

Желудочно-кишечные кровотечения при приеме ПОАК: риски, профилактика, ведение и качество жизни

Обзор

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) – золотой стандарт профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) ^{1,2}. Несмотря на множественные сообщения о благоприятном профиле безопасности ПОАК, в некоторых исследованиях было показано, что у пациентов с высоким риском могут регистрироваться желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), на фоне антикоагулянтной терапии ^{3,4}. В последние годы все больше внимания уделяется качеству жизни (КЖ) пациентов в течение продолжительной терапии ПОАК. Предлагаем вам обзор имеющейся информации по особенностям ведения пациентов, принимающим антикоагулянты и подверженных риску ЖКК, подготовленный Zappulla P et al. (2021) ⁵

Основные выводы⁵

- Ривароксабан и дабигатран (особенно в дозе 150 мг 2 раза/сут), вероятно, связаны с повышенным риском ЖКК.
- Риск ЖКК также был повышен при применении эдоксабана.
- Прием апиксабана **не увеличивал риск ЖКК** по сравнению с варфарином.

Риск ЖКК при приеме ПОАК⁵

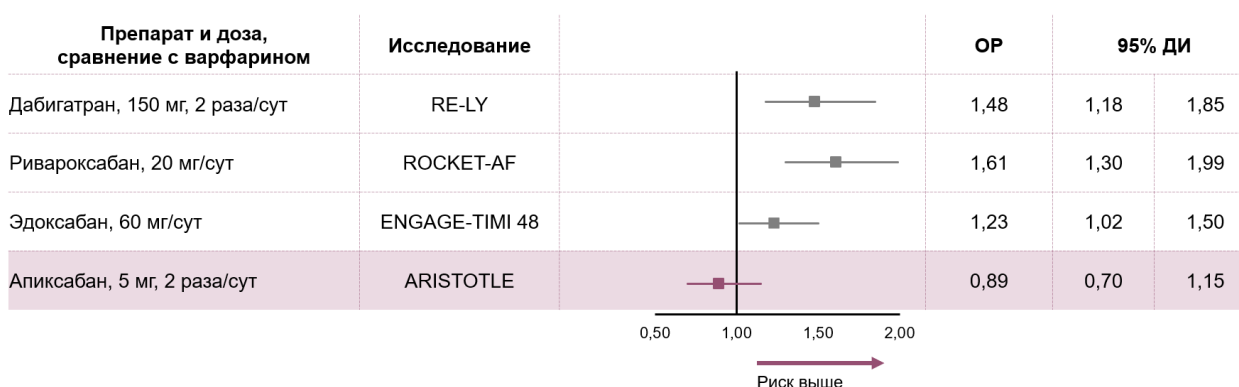
Антикоагулянтный эффект ПОАК достигается за счет блокады ферментов – факторов свертывания крови (Рисунок 1). Эффективность и безопасность ПОАК была хорошо изучена в клинических исследованиях. В том числе, в клинических исследованиях изучалась частота ЖКК при приеме ПОАК (Рисунок 2).

В исследовании RE-LY было показано, что дабигатран в дозах 110 и 150 мг 2 раза/сут более эффективен по сравнению с варфарином ⁶, однако риск ЖКК при применении дабигатрана в дозе 150 мг был **выше почти в 1.5 раза**. В исследовании ROCKET-AF ривароксабан показал сопоставимую эффективность по сравнению с варфарином, однако риск ЖКК при приеме ривароксабана был **выше на 61%** по сравнению с таковым у варфарина ⁷. В ENGAGE AF-TIMI 48 была продемонстрирована эффективность эдоксабана, а также выявлено повышение риска ЖКК **на 23%** при приеме препарата в дозе 60 мг/сут ⁸. Напротив, исследование ARISTOTLE показало, что апиксабан в дозе 5 мг 2 раза/сут **не увеличивал риск ЖКК** по сравнению с варфарином ⁹.

Рисунок 1. Характеристики ПОАК

Характеристика	Дабигатран	Ривароксабан	Эдоксабан	Апиксабан
Механизм действия	Антитромбин	Антифактор Ха	Антифактор Ха	Антифактор Ха
Биодоступность	3-7%	66% без еды 80-100% с едой	62%	50%
Tmax, час	1.5	2.5	1-5	3
T ^{1/2} , час	12-17	5-9 (у молодых) 11-13 (у пожилых)	10-14	12
Доза	2 раза/сут	1 раз/сут	1 раз/сут	2 раз/сут
Внепочечный клиренс (%)/ почечный (%) от всосавшейся дозы	20/80	65/35	50/50	73/27
Метаболизм в печени: CYP3A4	Нет	18%	<4%	25%
Абсорбция с едой	Нет эффекта	+35%	6-22%	Нет эффекта

Рисунок 2. Риск ЖКК в больших рандомизированных клинических исследованиях



Данные наблюдательных исследований⁵

Риск ЖКК сравнивался в нескольких наблюдательных исследованиях, в том числе с учетом режима дозирования ПОАК. Несмотря на отмечающийся в целом недостаток таких сравнительных исследований, можно заключить, что влияние ПОАК на риск ЖКК различно. Исследования указывают на повышенный риск ЖКК при приеме ривароксабана и дабигатрана. Кроме того, для ПОАК также была показана внутрипросветная антикоагулянтная активность как результат неполной абсорбции в кишечнике. Аналогичная картина не наблюдается для варфарина, который полностью всасывается в кишечнике, и парентеральных антикоагулянтов¹⁰. Этот феномен может объяснять, почему именно дабигатран и ривароксабан ассоциируются с повышением риска ЖКК.

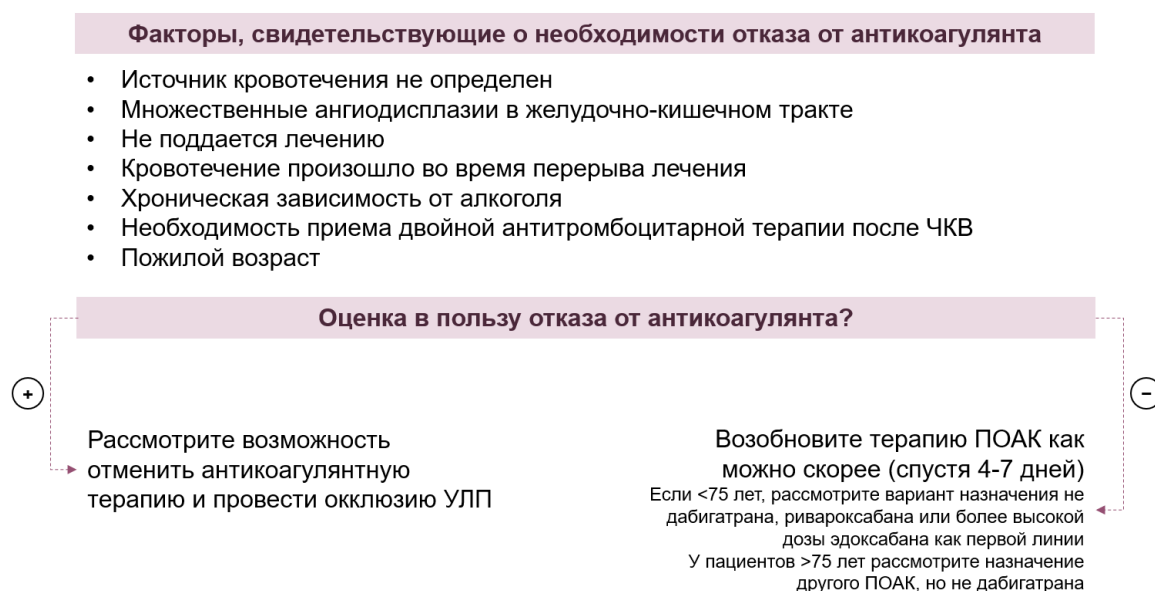
Ведение пациентов после эпизода ЖКК⁵

Пациентам, принимающим ПОАК, с явным небольшим ЖКК следует провести эндоскопическую процедуру и прекратить прием препаратов ¹⁰⁻¹². При большом кровотечении, не угрожающем жизни, у пациентов с нормальной функцией почек уровни ПОАК в плазме должны нормализоваться в течение 12-24 часов, однако у пациентов с почечной недостаточностью этот период может затянуться, особенно в случае приема дабигатрана ^{10,13}.

Если последняя доза ПОАК была принята в течение 2 часов, пациенту можно предложить активированный уголь для абсорбции оставшегося в просвете препарата. Однако также следует учитывать, что прием активированного угля может затруднить эндоскопическую визуализацию ¹⁴.

Данные долгосрочных регистров PROTECT-AF ¹⁵ и PREVAIL ¹⁵ также свидетельствуют о том, что окклюзия ушка левого предсердия (УЛП) является безопасным и эффективным методом терапии. Эти данные привели к включению рекомендации класса III окклюзии УЛП в качестве варианта терапии ФП для пациентов, которым противопоказано длительное лечение антикоагулянтами, в последние клинические руководства. Кроме того, пациентам с эпизодом ЖКК на ПОАК может быть рекомендована сниженная доза аликсабана (Рисунок 3).

Рисунок 3. Ведение пациента после ЖКК на ПОАК



Рассмотрите возможность назначения аликсабана в низкой дозе после эпизода ЖКК у пациентов на ПОАК

Исходы после перенесенного большого ЖКТ

Исследования показывают, что в целом исходы перенесенного большого ЖКТ у пациентов на ПОАК не хуже, и, возможно более благоприятные, чем при применении АВК. Частота таких явлений как жизнеугрожающие кровотечения (для дозы 110 мг), переливание плазмы, количество дней в отделении интенсивной терапии была сходной или меньше для дабигатрана по сравнению с варфарином в исследовании RE-LY. Частота жизнеугрожающего кровотечения, смерти и переливания эритромаcсы также была сходной в случае ривароксабана в исследовании ROCKET-AF. В целом подобные исходы были лучше при применении апиксабана в исследовании ARISTOTLE. Данная тенденция прослеживается также и в Дрезденском регистре.

Качество жизни

Вариабельность действия и узкий терапевтический интервал варфарина делают его сложным в использовании препаратом из-за необходимости соблюдения диеты и постоянного мониторинга. Отмечается, что худшее качество жизни при применении различных пероральных антикоагулянтов наблюдалось среди женщин, пожилых людей, пациентов, принимающих терапию менее 1 года, а также пациентов, принимающих антикоагулянты не по причине металлического протеза сердечного клапана. При этом качество жизни у пациентов, принимающих ПОАК, было сравнимо с таковым у варфарина с большим удовлетворением лечением и сниженной частотой госпитализаций.

Список литературы

1. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* vol. 42 373–498 (2021).
2. Lane, D. A. & Wood, K. Patient guide for taking the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Circulation* **131**, e412–e415 (2015).
3. Agnelli, G. *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *Zeitschrift fur Gefassmedizin* vol. 10 25–26 (2013).
4. Sherwood, M. W. *et al.* Gastrointestinal Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 2271–2281 (2015).
5. Zappulla, P. & Calvi, V. Gastrointestinal Bleeding and Direct Oral Anticoagulants among Patients with Atrial Fibrillation: Risk, Prevention, Management, and Quality of Life. *TH Open* **05**, e200–e210 (2021).
6. Connolly, S. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **361**, 1139–51 (2009).
7. Patel, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 883–891

(2011).

8. Giugliano, R. P. *et al.* Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2093–2104 (2013).
9. Granger, C. B. *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 981–992 (2011).
10. Desai, J., Kolb, J. M., Weitz, J. I. & Aisenberg, J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants - Defining the issues and the management strategies. *Thromb. Haemost.* **110**, 205–212 (2013).
11. Weitz, J. I. & Pollack, C. V. Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thrombosis and Haemostasis* vol. 114 1113–1126 (2015).
12. Inohara, T. *et al.* Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-Vitamin K antagonist vs Vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **319**, 463–473 (2018).
13. Steffel, J. *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **39**, 1330–1393 (2018).
14. Van Ryn, J. *et al.* Dabigatran etexilate - A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and Haemostasis* vol. 103 1116–1127 (2010).
15. Reddy, V. Y. *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation a randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **312**, 1988–1998 (2014).

[Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эликвис®](#) ЛП-002007, ЛП-001475

Служба Медицинской Информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com. Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru

Copyright 2021 Пфайзер Россия. Все права защищены. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения Российской Федерации.



ООО «Пфайзер Инновации»

123112, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С),
22 этаж

Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00

PP-ELI-RUS-1382 14.07.2021