщения имеющихся данных по механизмам риска развития гастроинтестинальных кровотечений у лиц, принимающих антиагреганты и/или антикоагулянты.

В настоящее время в клинической практике широко используется антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия в разной комбинации: ацетилсалициловая кислота (АСК), двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + пероральная форма ингибитора рецепторов аденозиндифос-

фата – P2Y₁₂-тромбоцитов: клопидогрел, прасугрел или тикагрелол); антагонисты витамина К; новые оральные антикоагулянты (НОАК), ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбина (дабигатран). Однако одним из главных побочных эффектов всех этих препаратов является риск возникновения кровотечений, в том числе гастроинтестинальных [4, 5].

Неблагоприятные эффекты АСК на верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) связаны как с прямым воздействием в пределах эпителиоцитов желудка, так и косвенным, прежде всего через торможение циклооксигеназы и сокращение синтеза простагландина, что ведет, в свою очередь, к уменьшению секреции бикарбонатов и эпителиальной слизи. АСК влияет и на продукцию поверхностно-активных фосфолипидов: изменение их гидрофобности ведет к снижению барьерных свойств. Другой механизм повреждающего действия при наличии микрокапиллярной раны и последующей ишемии обусловлен высвобождением свободных радикалов и, как следствие, клеточным повреждением, что может усугубиться торможением агрегации тромбоцитов и привести к гастроинтестинальному кровотечению [6–8].

Назначение АСК – стандарт антитромбоцитарной терапии в сердечно-сосудистой практике. В метаанализе, проведенном в Оксфорде с участием пациентов, получавших антитромбоцитарную терапию (данные свыше 660 тыс. пациенто-лет), было показано, что использование АСК предотвращает в абсолютных числах (для каждых 10 тыс. человек, получающих его в течение 1 года) до 5 острых инфарктов миокарда и 1 сосудистую смерть, но это стоит 3 больших кровотечений, главным образом из ЖКТ [9]. При длительном применении у 63% диагностированы эрозии, а у около 10% – язвенные изменения слизистой [10]. Шанс кровотечения при монотерапии АСК зависит от дозы. В метаанализе, проведенном К. McQuaid и соавт., показано двукратное увеличение относительного риска для гастроинтестинальных кровотечений у пациентов, получающих АСК в дозе от 75 до 325 мг, кроме этого, риск был выше у лиц старшего возраста с наличием сопутствующей патологии [11, 12].

В то же время в исследовании CURE, проведенном S. Yusuf и соавт., в котором участвовали пациенты с острым коронарным синдромом, получавшие двойную антитромбоцитарную терапию (АСК + клопидогрел), в течение 9–12 мес (для каждых 1 тыс. лечившихся пациентов), было отмечено 23 новых сердечно-сосудистых события и 10 больших кровотечений [13]. Большинство гастроинтестинальных кровотечений при двойной антитромбоцитарной терапии связывают с применением клопидогрела [14–16]. В ряде исследований предпочтение отдается прасугрелу и тикагрелолу как более безопасным с точки зрения возникновения гастроинтестинальных кровотечений [17].

A. Lanos и соавт. в исследовании «случай–контроль» с поправкой на многократные факторы риска установили, что относительный риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ равен 3,7 для АСК низкой дозы, 2,8 – для клопидогрела и 16,4 – для комбинации АСК + клопидогрел [18]. Кроме того, в испытании CURE эпизоды кровотечений при применении комбинации АСК + клопидогрел (75 мг) также были дозозависимы с АСК. Частота кровотечений составляла 4,9, 3,5 и 2,5% при дозировке АСК 300, 100–300 и менее 100 мг соответственно [13]. В исследовании PLATO оптимальное соотношение риска и пользы отмечено для комбинации тикагрелол + АСК низкой дозы в отличие от тикагрелол + АСК большей дозы (>300 мг) [15].

При назначении антикоагулянтной терапии (антагонистов витамина К и НОАК) польза от сокращения тромбозомболических осложнений превышает риск кровотечений. Механизм действия НОАК может быть как местным, так и системным. НОАК ингибируют интестинальное заживле-

ние. Кроме того, винная кислота, присутствующая в дабигатране, оказывает прямое повреждающее действие [19].

При сравнении с варфарином дабигатран и ривароксабан были связаны с увеличением риска гастроинтестинального кровотечения, однако не увеличивая кровотечения в других органах, включая внутричерепное [20]. При этом АСК и варфарин чаще вызывают эпизоды кровотечения из верхних отделов ЖКТ [21], а дабигатран в 53% в нижних отделах [22]. Это связано с неполной абсорбцией в верхних отделах и увеличивающейся биодоступностью дабигатрана в кишечнике. Повреждающий эффект может усиливаться при наличии уже существующих эрозий и/или ангиодисплазий [23]. Ривароксабан, напротив, чаще вызывает кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта (76 и 24% соответственно) [24].

Риск возникновения кровотечений при приеме эдоксабана также оказался дозозависим (60 мг ежедневно) [25]. Подобный эффект был замечен в отношении ривароксабана, однако его связывают с особенностями дозирования – однократно в сутки, что приводит к пиковым значениям, в отличие от апиксабана [26]. По сравнению с варфарином ривароксабан (в дозе 20 мг 1 раз в день ежедневно) и дабигатран (150 мг 2 раза в день) увеличивают риски желудочно-кишечного кровотечения в общей популяции, в то время как дабигатран (в дозе 110 мг 2 раза в день) – у больных старше 75 лет [22, 27–29].

Кроме того, в исследовании RE-LY было показано, что дабигатран связан с увеличением частоты кишечных кровотечений [28, 22]. Апиксабан, вероятно, не увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с варфарином [30]. Назначение эдоксабана в дозе 60 мг ежедневно приводит к большему количеству желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином, в то время как доза 30 мг является более безопасной с точки зрения кровотечения, но менее эффективной для предотвращения ишемического инсульта [31].

В исследованиях по двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме (CURE, PLATO, TRITON) частота гастроинтестинальных осложнений в виде кровотечений составляла от 1 до 2,5% [13–15], в исследованиях по применению НОАК при фибрилляции предсердий (RE-LY, ROCET-AF, ARISTOTLE) – от 1 до 3% [22, 27, 28, 30]. При этом у 40% пациентов, принимающих антикоагулянты, выявляются геморрагические и/или эрозивные изменения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [25, 26]. В ряде исследований отмечены негативное влияние и поражение слизистой пищевода при употреблении антикоагулянтов, в частности дабигатрана, что связано прежде всего с его фармакокинетикой [27, 28]. Подобные данные получены и отечественными исследователями [29–31].

Необходимо отметить, что в упомянутых исследованиях CURE, PLATO, TRITON, RE-LY, ROCET-AF, ARISTOTLE изначально были исключены пациенты с высоким риском кровотечения. То есть риск гастроинтестинальных осложнений был недооценен. При этом препараты антитромбоцитарной терапии способствуют возникновению эрозивно-язвенных дефектов слизистой, в то время как антикоагулянты вызывают кровотечение из уже существующих повреждений слизистой.

Кроме этого, факторами риска для возникновения гастроинтестинальных кровотечений при применении антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии является наличие сопутствующей патологии – пожилой возраст, нарушение функции почек, наличие эпизодов кровотечения в анамнезе, а также предшествовавшая антитромботическая терапия.

Для определения всех этих рисков в реальной клинической практике при проведении двойной/тройной антиагрегатной терапии, а также монотерапии в виде длительной терапии антикоагулянтами предложено несколько

оценочных шкал: CHA2DS2-VASc, ABC, HAS-BLED, – позволяющих оценить ишемический и геморрагический риски [32, 33]. Все это обуславливает важность дальнейшего изучения проблем гастроинтестинальных осложнений у лиц, получающих антиагреганты и антикоагулянты для уточнения стратификации рисков и выработки рекомендаций для клинической практики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Klein A, Gralnek IM. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 154–62.
- Щербо А.П., Ширинская Н.В. Проблемы индикативного сопровождения пациентов с коморбидностью. *Клин. геронтология*. 2017; 23 (5–6): 64–8. [Shcherbo A.P., Shirinskaya N.V. Problemy indikativnogo soprovozhdeniia patsientov s komorbidnost'iu. *Klin. gerontologiya*. 2017; 23 (5–6): 64–8 (in Russian).]
- Ливзан М.А., Костенко М.Б. Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии. *Лечащий врач*. 2010; 7 (20). [Livzan M.A., Kostenko M.B. Iazvennaya bolezni': sovremennye podkhody k diagnostike i terapii. *Lechashchii vrach*. 2010; 7 (20) (in Russian).]
- You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S–575S.
- Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Exp Opin Drug Saf* 2017; 16 (6): 673–85.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–99.
- Lichtenberger LM, Richards JE, Hills BA. Effect of 16,16-dimethyl prostaglandin E2 on the surface hydrophobicity of aspirin-treated canine gastric mucosa. *Gastroenterology* 1985; 88: 308–14.
- Scheiman JM. NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 279–98.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795–801.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624–38.
- Li L, Geraghty OC, Mehta Z et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet* 2017; 390 (10093): 490–9.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
- De Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J* 2011; 32: 2919–21.
- Xu W-W, Hu S-J, Wu T. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Zhejiang University-Science B* 2017; 18 (7): 567–76.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731–8.
- Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110: 205–12.
- Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 227–39.
- Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc* 2012; 45: 138–44.
- 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; 123: 2363–72.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386–99.
- Piccini JP, Garg J, Patel MR et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1873–80.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38 (12): 860–8.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1662–71.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Goudevenos J, Pipilis A, Vardas P. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: will the benefit outweigh the cost? *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 137–41.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
- Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr Pharm Des* 2015; 21 (35): 5049–55.
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (11): 1954–63.
- Izumikawa K, Inaba T, Mizukawa S et al. Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2014; 111 (6): 1096–104.
- Scheppach W, Meesmann M. Exfoliative esophagitis while taking dabigatran. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140 (7): 515–8.
- Карпов Ю.А. Исследование безопасности и эффективности апиксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике в России. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2018; 4 (4): 3–12. [Karpov Yu.A. Issledovanie bezopasnosti i effektivnosti apiksabana u patsientov s neklapannoi fibrillatsiei predserdii v real'noi klinicheskoi praktike v Rossii. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2018; 4 (4): 3–12 (in Russian).]
- Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б. и др. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня В-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиолог. вестн*. 2018; 13 (2): 39–47. [Komarov A.L., Novikova E.S., Dobrovolskii A.B. i dr. Prognosticheskoe znachenie otsenki po shkale DAPT i urovnia V-dimera u bol'nykh, podvergaemykh planovym chreskoznyim koronarnym vmeshatel'stvam. *Kardiolog. vestn*. 2018; 13 (2): 39–47 (in Russian).]
- Мороз Е.В., Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (3): 15–26. [Moroz E.V., Artemkin E.N., Kriukov E.V., Chernetsov V.A. Oslozheniia so storony zheludochno-kishechnogo trakta pri antitromboticheskoi terapii. *Obshchaia reanimatologiya*. 2018; 14 (3): 15–26 (in Russian).]
- Lip GY, Andreotti F, Fauchier L et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 997–1011.
- Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 55 (1): 4–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Ширинская Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по вопросам медицинской статистики БУЗОО ММАЦ. E-mail: shirinskaya@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8295-5203>

Maria A. Livzan – D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Natalia V. Shirinskaya – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical Information-Analytical Centre. E-mail: shirinskaya@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8295-5203>

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019