

АНТИТРОМБОЦИТАРНА ТЕРАПІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЙ НА СЕРЦІ ТА МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ

Я.Ю.В. Ніжна, М.Л. Руденко

ДУ “НІССХ ім. М.М. Амосова” НАМН України (Київ)

В статті розглянуто питання антитромбоцитарної терапії, як фактора ризику шлунково-кишкових кровотеч при серцево-судинних операціях. Порівнювалися препарати тієнопіридини та ацетилсаліцилова кислота та їх вплив на виникнення шлунково-кишкових кровотеч у пре- та постопераційному періоді. Рекомендовано методи профілактики кровотеч при прийомі антитромбоцитарних засобів (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель) з неспецифічними протизапальними препаратами та з антикоагулянтними препаратами.

Ключові слова: *антитромбоцитарна терапія, шлунково-кишкові кровотечі, серцево-судинні операції.*

Частим ускладненням після операцій на серці є шлунково-кишкові кровотечі 0,5–2,1% [1]. У разі виникнення вони призводять до смерті у постопераційному періоді в 15–42% випадків [1].

Періопераційні гастродуоденальні кровотечі – грізне ускладнення, що призводить до серйозних порушень центральної і регіонарної гемодинаміки, наслідком яких є дисфункція життєво важливих систем організму. З огляду на це, своєчасна діагностика гастродуоденальної патології необхідна для визначення найбільш раціональної і ефективної тактики кардіохірургічного лікування.

Сучасний метод езофагофіброгастродуоденоскопії (ЕФГДС) дозволяє діагностувати можливі джерела гастродуоденальних кровотеч, проводити комплексну профілактику післяопераційних ускладнень з боку ШКТ.

Важливе місце в цьому питанні посідає антитромботична терапія. Антитромбоцитарні препарати впливають на профілактику ускладнень і настійно рекомендуються всіма авторитетними клінічними посібниками для дуже багатьох категорій серцево-судинних хворих, у зв'язку із чим становлять невід'ємну складову комплексної терапії та профілактики різних захворювань [2]. До теперішнього часу накопичилася велика кількість переконливих доказових даних, що свідчать про значні переваги антитромбоцитарної терапії у серцево-судинних хворих. Регулярний прийом антитромбоцитарних засобів у пацієнтів високого ризику зменшує ймовірність серцево-судинних ускладнень на 25% (Antithrombotic Trialists 'Collaboration). Препарати цього класу рекомендуються для первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних подій у найширшого кола хворих, причому як в ургентних ситуаціях (при розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС)), так і для тривалої терапії після операцій з приводу шунтування вінцевих артерій. В останні роки список показань до застосування антитромбоцитарних засобів постійно зростає, збільшується кількість пацієнтів, що приймають ацетилсаліцилову кислоту (АСК) як монотерапію або в комбінації з іншими антитромбоцитарними препаратами (як правило, з клопідогрелем). Крім того, нещодавно американські та європейські експерти значно збільшили рекомендовану тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії АСК і клопідогрелем для пацієнтів, які перенесли шунтування коронарних артерій.

Однак для антиагрегантів, як і для будь-яких інших лікарських засобів, існують застереження щодо можливих побічних ефектів. Зокрема, однією з найбільш поширених проблем є шлунково-кишкові ускладнення, які найчастіше виявляються у вигляді ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і нерідко – геморагій (кровотеч, крововиливів). При супутній терапії деякими іншими препаратами (перш за все такими, як нестероїдні протизапальні засоби, кортикостероїди, антикоагулянти) ризик таких ускладнень істотно зростає [5].

Матеріали та методи. Існує група пацієнтів (наприклад, з уже наявним активним ураженням шлунково-кишкового тракту або високим ризиком шлунково-кишкових кровотеч), у якій доводиться відмовлятися від застосування таких препаратів [3].

Важливо враховувати, чи приймає пацієнт антитромбоцитарні препарати (для профілактики серцево-судинної патології) і нестероїдно-протизапальні препарати (НПЗП) (для лікування хронічних запальних захворювань, перш за все опорно-рухового апарату). Така клінічна ситуація зустрічається в практиці лікаря дуже часто, особливо у пацієнтів похилого віку. Ще в 1995 р. в дослідженні NJ Talley et al. було показано, що в популяції людей віком 65 років і старше близько 70% регулярно приймають НПЗП як мінімум протягом тижня, а 34% – щодня. До того ж за минулі з того часу майже півтора десятка років споживання АСК у всьому світі значно зросло, крім того, з'явилися і все більш активно призначаються їй інші антитромбоцитарні препарати (перш за все клопідогрель) [4].

Несприятливий вплив НПЗП на стан шлунково-кишкового тракту зумовлений як локальним ушкодженням слизової оболонки, так і системним впливом на синтез простагландинів. Клопідогрель та інші тієнопіридици не впливають на слизову шлунково-кишкового тракту безпосередньо, однак впливають на агрегацію тромбоцитів, а це, у свою чергу, має велике значення для вивільнення різних тромбоцитарних факторів росту, що беруть участь в ангіогенезі. Нормальний ангіогенез є одним з ключових механізмів, що забезпечують загоєння ушкоджень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, в той час як тромбоцитопенія, так і пригнічення функції тромбоцитів погіршують репараційні здатності шлунково-кишкового тракту. Таким чином, хоча клопідогрель та інші тієнопіридици неагресивні по відношенню до ШКТ, вони сприяють підвищенню його вразливості до ушкоджень, що розвиваються під дією інших лікарських засобів, власних ендогенних факторів або інфекції *H. pylori*.

Профілактика і лікування шлунково-кишкових ускладнень при тривалому прийомі антиромбоцитарних препаратів та НПЗП. До основних заходів профілактики таких ускладнень слід віднести використання, по можливості, низьких доз антиромбоцитарних засобів і НПЗП, обережне комбінування різних препаратів цих груп, особливо на тлі антикоагулянтної терапії, застосування інгібіторів протонної помпи та методів ерадикації *Helicobacter pylori*. З точки зору проблеми безпеки терапії зменшення дози АСК до мінімально активних (75 мг / добу) є простим і ефективним способом зниження ризику побічних ускладнень. На сьогоднішній день оптимальне дозування АСК не визначене, оскільки різні дослідження не продемонстрували чітких переваг якоїсь конкретної дози. Існують лише окремі дані про перевагу застосування навантажувальних доз АСК у гострих ситуаціях (при ГКС, у разі ЧКВ). Однак для тривалої антиромбоцитарної терапії використовуються різні дозування в рамках кардіопротерного спектру (від 75 до 325 мг на добу). Разом із тим відомо, що побічні ефекти АСК є дозозалежними. Збільшення дози сприяє зростанню ризику ускладнень, але не збільшує ефективність профілактичної дії АСК стосовно серцево-судинної захворюваності та смертності (NT Sorensen et al., 2000; CURE, 2003). Особливо актуально це для пацієнтів із високим ризиком ураження шлунково-кишкового тракту.

Результати. Особливих пересторог вимагає одночасний прийом антитромбоцитарних засобів (АСК, клопідогрелю) із НПЗП або з антикоагулянтними препаратами. У першому випадку (у комбінації з НПЗП) збільшується ризик ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що може проявлятися у вигляді кровотеч, у другому випадку (у комбінації з антикоагулянтами) перш за все різко зростає загальний ризик геморагічних ускладнень, у тому числі шлунково-кишкових. Таким чином, обидві клінічні ситуації несприятливі з точки зору підвищення ризику кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що переконливо підтверджують численні клінічні дослідження [4]. Більш доцільним для профілактики або лікування АСК-зумовлених уражень ШКТ є приєднання до терапії АСК гастропротекторних засобів – інгібіторів протонної помпи. Інгібітори протонної помпи рекомендовано призначати за такою схемою: 10 мг рабепразолу вранці до їжі; як альтернативу можна використовувати есомепразол (20 mmol/kg per os) натще. Слід зазначити, що ЕФГДС є золотим стандартом у виявленні загрозливих станів шлунково-кишкових кровотеч [1].

Таблиця 1

Ускладнення з боку ШКТ

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ШКТ УСКЛАДНЕНЬ						
Діагноз	До використання ЕФГДС профілактичної діагностики та лікування (2004–05)			Після використання ЕФГДС профілактичної діагностики та лікування (2007–09)		
	Кількість операцій	П/операц. патологія ШКТ	%	Кількість операцій	П/операц. патологія ШКТ	%
Патологія аорти	63	2/2	3% (ШКТ 3%)	389	1/0	0,25%
АКШ	723	12/12	1,7% (ШКТ 1,7%)	2572	0	0
НВС	709	7/4	0,99% (0,56%)	2963	4/1	0,13
ИЭ	203	3/1	1,48% (ШКТ 0,495%)	717	0	0
ВВС	442	3	0,67%	1824	9/1	0,49 (ШКТ 0,055)
Всього	2140	27/19	1,26 (ШКТ 0,89%)	7748	14/2	0,18% (ШКТ 0,026%)
Без ВВС	1698	24/19	1,41% (ШКТ 0,89%)	5924	5/1	0,084% (ШКТ 0,016%)

Так, до використання профілактичної ЕФГДС було виявлено 11 летальних шлунково-кишкових кровотеч із 2814 втручань, що становило 0,39%. Після запровадження обов'язкової діагностичної ЕФГДС був лише 1 випадок летальної шлунково-кишкової кровотечі на 5924 втручань, що склало 0,016%. Як видно з усього зазначеного, використання діагностичної ЕФГДС у поєднанні з препаратами інгібіторами протонної помпи дозволило значно зменшити доопераційні ускладнення з боку ШКТ у постопераційний період (табл. 1, 2).

ЛЕТАЛЬНІ ШК УСКЛАДНЕННЯ								
Діагноз	До використання профілактичної діагностики та лікування (06)				Після використання профілактичної діагностики та лікування (07)			
	Кількість операцій (% лет.)	Виразки ШКТ	Дифуз. ШКК	Панкреас гепатит поліорг.	Кількість операцій (% лет.)	Виразки ШКТ	Дифуз. ШКК	Панкреас гепатит поліорг.
Патологія аорти	141 (2,1%)	1	1	1	389 (0,26%)	0	0	1
АКШ	834 (0,34%)	2(0,34%)	0	0	2572 (0%)	0	0	0
НВС	736 (0,54%)	0	2(0,27%)	2(0,27%)	2963 (0,17%)	1*	0	4
ІЕ	203 (1,48%)	0	1(0,495%)	2(0,99%)	717 (0%)	0	0	0
ВВС	900 (0,55%)	2(0,22%)	2(0,22%)	1(0,11%)	1824 (0,16%)	0	0	3
Всього	2814 (0,60%)	5	6	6	7748 (0,12%)	1*	0	8
Без ВВС	1914 (0,63%)	3	4	5	5924 (0,10%)	1*	0	5

Висновки. Оскільки використання антиагрегантів у пацієнтів є довічним, існує велика загроза виникнення ерозивно-деструктивних змін слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. З огляду на це, з метою нівелювання агресивної дії ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю доцільним слід вважати використання інгібіторів протонної помпи за схемою, наведеною у статті. Важливим є застосування ФГДС для профілактики та своєчасного виявлення ерозивних змін слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Використання ФГДС дозволило знизити летальність від шлунково-кишкових кровотеч у пост-операційний період у двадцять разів. Летальні ШКК до профілактики становлять $11/2814 = 0,39\%$, ШКК після профілактики – $1/5924 = 0,016\%$.

Зважаючи на викладене, можна зробити висновок про доцільність та потребу у використанні ФГДС та препаратів інгібіторів протонної помпи для профілактики та лікування шлунково-кишкових кровотеч у хворих кардіохірургічного профілю.

Література

1. Acute gastrointestinal complications after open heart surgery / Akpınar B., Sagbas E., Guden M. et al. // Asian Cardiovasc Thorac Ann. – 2000. – N 8. – P. 109–113.
2. Желудочно-кишечные кровотечения после операций на открытом сердце / Духин В.А., Игнатов В.Ю., Рыбалов А.В. и др. // Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов; 4-ый: Тезисы докладов. – М. – 1998. – С. 229.
3. 2007 Focused Update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the

- Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With *ST*-Elevation Myocardial Infarction, Writing the Management of Patients With *ST*-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee / Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. // *Circulation*. – 2008. – N 117. – P. 296–329.
4. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-*ST*-Segment Elevation Acute. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-*ST*-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-*ST*-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology / Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28. – N 13. – P. 1598–660.
 5. Elsayed M. Acute Cholecystitis Complicating Cardiac Surgery / M. Elsayed, F. Alsaif & M. Ahmed // *The Internet Journal of Surgery*. – 2008. – Vol. 16. – N. 2. – Режим доступа: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_surgery/volume_16_number_2/article/acute_cholecystitis_complicating_cardiac_surgery.html
 6. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent *ST*-segment elevation: The Task Force on the management of *ST*-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology / Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909–2945.
 7. Sakarafas G.H. Intra-abdominal complications after cardiac surgery / Sakarafas G.H., Tsiotos G.G. // *Eur J Surg*. – 2008. – Vol. 165. – N 9. – P. 820–827.

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

Я.Ю.В. Нижна, Н.Л. Руденко

В статье рассмотрены вопросы антитромбоцитарной терапии как фактора риска желудочно-кишечных кровотечений при сердечно-сосудистых операциях. Сравнивались препараты тиенопиридины и ацетилсалициловая кислота и их влияние на возникновение желудочно-кишечных кровотечений в пред- и постоперационный периоды. Рекомендованы методы профилактики кровотечений при приеме антитромбоцитарных средств (АСК, клопидогреля) с НПВП и с антикоагулянтными препаратами.

Ключевые слова: *антитромбоцитарная терапия, желудочно-кишечные кровотечения, сердечно-сосудистые операции.*

ANTIPLATELET THERAPY AS A RISK FACTOR FOR GASTROINTESTINAL BLEEDING AFTER CARDIAC OPERATIONS AND METHODS OF PROPHYLAXIS

Ya.Yu.V. Nizhna, M.L. Rudenko

Antiplatelet therapy as a risk factor for gastrointestinal bleeding in cardiovascular surgery is described in the article. Thienopyridine drugs and acetylsalicylic acid and their influence were compared on the occurrence of gastrointestinal bleeding in pre- and post-operative periods. Recommended methods for prophylaxis of bleeding caused by antiplatelet agents (ASA, clopidogrel) with NSAID and anticoagulant drugs.

Key words: *antiplatelet therapy, gastrointestinal bleeding, cardiovascular surgery.*