



Профилактика кровотечений у больных с сердечно-сосудистой патологией, получающих антикоагулянтную и антиагрегантную терапию

Д.м.н., проф. О.Н. МИНУШКИН, д.м.н. Л.В. МАСЛОВСКИЙ,
д.м.н. А.Г. ШУЛЕШОВА, З.Н. ГОЛИКОВА

Изучена эффективность, переносимость и безопасность перорального применения препарата Контролок для профилактики кровотечений у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, получавших антитромбоцитарные и/или антикоагулянтные средства и имеющих эрозивно-язвенные повреждения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта и другие факторы риска развития кровотечения. В результате исследования кровотечений и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторный инфаркт миокарда, инсульт и др.) на фоне проводимого лечения препаратом Контролок отмечено не было. Переносимость препарата была отличной практически у всех больных. Такие осложнения эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудочно-кишечного тракта, как кровотечения, отсутствовали у всех пациентов.

Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в ряде случаев требуется длительная или постоянная терапия антитромбоцитарными и/или антикоагулянтными препаратами, которые увеличивают выживаемость и являются неотъемлемой составляющей комплексной терапии и профилактики различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако эти препараты имеют ряд побочных эффектов. Наиболее часто встречаются эрозивно-язвенные поражения слизистой

оболочки желудка, геморрагии, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В случае сопутствующей терапии такими препаратами, как нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды, антикоагулянты, риск таких осложнений существенно возрастает. Комбинирование ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или клопидогрела с антикоагулянтами (нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами, варфарином) сопровождается значительным увели-

чением риска геморрагических осложнений, большинство которых относится к кровотечениям из верхних отделов ЖКТ [1, 2].

При ведении пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы важное значение имеет профилактика побочных эффектов со стороны ЖКТ. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются предпочтительными лекарственными средствами для лечения и профилактики желудочно-кишечных осложнений, вызванных антитромбоцитарной и/или антикоагулянтной терапией. Показано, что терапия ИПП снижает частоту развития повторных кровотечений и уровень летальности как при высоком, так и при низком риске рецидива.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что одновременное использование ИПП и антитромбоцитарных препаратов приводит к значимому снижению эффекта последних. Возможность снижения эффективности клопидогрела у больных, получавших ИПП, впервые была продемонстрирована M. Gilard и соавт. в 2008 г. [3].

В 2009 г. D.N. Juurlink и соавт. обнаружили, что у пациентов, получавших клопидогрел после острого инфаркта миокарда, со-



путствующая терапия ИПП, за исключением пантопразола, сопровождалась уменьшением положительных эффектов клопидогрела и повышенным риском повторного инфаркта [4]. Результатом появления этих данных стало проведение большого количества исследований – популяционных и клинических.

При сравнительном изучении разных ИПП было установлено, что пантопризол метаболизируется цитохромом P450 2C9, поэтому, в отличие от других ИПП, не влияет на метаболическую активность клопидогрела (N. David и соавт., 2007). Большинство ИПП метаболизируются в системе цитохрома P450 2C19 (там же происходит трансформация клопидогрела) и способны ингибировать биоактивацию клопидогрела и его превращение в активный метаболит [5, 6]. Клиническое значение обнаруженного лекарственного взаимодействия остается достаточно противоречивым. Так, наряду с приведенными выше данными о негативном влиянии ИПП на эффективность клопидогрела, к настоящему моменту существует и другая информация, не подтверждающая наличие такого эффекта.

В популяционных исследованиях, включавших 13 000 пациентов, не обнаружено взаимосвязи между приемом ИПП и риском повторного инфаркта миокарда или смерти вследствие сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ); эти результаты не зависели также от используемого ИПП: омепразол, рабепразол, эзомепразол, лансопризол или пантопризол [7, 8]. В другом исследовании частота смертельных исходов или повторных госпитализаций по поводу нефатального инфаркта миокарда в течение года наблюдения была одинаковой у пациентов, получавших и не получавших омепразол [9].

Таким образом, вопрос лекарственного взаимодействия (ИПП – клопидогрел/антикоагулянты) и оптимальной тактики ведения пациента остается нерешенным при значительном количестве па-

циентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые нуждаются в проведении профилактической терапии ИПП.

Существующие на сегодняшний день рекомендации указывают на необходимость профилактического применения ИПП только у больных с двумя и более факторами риска кровотечения. К таким факторам относятся: желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, пожилой возраст, сопутствующее (в дополнение к приему клопидогрела) применение варфарина, стероидов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в том числе аспирина, инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* (НР-инфекция) [10]. Набор факторов риска кровотечения опирается на имеющиеся данные контролируемых клинических исследований и впоследствии может быть расширен и уточнен. Наличие эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ также может быть фактором риска кровотечения у таких больных.

Данные исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска ИПП с наилучшим профилем безопасности и оценки их профилактической эффективности у больных, относящихся к группе риска. Имеющиеся в настоящее время сведения о влиянии различных ИПП на эффективность антиагрегантной/антикоагулянтной терапии недостаточны для того, чтобы отдать предпочтение какому-либо препарату. Однако, по имеющимся литературным данным, оптимальным с точки зрения безопасности ИПП является пантопризол.

Цели и задачи исследования

Целью исследования явилась оценка эффективности, переносимости и безопасности применения препарата Контролок в дозе 40 мг/сут в течение 3 месяцев для профилактики кровотечений у 30 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, получавших антитромбоцитарные и/или антикоагулянтные

Таблица 1. Заболевания сердечно-сосудистой системы у исследуемых больных

Заболевания сердечно-сосудистой системы	Количество пациентов
Гипертоническая болезнь	25 (83,3%)
Дислипидемия	11 (36,7%)
Аритмии	14 (46,7%)
Ишемическая болезнь сердца	21 (70%)
Атеросклероз аорты	24 (80%)
Постинфарктный кардиосклероз	8 (26,7%)
Острый инфаркт миокарда	2 (6,7%)

Таблица 2. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний, способная привести к развитию кровотечений у исследуемых больных

Препарат	Количество пациентов
Клопидогрел	8 (26,7%)
Кардиомагнил (АСК + магния хлорид)	25 (83,3%)
Варфарин	5 (16,7%)
Гепарин	2 (6,7%)
Комбинированная терапия: клопидогрел + Кардиомагнил; варфарин + Кардиомагнил	10 (33,3%)

препараты и имеющих два и более факторов риска развития кровотечения.

В задачи исследования входило:

1. Определить частоту заживления эрозивно-язвенных повреждений через 1 и 3 месяца перорального приема препарата Контролок в дозе 40 мг в сутки у 30 больных.
2. Изучить частоту возникновения:

- кровотечений на фоне лечения препаратом Контролок;
- неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторный инфаркт миокарда, инсульт и др.) на фоне лечения препаратом Контролок.

3. Изучить переносимость и возможные нежелательные эффекты (клинические и лабораторные) за период лечения препаратом Контролок.

В исследование включались пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения.



Таблица 3. Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы у исследуемых больных

Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы	Количество пациентов
«Перебои» в работе сердца	12 (40%)
Боли за грудиной	15 (50%)
Повышение артериального давления	13 (43,3%)
Одышка при физической нагрузке	14 (46,7%)
Головные боли	7 (23,3%)

Таблица 4. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта у исследуемых больных

Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта	Количество пациентов
Боли в эпигастрии	6 (20%)
Изжога	13 (43,3%)
Тошнота	1 (3,3%)
Дискомфорт в эпигастрии	12 (40%)

Критерии включения пациентов в исследование:

- пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет;
- сердечно-сосудистое заболевание, обуславливающее необходимость длительного приема антитромбоцитарных и/или антикоагулянтных средств;
- эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ в острой фазе;
- наличие двух и более факторов риска кровотечения (желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе; пожилой возраст; сопутствующее (в дополнение к приему клопидогрела) применение варфарина, стероидов, НПВС (в том числе аспирина), НР-инфекция).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- наличие выраженной почечной и печеночной недостаточности;
- непереносимость пантопразола;
- беременность или лактация.

Схема обследования и лечения

Контролок назначали в стандартной дозе 20 мг 2 раза в день перорально на период 3 месяца. В период исследования не допускался прием других ИПП. Прием анти-

тромбоцитарных и/или антикоагулянтных препаратов осуществлялся в соответствии с предписаниями кардиолога.

Перед назначением терапии диагноз эрозивно-язвенного поражения был верифицирован эндоскопически. Контрольные эндоскопические исследования выполняли через 1 и 3 месяца лечения. До и после окончания терапии препаратом Контролок проводили изучение общего и биохимического (билирубин, аланиновая аминотрансфераза (АЛТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (гамма-ГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ)) анализов крови, коагулограммы.

Оценка эффективности, безопасности и переносимости терапии

Эффективность лечения оценивали следующим образом:

1. Отличная эффективность: лечение препаратом Контролок приводило к полному заживлению эрозивно-язвенных повреждений через 1 месяц терапии, при этом не вызывало осложнений/побочных реакций.
 2. Хорошая эффективность: лечение препаратом Контролок приводило к полному заживлению эрозивно-язвенных повреждений через 3 месяца терапии, при этом не вызывало осложнений/побочных реакций.
 3. Удовлетворительная эффективность: заживления эрозивно-язвенных повреждений к 3-му месяцу не отмечено, но кровотечение не развивалось.
 4. Плохая эффективность: развитие кровотечения; наличие побочных эффектов, не позволяющих продолжать лечение препаратом Контролок.
- Критериями эффективности терапии являлись следующие параметры:

1. Отсутствие кровотечений во время лечения.
2. Частота заживления эрозивно-язвенных повреждений на фоне терапии препаратом Контролок через 1 и 3 месяца лечения.

Общая безопасность терапии оценивалась путем сбора сообщений о нежелательных явлениях и изменениях показателей жизнедеятельности (частота сердечных сокращений и артериальное давление, частота дыхания), оценивались данные объективного и лабораторного обследования (общего и биохимического анализа крови, коагулограммы). Показателем безопасности являлась частота нежелательных явлений, оцениваемых в процессе исследования. Нежелательным явлением считали любой нежелательный симптом или состояние, возникшие у пациента, участвующего в клиническом исследовании, при этом наличие причинно-следственной связи с исследуемым препаратом было не обязательно.

Переносимость препарата оценивали следующим образом:

1. Отличная переносимость: отсутствие побочных явлений.
2. Хорошая переносимость: развитие побочных явлений легкой степени, не требующих прекращения терапии.
3. Удовлетворительная переносимость: развитие побочных явлений средней степени, требующих уменьшения дозы препарата.
4. Плохая переносимость: развитие тяжелых побочных явлений, требующих отмены лечения.

Статистическая обработка данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований выполнялась с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0 методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

В исследование были включены 30 пациентов: 19 мужчин и 11 женщин. Средний возраст составил $62,8 \pm 7,9$ года. Заболевания сердечно-сосудистой системы в разных сочетаниях наблюдались у всех пациентов (табл. 1).

Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний, способная привести к развитию кровотечений из верхних отделов ЖКТ, представлена в таблице 2.



Таблица 5. Динамика показателей клинического и биохимического анализа крови

Показатель	До лечения (n = 30)	Через 1 месяц лечения (n = 30)	Через 3 месяца лечения (n = 30)
Гемоглобин, г%	14,3 ± 1,5	14,2 ± 1,1	14,1 ± 1,2
Эритроциты, млн/мкл	4,8 ± 0,5	4,7 ± 0,4	4,8 ± 0,4
Лейкоциты, тыс/мкл	7,7 ± 1,6	7,5 ± 1,4	7,6 ± 1,4
Тромбоциты, тыс/мкл	242,5 ± 55,1	248,3 ± 60,8	249,4 ± 64,3
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч	17,4 ± 14,5	15,7 ± 13,3	16,2 ± 13,5
Билирубин, мкмоль/л	13,2 ± 5,3	13,9 ± 6,9	13,1 ± 5,7
АЛТ, ЕД/л	25,7 ± 15,9	25,7 ± 9,1	23,7 ± 6,9
АСТ, ЕД/л	23,6 ± 7,5	23,5 ± 5,5	22,2 ± 4,6
ЩФ, ЕД/л	162,6 ± 41,1	164,4 ± 42,6	166,4 ± 51,0
Гамма-ГТ, ЕД/л	36,8 ± 24,7	37,0 ± 42,6	36,7 ± 28,7

Таблица 6. Динамика показателей коагулограммы у больных, не получавших варфарин

Показатель	До лечения (n = 25)	Через 1 месяц лечения (n = 25)	Через 3 месяца лечения (n = 25)
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	95,9 ± 13,8	95,8 ± 11,7	98,9 ± 17,4
Протромбиновое время (ПВ), сек	11,1 ± 1,7	11,2 ± 1,8	11,1 ± 1,5
Международное нормализационное отношение (МНО)	1,04 ± 0,06	1,06 ± 0,06	1,06 ± 0,09

Таблица 7. Динамика показателей коагулограммы у больных, получавших варфарин

Показатель	До лечения (n = 5)	Через 1 месяц лечения (n = 30)	Через 3 месяца лечения (n = 30)
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	91,0 ± 5,6	87,6 ± 21,7	39,6 ± 11,4
Протромбиновое время (ПВ), сек	10,6 ± 1,0	12,9 ± 6,9	26,1 ± 1,9
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,04 ± 0,04	1,3 ± 0,6	2,4 ± 0,34

Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались у всех исследуемых больных (табл. 3). Проводимая терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы была эффективной практически у всех пациентов: к 3-му месяцу

лечения симптомы были полностью (76,7%) или частично (23,3%) купированы, отрицательной динамики не наблюдали ни у одного больного. Жалобы со стороны ЖКТ у исследуемых больных были выражены слабо, наиболее часто

беспокоили изжога, дискомфорт, тяжесть в эпигастральной области (табл. 4).

Через 1 месяц лечения все клинические проявления были купированы у всех пациентов.

Динамика показателей общего и биохимического анализа крови, а также показателей коагулограммы представлена в таблицах 5–7.

Как видно из представленных данных, каких-либо изменений со стороны показателей клинического и биохимического анализа крови в ходе исследования не наблюдали.

У пациентов, не получавших терапию варфарином, показатели коагулограммы за время лечения не изменялись (табл. 6).

Пятеро больных начали получать варфарин после заживления эрозивно-язвенных повреждений, то есть после 1 месяца терапии препаратом Контролок. При этом наблюдали закономерное и достоверное снижение протромбинового индекса (ПТИ) и увеличение протромбинового времени (ПВ) и международного нормализационного отношения (МНО) (табл. 7). Результаты эндоскопического исследования до и после лечения препаратом Контролок представлены в таблице 8.

Через 1 месяц лечения препаратом Контролок наблюдали полное рубцевание язв желудка и двенадцатиперстной кишки, заживление эрозий в пищевод у всех больных; заживление эрозий желудка в 82,1% случаев. Через 3 месяца лечения полное исчезновение эрозий наблюдали в 96,7% случаев. Через 3 месяца терапии эрозивные изменения в желудке сохранялись только у 1 пациента. Через 1 месяц лечения препаратом Контролок у этого пациента была выявлена цистаденокарцинома поджелудочной железы и начата химиотерапия, что, видимо, и послужило причиной неэффективности терапии.

Побочные эффекты

Случай сохранения эрозии желудка (n = 1) после 3 месяцев лечения препаратом Контролок

гастроэнтерология



Таблица 8. Результаты эндоскопического исследования до и после лечения препаратом Контролок

Данные эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС)	До лечения (n = 30)	Через 1 месяц лечения (n = 30)	Через 3 месяца лечения (n = 30)
Эрозии желудка	28	5	1
Язвы желудка/двенадцатиперстной кишки	5	0	0
Эрозивный эзофагит	8	0	0

был отнесен к серьезным нежелательным явлениям, не связанным с приемом исследуемого препарата. Что касается других нежелательных явлений, у 1 пациентки наблюдалось слабо выраженное головокружение с нарушением фокусировки зрения, совпавшее по времени с началом приема препарата, легкой степени тяжести, не потребовавшее уменьшения дозы или отмены препарата и проведения сопутствующей терапии. Связь с исследуемым препаратом расценена как вероятная. К концу 3-го месяца терапии данное расстройство прошло самостоятель-

кишечного тракта, как кровотечения, отсутствовали у всех пациентов.

Заключение

Основной предпосылкой для проведения настоящего исследования явилась информация о том, что использование всех ИПП, за исключением пантопразола, может приводить к увеличению риска повторного инфаркта миокарда на 40% у пациентов, получающих клопидогрел в первые 90 дней после первичной госпитализации [4]. Это явилось обоснованием для определения сроков проведения настоящего исследования. В ряде клинических испытаний было показано, что прием пантопразола не влияет на эффективность клопидогрела [11]. Более того, было продемонстрировано, что по сравнению с другими ИПП пантопразол обладает минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий, в сравнительных исследованиях клинически значимые взаимодействия с другими препаратами отмечены не были [12, 13]. Пантопразол может использоваться совместно с НПВС, такими как диклофенак, пироксикам, напроксен, без риска нежелательного влияния на их метаболизм [14]. При использовании совместно с диазепамом пантопразол обеспечивал более высокий уровень безопасности, чем эзомепразол [15]. По другим данным, пантопразол является препаратом выбора среди ИПП для лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии сопутствующей патологии и у лиц пожилого возраста [12, 16, 17]. Тактика ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловливающими необходи-

мость в регулярном приеме антиагрегантов и/или антикоагулянтов, а именно целесообразность профилактического использования ИПП, определяется наличием у них факторов риска кровотечения [10]. У пациентов, включенных в настоящее исследование, было выявлено в среднем по 3 фактора риска, и это обстоятельство делает оправданным профилактическое назначение препарата Контролок. Результаты исследования показали, что частота заживления эрозивно-язвенных повреждений через 1 и 3 месяца перорального приема препарата Контролок в дозе 40 мг в сутки составила 82,1% и 96,4% соответственно. Отличная и хорошая эффективность отмечена у 96,7% больных. Кровотечений, как и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторный инфаркт миокарда, инсульт и др.), на фоне проводимого лечения препаратом Контролок отмечено не было. Переносимость препарата была отличной практически у всех больных. Нежелательный эффект в виде головокружения в период лечения наблюдали у 1 пациентки (3,3%). Это явление было легким, не требовавшим отмены проводимой терапии, и разрешилось еще на фоне приема препарата Контролок. На основании данных, полученных в ходе проведенного исследования, можно сделать следующие выводы:

1. Препарат Контролок не приводит к нежелательному усилению антикоагулянтного эффекта варфарина (то есть эти препараты могут применяться одновременно).
2. У больных, получавших клопидогрел, одновременный прием препарата Контролок не уменьшает эффективность клопидогрела.
3. Введение Контролока в комплекс лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих 2 и более факторов риска кровотечения и эрозивно-язвенные изменения слизистой (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка), приводит к заживлению эрозивно-язвенных изменений слизистой в течение 1–3 месяцев и предупреждает осложнения антикоагулянтной терапии (кровотечения). ☺

Введение Контролока в комплекс лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих 2 и более факторов риска кровотечения и эрозивно-язвенные изменения слизистой, приводит к заживлению эрозивно-язвенных изменений слизистой в течение 1–3 месяцев и предупреждает осложнения антикоагулянтной терапии.

но; исход: выздоровление без последствий.

Эффективность проводимой терапии оценивалась согласно описанным выше критериям и была:

- отличной – у 24 (80%) больных;
- хорошей – у 5 (16,7%) больных;
- удовлетворительной – у 1 (3,3%) больного.

Переносимость была отличной у 29 (96,7%) больных, хорошей – у 1 (3,3%) больного. Такие осложнения эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудочно-

Литература
→ С. 76