КАК СНИЗИТЬ РИСК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ?

Баранова Е. И.^{1,2}, Филатова А. Г.¹, Ионин В. А.¹

Фибрилляция предсердий (ФП) — значимый фактор риска развития инсульта и системных эмболий. Для предупреждения этих осложнений большинству пациентов с ФП показана терапия антикоагулянтами, которые снижают риск кардиоэмболических инсультов, но повышают риск кровотечений, наиболее частые из которых — желудочно-кишечные (ЖК).

Цель. Определить частоту патологических изменений пищевода, желудка и 12-перстной кишки, предрасполагающих к развитию ЖК кровотечений, у больных с ФП и высоким риском инсульта и абсолютными показаниями для терапии антикоагулянтами.

Материал и методы. Проведен анализ историй болезней пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику университета в 2016 году, среди которых 263 — с неклапанной ФП. Из 222 больных с ФП и высоким риском инсульта, которым показана терапия антикоагулянтами, скрининговая фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) выполнена 103 пациентам.

Результаты. ФЭГДС, выполненная 103 пациентам с неклапанной ФП и высоким риском инсульта у 45,6% больных выявила заболевания, предрасполагающие к развитию ЖК кровотечений, в том числе рак пищевода — 1 (2,1%), язва желудка — 4 (8,5%), язва 12-перстной кишки — 2 (4,3%), эрозивный эзофагит на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — 5 (10,6%), варикозное расширение вен пищевода — 4 (8,5%), эрозивный гастрит — 31 (66,0%), эрозивный дуоденит — 3 (6,4%). Сочетанная патология обнаружена у 10 пациентов (21,3%).

Заключение. Пациентам с неклапанной ФП и высоким риском инсульта до начала терапии антикоагулянтами целесообразно выполнять ФЭГДС для своевременного выявления патологии пищевода, желудка и 12-перстной кишки, предрасполагающей к развитию ЖК кровотечений.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 124–132
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-124-132>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, риск желудочно-кишечных кровотечений, фиброэзофагогастродуоденоскопия.

¹ФГБОУ высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова" Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Баранова Е. И.* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии Филатова А. Г. — студентка 4 курса лечебного факультета, Ионин В. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 baranova.grant2015@yandex.ru

АВК — антагонисты витамина К, ЖК — желудочно-кишечные, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НОАК — оральные антикоагулянты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФП — фибрилляция предсердий, ФЭГДС — фиброэзофагогастродуоденоскопия.

Рукопись получена 21.09.2017
 Рецензия получена 22.09.2017
 Принята к публикации 25.09.2017

HOW TO REDUCE GASTROINTESTINAL BLEEDING RISK ON ANTICOAGULATION THERAPY IN NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION?

Baranova E. I.^{1,2}, Filatova A. G.¹, Ionin V. A.¹

Atrial fibrillation (AF) is a significant risk factor for stroke and systemic embolism. For prevention of these complications, most AF patients are indicated to take anticoagulants, that reduce the risk cardioembolic strokes, but increase the risk of bleedings, and the most prevalent are gastrointestinal (GIB).

Aim. To assess the rate of pathological changes in esophagus, stomach and duodenum, predisposing for GIB, in AF patient with higher risk of stroke and absolute indications for anticoagulation therapy.

Material and methods. The analysis done, of case histories of hospitalized patients in the therapeutical university clinics, in the year 2016; of those — 263 with non-valvular AF. Among 222 patients with AF and higher risk of stroke, who had indications for anticoagulants, 103 underwent screening fibroesophagogastro-duodenoscopy (FEGDS).

Results. The FEGDS, performed in 103 patients with non-valvular AF and high risk of stroke, in 45,6% revealed diseases predisposing to GIB, including esophageal cancer — 1 (2,1%), gastric ulcer — 4 (8,5%), duodenal ulcer — 2 (4,3%), erosive esophagitis and reflux disease — 5 (10,6%), varicose veins of esophagus — 4

(8,5%), erosive gastritis — 31 (66,0%) and erosive duodenitis — 3 (6,4%). Combination of diseases was found in 10 (21,3%) patients.

Conclusion. Patients with non-valvular AF and high stroke risk, before starting therapy with anticoagulants, it is aimworthy to perform FEGDS for on-time screening for esophageal, gastric, duodenal pathologies predisposing to GIB.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 124–132
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-124-132>

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, gastrointestinal bleeding risk, fibroesophagogastroduodenoscopy.

¹I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg;
²Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся устойчивое нарушение ритма сердца, диагностируемое ежегодно у 120–215 тысяч новых пациентов. ФП нередко приводит к серьезным

осложнениям (инсульт, системные тромбоэмболии, сердечная недостаточность) и является независимым фактором риска утраты трудоспособности и смертности [1, 2]. В соответствии с Европейскими рекомен-

ВАШ ВЫБОР — ЕГО БУДУЩЕЕ!

ПРАДАКСА® — широко изученный профиль безопасности¹⁻¹⁰

ПРАДАКСА® 150 мг х2 — единственный НОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий^{9-13*}

* — неклапанная фибрилляция предсердий.
НОАК — новые оральные антикоагулянты

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Прадакса®)¹¹. Регистрационный номер: ЛОР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг), ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,43 мг, 126,63 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезиклата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбозов и у пациентов после ортопедических операций, профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий, лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; почечная степень почечной недостаточности (Кл. менее 30 мл/мин); активное или недавнее кровотечение; геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; повреждение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего хирургического ЖКТ; наличие эрозивных заболеваний с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция; недавнее внутримозговое кровоизлияние; наличие или подозрение на доброкачественные или злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта; врожденные артериовенозные дефекты; сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кеторолака для системного применения; циклофосфид, итраконазол, тиролизин и дрондонар; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания: при применении капсул из блистера опорожните один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии perforации. Выньте капсулу из блистера, отделив фольгу, не выдавливайте капсулу через фольгу. Побочные действия: Побочные эффекты, выявленные при применении препарата, с целью профилактики ИТ после ортопедических операций, для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий, для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, запор, головная боль, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Порочность всех побочных эффектов проявляется в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, сопровождается риском кровотечения. В случае кровотечения, характеризующегося повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечения различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применять не следует. Порошкового есть данные о ложном завышенном уровне МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или эноксигенового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий применение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Помогая инфекции представлено в инструкции по медицинскому применению.

000 «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон: (495) 5445044. Факс: (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: 000 «Берингер Ингельхайм», Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: PV_Local_Russia@boehringer-ingelheim.com

Литература: 1. Graham D et al. Circulation 2015; 131: 157-164. 2. Villness T et al. Thrombosis Haemostasis, 2015; 114: 1290-1298. 3. Seeger J et al. Thrombosis Haemostasis, 2015; 114: 1277-1289. 4. Larsen T et al. JACC 2013; 61: 2254-2273. 5. Larsen T et al. The American Journal of Medicine, 2014; 127: 329-336. 6. Lauenburger JC et al. J Am Heart Assoc 2015; 7. Gerd-Rasmussen et al. Pharmacoeconomics Drug Saf 2016; do:10.1002/pds.4034. 8. Graham DJ, et al. JAMA Intern Med 2016; 176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954. 9. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151. 10. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010; 363:1875-1886. 11. Granger CS et al. N Engl J Med 2011; 365:961-972. 12. Patel M et al. N Engl J Med 2011; 365:883-91. 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®. РХ: 75мг/110 мг — ЛОР-007065/09; 150 мг — ЛП-000872. 13. Прадакса, European SmPC, доступно по ссылке: http://www.eta.vigora.eu/docs/en_GB/document_library/SPAR...Product_information/human/003629/W050041069.pdf от 09 августа 2017

дациями по ведению пациентов с неклапанной ФП для предупреждения инсульта и системных эмболий большинству пациентов с данной аритмией (мужчинам с числом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 ; женщинам с числом баллов ≥ 3), несомненно, показана терапия антикоагулянтами — не-антагонистами витамина К оральными антикоагулянтами (НОАК) либо антагонистами витамина К (АВК) [2]. При сопоставлении с варфарином НОАК характеризуются более предсказуемым антикоагулянтным эффектом, быстрым началом и окончанием действия, фиксированными дозами препаратов, меньшей частотой взаимодействий между НОАК, пищевыми продуктами и другими лекарствами, а также предсказуемой фармакодинамикой, что позволяет не проводить регулярное мониторирование терапевтической эффективности. НОАК имеют не меньшую эффективность по предупреждению инсульта и системных эмболий в сравнении с варфарином, а терапия дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки и апиксабаном сопровождается меньшим риском этих осложнений ФП, чем лечение варфарином. Безопасность терапии НОАК не уступает варфарину, число геморрагических инсультов на фоне лечения НОАК ниже, чем при использовании варфарина. Как показал анализ базы данных исследования RE-LY, назначение дабигатрана в соответствии с Европейской инструкцией и сравнение эффективности и безопасности этого препарата с варфарином показало, что частота больших кровотечений и угрожающих жизни кровотечений на фоне применения дабигатрана была ниже, чем на фоне лечения варфарином [3]. В рандомизированных клинических исследованиях на фоне лечения апиксабаном частота кровотечений была ниже, чем при терапии варфарином, а на фоне лечения ривароксабаном частота больших кровотечений сопоставима с эффектом варфарина [2].

Вместе с тем, данные рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне лечения НОАК несколько выше, чем при лечении варфарином, особенно, у пациентов высокого риска [2]. Для оценки риска кровотечений у больных ФП предложено использовать различные шкалы, из которых наибольшее распространение получила шкала HAS-BLED: при наличии 3 и более баллов по этой шкале риск кровотечений считается высоким. Однако, констатация высокого риска геморрагии не является основанием для не назначения терапии антикоагулянтами, предупреждающими инсульт и системные эмболии, а служит поводом для коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений (АДс >160 мм рт.ст., применение антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов, употребление 8 и более доз алкоголя в неделю). Кроме того, следует выявлять и по воз-

можности корректировать другие потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений, к которым относятся: анемия, тромбоцитопения, сниженная функция почек и нарушенная функция печени. В реальной клинической практике желудочно-кишечные (ЖК) кровотечения относятся к числу наиболее часто встречающихся кровотечений на фоне терапии АВК и НОАК у больных с ФП [4]. Большие ЖК кровотечения представляют серьезное осложнение антикоагулянтной терапии и встречаются с частотой примерно 1-4% в год, из которых 10% заканчиваются летальным исходом [5]. Среди пациентов, у которых развивается острое ЖК кровотечение из верхних отделов ЖКТ, до 15% больных принимают антикоагулянты, а при кровотечении из нижнего сегмента ЖКТ таких пациентов до 32% [6, 7]. Чаше всего ЖК кровотечения развиваются в первые месяцы после начала терапии антикоагулянтами, что может свидетельствовать о наличии предшествующей патологии, которая проявляется на фоне терапии препаратами, влияющими на гемостаз.

Цель исследования: определить частоту патологических изменений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, которые могут осложняться ЖК кровотечениями, у больных с неклапанной формой ФП и высоким риском инсульта при наличии показаний к терапии антикоагулянтами.

Материал и методы

Проведен анализ 1682 историй болезней пациентов, госпитализированных в 2016 году в отделения кардиологии и терапии клиники терапии факультетской “Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова” Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2016г в клинику госпитализировано 263 больных с неклапанной формой ФП. У этих пациентов проведен анализ риска развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc и риск развития кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами по шкале HAS-BLED.

Ста трём пациентам с наличием абсолютных показаний для назначения терапии антикоагулянтами выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) по стандартному протоколу для выявления патологии пищевода, желудка и 12-перстной кишки, которая может потенциально осложниться развитием ЖК кровотечения. ФЭГДС была выполнена не всем пациентам, так как это исследование не входит в стандарт обследования больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе пациентов с ФП.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программного обеспечения StatPlus (macOS). Статистический анализ проводился с применением параметрического критерия, группы

Таблица 1

Характеристика пациентов с неклапанной ФП

Показатель	n (%)
Число пациентов с неклапанной ФП	263
Женщины/мужчины	146 (55%) / 117(45%)
Возраст больных (среднее)	68,9±0,7 лет
Число баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (среднее)	4,0±0,1
Число больных с количеством баллов ≥2 (м) и ≥3 (ж) по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	222 (84%)
Число больных с количеством баллов ≥1 (м) и ≥2 (ж) по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	28 (11%)
Число больных с 0 баллов или 1 баллом у женщин по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	13 (5%)
ХСН	78 (30%)
АГ	247 (94%)
Возраст ≥75 лет	95 (36%)
Возраст 65-74 года	79 (30%)
Возраст менее 65 лет	89 (34%)
Сахарный диабет	74 (28%)
Инсульт в анамнезе	32 (12%)
Заболевания, обусловленные атеросклерозом (ИБС, атеросклероз периферических артерий)	129 (49%)
Число баллов по шкале HAS-BLED (среднее)	2,21±0,06
АД >160 мм рт.ст.	225 (85%)
Нарушение функции почек (хронический диализ, трансплантация почки, креатинин крови ≥200 мкмоль/л)	6 (2%)
Нарушение функции печени (хроническое заболевание печени, например, цирроз и/или уровень билирубина >2 верхних границ нормы и/или уровень АСТ/АЛТ >3 верхних границ нормы)	9 (3%)
Инсульт в анамнезе (геморрагический)	1 (0,4%)
Кровотечение в анамнезе, которое потребовало госпитализации и/или гемотрансфузии и/или снижение гемоглобина ≥2 г/л	6 (2%)
Лабильное МНО у пациентов, получающих варфарин (в целевом диапазоне менее 60% определений)	29 (43%)
Возраст >65 лет	174 (66%)
Применение НПВС и/или ГКС	5 (2%)
Применение антиагрегантов (совместно с антикоагулянтами)	15 (6%)
Злоупотребление алкоголем ≥8 доз в неделю	7 (3%)
Анемия	58 (22%)
Патология, предрасполагающая к кровотечению (геморрой, язвенная болезнь, эрозивный гастрит в анамнезе)	70 (27%)

сравнения анализировались методом χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство больных с ФП, госпитализированных в терапевтическую клинику университета, имели неклапанную форму аритмии — 263 пациента, в том числе 146 (55%) женщин и 117 (45%) мужчин. Характеристика пациентов с неклапанной ФП представлена в таблице 1.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению больных с фибрилляцией предсердий (2016) предупреждение инсульта — одно из приоритетных направлений лечения пациентов с этой аритмией. Риск инсульта и системных эмболий принято оценивать по шкале CHA₂DS₂-VASc. При наличии 2 и более баллов (для мужчин) или 3 и более баллов (у женщин) по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных с неклапанной ФП имелись несомненные показания для терапии антикоагулянтами, таких пациентов в нашем исследовании было 222 (84,4%), в том числе

132 женщины и 90 мужчин. При наличии 1 и более баллов (у мужчин) или 2 баллов (у женщин) по шкале CHA₂DS₂-VASc терапия антикоагулянтами обсуждалась — таких больных в нашем исследовании было 28 (10,7%), в том числе 11 женщин и 17 мужчин. Не имели факторов риска инсульта, то есть, имели 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc или 1 балл (обусловлен женским полом) лишь 13 пациентов с ФП (4,9%).

Наиболее часто встречающимися факторами риска инсульта и системных эмболий в обследуемой группе пациентов были артериальная гипертензия — у 247 (94%) больных и возраст 75 лет и старше — у 184 (70%). Реже наблюдались другие факторы риска инсульта: возраст 65-74 года, заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, инсульт в анамнезе. Среднее значение суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных с неклапанной ФП было равно 4,0±0,1, а у больных с наличием несомненных показаний для антикоагулянтной терапии — 4,6±0,2 баллов. Следовательно, большинству пациентов

Таблица 2

**Патология пищевода, желудка и 12-перстной кишки, выявленная при ФЭГДС
и характеристика пациентов с ФП, у которых выявлена и не выявлена патология ЖКТ**

Показатель	Патология при ФГДС (n=47)	Без патологии при ФГДС (n= 56)	Достоверность различий (p)
Рак пищевода	1 (2,1%)	-	-
Варикозное расширение вен пищевода	4 (8,5%)	-	-
ГЭРБ, эрозивный эзофагит	5 (10,6%)	-	-
Язва желудка	4 (8,5%)	-	-
Язва 12-перстной кишки	2 (4,3%)	-	-
Эрозивный гастрит	31 (66,0%)	-	-
Эрозивный дуоденит	3 (6,4%)	-	-
Сочетанная ЖК патология	10 (21,3%)	-	-
Возраст	71,2±1,2	72,8±1,3	0,429
Число баллов по шкале HAS-BLED (среднее)	3,1±0,1	2,3±0,1	0,0001
АД >160 мм рт.ст.	45 (95,7%)	50 (89,3%)	0,107
Нарушение функции почек	2 (4,3%)	0 (0%)	0,399
Нарушение функции печени	3 (6,4%)	1 (1,8%)	0,489
Инсульт в анамнезе	1 (2,1%)	0 (0%)	0,876
Кровотечение в анамнезе	2 (4,3%)	1 (1,8%)	0,877
Лабильное МНО	4 (50,0%)	10 (55,5%)	0,795
Возраст >65 лет	37 (78,7%)	46 (82,1%)	0,852
НПВС и/или ГКС	1 (2,1%)	1 (1,8%)	0,9
Злоупотребление алкоголем (≥8 доз в неделю)	1 (2,1%)	2 (3,6%)	0,664
Анемия	16 (34,0%)	16 (28,6%)	0,701
Антиагреганты, в том числе двойная антиагрегантная терапия	9 (19,1%)	19 (33,9%)	0,145
Варфарин	8 (17,0%)	18 (32,1%)	0,125
НОАК	8 (17,0%)	11 (19,6%)	0,939
Дабигатран	4 (8,5%)	2 (3,6%)	0,519
Ривароксабан	4 (8,5%)	6 (10,6%)	0,966
Апиксабан	0 (0%)	3 (5,4%)	0,307
Жалобы, характерные для патологии пищевода, желудка и 12-перстной кишки	3 (6,4%)	7 (12,5%)	0,477

антикоагулянты были показаны, риск инсульта у них был высокий.

Риск кровотечения оценивали по шкале HAS-BLED, также принимали во внимание и другие факторы риска кровотечений (анемия, тромбоцитопения, и др.). У 102 (46,0%) из 222 пациентов, имевших абсолютные показания к антикоагулянтной терапии, число баллов по шкале HAS-BLED было 3 и более, то есть, риск кровотечений у них был высоким. Самыми частыми факторами риска кровотечений у обследованных пациентов были артериальная гипертензия — у 102 пациентов (100%), возраст старше 65 лет — у 97 (95,1%). Такие факторы, как использование антиагрегантов, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кровотечение в анамнезе, хроническая патология почек и печени встречались значительно реже. Среднее значение суммы баллов по шкале HAS-BLED у больных с неклапанной ФП составило 2,21±0,06, а у 222 пациентов с ФП, которым была показана терапия антикоагулянтами, составило 2,42±0,06 баллов.

Из 222 пациентов с ФП, имевших несомненные показания к терапии антикоагулянтами, ФЭГДС выполнена 103 пациентам (46,4%). Патология пищевода, желудка и 12-перстной кишки, предрасполагающая к кровотечениям, выявлена у 47 (45,6%) больных, а у 56 (54,4%) пациентов с ФП такая патология отсутствовала.

У 47 больных с верифицированной при ФЭГДС патологией выявлены: рак пищевода — 1 (2,1%), язва желудка — 4 (8,5%), язва 12-перстной кишки — 2 (4,3%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, осложнившаяся эрозивным эзофагитом — 5 (10,6%), варикозное расширение вен пищевода — 4 (8,5%), эрозивный гастрит — 31 (66,0%), эрозивный дуоденит — 3 (6,4%). Среди этих пациентов 10 (21,3%) имели сочетанную патологию (табл. 2).

Сравнительный анализ больных с ФП — у которых при ФЭГДС были выявлены заболевания, предрасполагающие к развитию желудочно-кишечных кровотечений, и у которых при ФЭГДС не обнаружено патологии, выявил следующее. Пациенты,

у которых выявлена патология, имели больше баллов по шкале HAS-BLED ($3,1 \pm 0,1$ и $2,3 \pm 0,1$, соответственно, $p < 0,0001$), то есть имели более высокий риск кровотечений. По другим клиническим признакам различий между группами не выявлено. Анализ проводимой антикоагулянтной терапии не выявил влияния различных антикоагулянтов на возникновение патологии пищевода, желудка и 12-перстной кишки.

Следует отметить, что частота жалоб, характерных для патологии пищевода, желудка и 12-перстной кишки, не различалась у больных с ФП, у которых была выявлена патология при ФЭГДС и у которых не было обнаружено патологических изменений при эндоскопическом исследовании. Частота жалоб была проанализирована исходно и после получения результатов гастроскопии.

Всем больным, у которых при ФЭГДС были обнаружены патологические изменения, назначена фармакотерапия соответствующих заболеваний, после чего повторно выполнена ФЭГДС и, при отсутствии изменений, назначена (или возобновлена) терапия антикоагулянтами. Всем больным с кислото-зависимыми заболеваниями пищевода, желудка и 12-перстной кишки назначены ингибиторы протонной помпы или блокаторы H_2 -рецепторов для постоянного применения. Пациентам с варикозным расширением вен пищевода и диагностированным циррозом печени антикоагулянты не назначались. Пациент с раком пищевода был госпитализирован в отделение онкологии для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Обсуждение

Большинство пациентов (84,4%) с неклапанной ФП, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения университетской клиники, имели высокий риск развития инсульта и системных эмболий и несомненные показания для назначения антикоагулянтов. В настоящее время доказано, что применение варфарина в сравнении с плацебо снижает риск инсульта на 64%, а риск смерти на 26% [8]. Новые прямые антикоагулянты, не относящиеся к АВК, характеризуются не меньшей эффективностью, чем варфарин. Следует отметить, что лишь дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день более эффективно, чем варфарин, предупреждает развитие ишемического инсульта (RE-LY). Европейские рекомендации по ведению пациентов с ФП 2016г постулируют, что при отсутствии противопоказаний всем больным с неклапанной ФП и высоким риском инсульта следует проводить терапию антикоагулянтами, отдавая предпочтение НОАК (IA) [2].

В то же время, назначая антикоагулянты на длительное время (как правило, пожизненно), следует учитывать факт, что на фоне применения этих препаратов увеличивается риск кровотечений. Мета-ана-

лиз 47 исследований показал, что на фоне применения антагонистов витамина К частота больших кровотечений составляет 2,1 (от 0,9 до 3,4) на 100 пациенто-лет в контролируемых исследованиях и 2,0 (от 0,2 до 7,6) на 100 пациенто-лет в наблюдательных исследованиях [9]. На фоне применения НОАК риск больших кровотечений, как показали рандомизированные исследования, не выше, чем на фоне использования варфарина. Назначение дабигатрана в соответствии с Европейской инструкцией, как показал анализ базы данных исследования RE-LY, сопровождалось меньшей частотой больших кровотечений, чем лечение варфарином [3].

Среди обследованных нами 222 пациентов с неклапанной ФП, имевших несомненные показания для терапии антикоагулянтами, у 46,0% отмечался высокий риск кровотечений — они имели 3 и более баллов по шкале HAS-BLED.

Вместе с тем, высокий риск кровотечений — не повод отказываться от терапии антикоагулянтами, а основание для коррекции модифицируемых факторов риска: следует контролировать артериальную гипертензию, при нестабильном МНО переходить на НОАК, исключить сочетание антикоагулянтов с антиагрегантами или назначать их сочетание только по абсолютным показаниям, свести к минимуму применение НПВП, исключить употребление алкоголя, установить причину анемии, тромбоцитопении и скорректировать их [10]. Именно воздействие на факторы риска кровотечений считается наиболее эффективным способом снижения риска кровотечений на фоне лечения антикоагулянтами.

Большинство кровотечений, возникающих на фоне лечения антикоагулянтами, — ЖК. Назначение дабигатрана в дозах 150 мг и 110 мг 2 раза в день в соответствии с Европейской инструкцией (110 мг 2 раза в день больным 80 лет и старше, принимающим верапамил, имеющим высокий риск кровотечений — ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED, остальным — 150 мг 2 раза в день), как показал анализ базы данных исследования RE-LY, сопровождалось в сравнении с варфарином сопоставимой частотой ЖК кровотечений [3]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что лечение апиксабаном также сопровождалось сопоставимой частотой ЖК кровотечений. В то же время, терапия ривароксабаном в дозе 20 мг 1 раз в день и эдоксабаном в дозе 60 мг 1 раз в день характеризовалась большим числом ЖК кровотечений, чем лечение варфарином.

Данные реальной клинической практики, в том числе результаты наблюдательных исследований, свидетельствуют о меньшей частоте ЖК кровотечений на фоне применения НОАК, чем было установлено ранее в РКИ [11]. В частности, последующий анализ клинических данных и результаты реальной клинической практики свидетельствуют о большей

безопасности дабигатрана. Мета-анализ данных 26 клинических исследований, в которых сравнивались результаты терапии дабигатраном и варфарином, показал, что частота ЖК кровотечений на фоне терапии дабигатраном и варфарином не различались [12]. К сожалению, прямые “head-to-head” сравнения НОАК в рандомизированных исследованиях в настоящее время отсутствуют и не предвидятся в ближайшем будущем. В недавно проведенном наблюдательном сравнительном “head-to-head” исследовании, в которое был включен 118891 пациент с клапанной ФП в возрасте 65 лет и старше, терапия ривароксабаном сопровождалась более высоким риском больших ЖК кровотечений в сравнении с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в день (отношений риска 1,40) [13]. В мета-анализе, проведенном Bai Y, et al., при сравнительном исследовании дабигатрана и ривароксана установлено, что ЖК кровотечения чаще возникают на фоне применения ривароксана, причем это различие было характерно как для высоких, так и для низких доз сравниваемых препаратов [14]. В проведенном нами исследовании не установлено различий в частоте применения НОАК у больных с наличием и отсутствием патологии пищевода, желудка и 12-перстной кишки (17,0% и 19,6%, соответственно). При оценке безопасности НОАК большое значение следует придавать крупным регистрам больных с ФП [15]. Именно информация, полученная в ходе анализа этих регистров, позволит получить новые данные о частоте кровотечений на фоне применения различных НОАК и сделать вывод о рациональном выборе среди этих препаратов.

Существует мнение, что терапия антикоагулянтами — своеобразный тест, который может выявлять существующий рак ЖКТ [16, 17]. Как правило, ЖК кровотечения у пациентов с ФП возникали в первые 6 месяцев после начала терапии варфарином и НОАК [17]. В субанализе исследования RE-LY было установлено, что часть (8,1%) больших ЖК кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами обусловлена существовавшими ранее злокачественными образованиями, в частности, колоректальными раками [18]. Для пациентов, получающих терапию клопидогрелом или варфарином, у которых развивалось ЖК кровотечение, шансы диагностировать рак на ранней стадии были в 6 раз выше, чем у больных, не получавших препараты, влияющие на гемостаз и агрегацию тромбоцитов [16].

Для предупреждения больших ЖК кровотечений следует тщательно оценить риск развития кровотечений перед началом терапии антикоагулянтами. В частности, целесообразно проводить скрининг злокачественных новообразований ЖКТ до начала терапии и периодически (1 раз в год) на фоне лечения с помощью неинвазивных методов — с этой целью следует выполнять клинический анализ крови для

диагностики анемии и анализ кала на скрытую кровь [18, 19]. Clemens A, et al. считают, что анализ кала на скрытую кровь следует проводить через 2-4 недели после начала терапии антикоагулянтами, что может способствовать ранней диагностике рака [17]. Раннее выявление злокачественных новообразований позволит снизить частоту осложнений и смертность этих больных.

Можно согласиться с существующим мнением, что у большинства пациентов с ЖК кровотечениями на фоне терапии антикоагулянтами ранее существовала онкологическая или другая патология, которая проявляется на фоне лечения антикоагулянтами [20]. В нашем исследовании при ФЭГДС, выполненной по стандартному протоколу 103 больным с ФП, которые получали терапию антикоагулянтами или эта терапия им была показана в связи с высоким риском инсульта или системной эмболии, лишь у 1 больного выявлен рак пищевода, но у 46 пациентов обнаружена другая патология, которая может осложняться ЖК кровотечением. Чаще всего выявлялся эрозивный гастрит (66,0%), эрозивный эзофагит на фоне ГЭРБ (10,6%), реже встречался эрозивный дуоденит (6,4%). У 8,5% пациентов была выявлена язва желудка и у 4,3% — язва 12-перстной кишки. У 8,5% диагностировано варикозное расширение вен пищевода. У 21,2% больных имелась сочетанная патология. Следует подчеркнуть, что частота жалоб, характерных для заболеваний пищевода, желудка и 12-перстной кишки у больных с выявленной при ФЭГДС патологией не отличалась от подгруппы больных без патологии. Это отсутствие различий сохранялось даже при повторном опросе пациентов после получения результатов ФЭГДС. У пациентов с выявленной при ФЭГДС патологией был выше риск кровотечений, о чем свидетельствует большее число баллов по шкале HAS-BLED, других достоверных отличий между подгруппами с выявленной при ФЭГДС патологией и без патологии не было.

Обнаруженные изменения слизистой пищевода, желудка и 12-перстной кишки имеют большое значение для тактики ведения пациентов, которым планируется антикоагулянтная терапия. По мнению Desai JC, et al., у больных пожилого возраста, принимающих НОАК, местная антикоагулянтная активность может привести к кровотечениям у пациентов с такими часто встречающимися, бессимптомными повреждениями слизистой, как эрозии [21].

Для снижения риска кровотечений у больных старше 65 лет, в том числе, у имеющих патологию пищевода, желудка или 12-перстной кишки, целесообразно антикоагулянты принимать в сочетании с гастропротекторами (ингибиторами протонной помпы или антагонистами H₂-рецепторов), что ассоциируется с 50% снижением риска ЖК кровотечений [22]. Этот протективный эффект доказан в отноше-

нии патологии верхнего сегмента ЖКТ для пациентов, у которых в анамнезе было указание на язвенную болезнь или ЖК кровотечения.

В нашем исследовании всем больным с кислото-зависимыми заболеваниями пищевода, желудка и 12-перстной кишки назначены ингибиторы протонной помпы или блокаторы H_2 -рецепторов для постоянного применения и после нормализации состояния слизистой начата/возобновлена терапия антикоагулянтами.

Особое внимание следует обратить на пациентов с анемией, особенно железодефицитной — до начала терапии антикоагулянтами следует уточнить причину этого состояния и, при возможности, устранить. В нашем исследовании анемия была обнаружена у 34,0% больных с патологией при ФЭГДС и у 28,6% пациентов без патологии. В дальнейшем эти больные были обследованы для уточнения причины анемии, у части из них выявлена анемия хронического заболевания, у части — геморрой и у нескольких пациентов рак толстой кишки и полипоз толстого кишечника.

Таким образом, следует согласиться с K-S. Cheung и W.K. Leung (2017), что для предупреждения ЖК кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами целесообразно:

- точно определить показания к антикоагулянтам и не назначать эти препараты без достаточных оснований (не назначать пациентам с 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc);
- избегать применения антикоагулянтов при наличии противопоказаний (CrCl ниже 30 мл/мин для дабигатрана и ниже 15 мл/мин для других НОАК; тяжелых нарушений функции печени с коагулопатией; тромбоцитопении менее 50×10^6 /л);
- использовать дозу НОАК с учетом функции почек и риском кровотечений;
- избегать (при отсутствии несомненных показаний) сочетанного применения антикоагулянтов с антиагрегантами, НПВП;
- пациентам с высоким риском ЖК кровотечения (3 и более баллов по шкале HAS-BLED) или ЖК

кровотечением в анамнезе — назначать гастропротекторы;

— выбирать НОАК с наиболее низким риском ЖК кровотечений [11].

Учитывая результаты данного исследования, считаем целесообразным выполнять ФЭГДС до начала терапии антикоагулянтами у больных ФП для своевременного выявления патологии пищевода, желудка и 12-перстной кишки, предрасполагающей к развитию ЖК кровотечения. В том случае, если источник кровотечения установлен и устранен хирургическим методом или консервативно, терапию антикоагулянтами у больных ФП высокого риска инсульта следует возобновить.

Несмотря на то, что ЖК кровотечения могут представлять серьезную клиническую проблему и иногда заканчиваются летальным исходом, следует учитывать тот факт, что это осложнение антикоагулянтной терапии не сопоставимо с последствиями инсульта, который могут предупредить эти препараты. Существуют доказательства того, что пациенты с фибрилляцией предсердий согласны перенести 4 и более больших ЖК кровотечений для того, чтобы избежать инсульта, приводящего к утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию, что пациенты считают “судьбой худшей, чем смерть” [23].

Заключение

1. Большинство пациентов (84,4%) с неклапанной ФП, госпитализированных в клинику университета, имели высокий риск инсульта и системных эмболий и абсолютные показания к терапии антикоагулянтами.
2. ФЭГДС выявила заболевания пищевода, желудка и 12-перстной кишки, предрасполагающие к развитию ЖК кровотечений, у 45,6% больных с неклапанной ФП, высоким риском инсульта и абсолютными показаниями для назначения антикоагулянтов.
3. До начала терапии антикоагулянтами больным с неклапанной ФП с высоким риском инсульта целесообразно проводить ФЭГДС для своевременной диагностики заболеваний, предрасполагающих к развитию ЖК кровотечений.

Литература

1. Yoshida T, Fujii T, Uchino S, Takinami M. Epidemiology, prevention, and treatment of new-onset atrial fibrillation in critically ill: a systematic review. *J. Intensive Care*. 2015; 3 (11): 1-11.
2. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2016; DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014; 111 (5): 933-42.
4. Raiman L, Antbriing H, Abu-Sitta A, Al-Rafea FN. A district general hospital experience of patients receiving apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin for anticoagulation. *Blood*. 2016; 128: 4733.
5. Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A, Douketis JD. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 419-23.
6. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Italian registry on upper gastrointestinal bleeding. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED score and prospective comparison with the Rockall score. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1284-91.
7. Strate LL, Gralnek IM. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 459-74.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
9. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace*. 2013; 15: 787-97.
10. Lip GYH, Lane DA. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation with the HAS-BLED and ORBIT scores: clinical application requires focus. *European Heart J*. 2015; 36: 3265-7.
11. Cheung K-S, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017; 23 (11): 1954-63.
12. Di Minno MND, Ambrosino P, Di Minno A, et al. The risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving dabigatran etexilate: a systemic review and meta-analysis of the literature. *Ann Med*. 2017; 49 (4): 329-42.

13. Graham D, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for non-valvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016; 176 (11): 1662-71.
14. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GYH. Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in real-world studies of stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2017; 48: 970-6.
15. Mazurek M, Lip GYH. Editorials. *Gastroenterology.* 2017; 152: 932-4.
16. Asimwe A, Li JJ, Weerakkody G, et al. Diagnoses of gastrointestinal cancers after gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel or warfarin. *Curr Drug Saf.* 2013; 8: 261-9.
17. Clemens A, Stack A, Noack H, et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding — could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Annals of medicine* 2014; DOI: 10.3109/07853890.2014.952327.
18. 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. *Clinical Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15: 682-90.
19. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012; 107: 838-47.
20. Norton SA, Armstrong CP. Lower gastrointestinal bleeding during anticoagulant therapy: a life-saving complication? *Ann R Coll Surg Engl.* 1997; 79: 38-9.
21. Desai JC, Chatterjee P, Friedman K, Aisenberg J. Incidence and clinical presentation of gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation patients taking direct oral anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* 2016; 3, suppl.: 13-21.
22. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015; 149: 586-95.
23. LaHaye S, Reggala S, Lacombe S, et al. Evaluation of patients' attitudes towards stroke prevention and bleeding risk in atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2014; 111: 456-73.