УДК 616-005.6-085.035

Л.И. Дворецкий*, В.В. Резван, А.В. Магнитский

ГБОУ ВПО 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия ГБУЗ Госпиталь ветеранов войн № 3 ДЗМ, Москва, Россия

ЯТРОГЕННЫЕ СОБЫТИЯ ОРАЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. МЕЖДУ СЦИЛЛОЙ И ХАРИБДОЙ

L.I. Dvoretsky*, V.V. Rezvan, A.V. Magnitsky

First Moscow State Medical University na I.M. Sechenov, Department of Hospital Therapy № 2 Medical Faculty, Moscow, Russia Hospital for War Veterans № 3 city health department, Moscow, Russia

IATROGENIC EVENTS OF ORAL ANTITHROMBOTIC THERAPY. BETWEEN SCYLLA AND CHARYBDIS

Резюме

Тромботические осложнения являются одной из распространенных проблем в клинической практике. Наиболее актуальными являются тромбозы коронарных сосудов с развитием инфаркта миокарда, ишемические инфаркты мозга у больных фибрилляцией предсердий, венозные тромбозы, осложненные тромбоэмболией легочной артерии. Использование оральных антитромботических препаратов значительно снизило частоту фатальных тромботических осложнений. Однако использование этой группы препаратов ассоциируется с повышенным риском кровотечений, которые нередко оказываются фатальными для больного. В статье изложена современная тактики лечения пациентов, получающих различные оральные антитромботические препараты, приведен типичный клинический пример развития осложнений.

Ключевые слова: тромбоз, оральные антитромботические препараты, геморрагические осложнения.

Abstract

Thrombotic complications are a common problem in clinical practice. The most important are coronary thrombosis with myocardial infarction, ischemic cerebral infarcts in patients with atrial fibrillation, venous thrombosis complicated by pulmonary embolism. The use of oral antiplatelet therapy significantly reduced the incidence of fatal thrombotic complications. However, use of this group of drugs is associated with an increased risk of bleeding, which often turn out to be fatal for the patient. In the article presented the modern tactics of treatment of patients receiving a variety of oral antithrombotic agents, described a typical example of clinical complications.

Key words: thrombosis, oral antithrombotic drugs, hemorrhagic complications.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-6-56-64

АВК — анатагонисты витамина К, АТ — антитромботическая терапия, МНО — показатель антикоагулянтной активности, ОВ — огибающая ветвь, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ФП — фибрилляция предсердий, ФГДС — фиброгастродуоденоскопия

Тромботические осложнения являются одной из распространенных патологий в клинической практике, представляющей серьезную угрозу для здоровья и жизни. Среди них наиболее актуальными считаются тромбозы коронарных сосудов с развитием инфаркта миокарда, ишемические инфаркты мозга у больных фибрилляцией предсердий, венозные тромбозы, осложненными ТЭЛА, риск тромбозов у больных после протезирования клапанов сердца и др. Об актуальности данной проблемы могут свидетельствовать

неблагоприятный прогноз, высокая летальность, инвалидизация больных, дополнительные затраты на лечение.

Введение в клиническую практику оральных антикоагулянтных препаратов, предупреждающих развитие тромбозов, значительно снизило частоту фатальных тромботических осложнений. Однако, как это часто случается в медицине, эффективный метод лечения нередко имеет и оборотную сторону

^{*}Контакты. E-mail: dvoretski@mail.ru

медали, поскольку влечет за собой возникновение нежелательных побочных эффектов. Поистине, за эффективный метод приходиться расплачиваться. Антитромботическая терапия (АТ) ассоциируется с повышенным риском ятрогенных событий, главным образом в виде развития кровотечений, которые нередко оказываются фатальными для больного. Именно угроза кровотечений ограничивает использование антикоагулянтов у больных даже при наличии абсолютных показаний к назначению АТ. Риск развития геморрагических осложнений, часто имеющих неблагоприятный прогноз у больных, которым показана АТ, создает реальные трудности ведения данной категории пациентов.

Положение врача, принимающего решение о назначении антикоагулянтов, зачастую напоминает ситуацию с Одиссеем. Согласно легенде, Одиссей как-то проплывал между двумя скалами на противоположных берегах Мессинского пролива — Сциллой и Харибдой. В каждой из этих скал жили страшные чудовища, поглощавшие морских путешественников. Однако Сцилла захватывала по шесть человек, а Харибда топила всех проплывавших мимо. Оценив ситуацию, Одиссей решил, что лучше пройти мимо Сциллы, которая может схватить только шесть человек, в то время как Харибда утопит всю команду. Поступив таким образом, Одиссей спас остальных членов команды и спасся сам. Так родилась фразеология «оказаться между Сциллой и Харибдой», означающая оказаться между двух опасностей. Поэтому решение о назначении АТ должно приниматься врачом с позиций сохранения равновесия ожидаемых пользы и риска.

Современная оральная АТ включает использование нескольких групп лекарственных препаратов для длительного лечения с учетом особенностей клинической ситуации:

- антагонисты витамина К
- новые оральные антикоагулянты (ингибиторы Ха фактора, прямые ингибиторы тромбина)
- антитромбоцитарные препараты

Антагонисты витамина К

В настоящее время в клинической практике широко используются антикоагулянты непрямого действия, в частности производные кумарина, относящиеся по механизму действия к анатагонистам витамина К (АВК). Эти препараты назначаются с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий (ФП), после протезирования клапанов сердца, имплантации кава-фильтра, при артериальных и венозных тромбозах, рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии. Высокая частота ФП и ее рост в популяции, особенно у пожилых, предопределяет важную роль АТ с целью предупреждения тромбоэмболи-

ческих осложнений и прежде всего, ишемического инсульта у данной категории пациентов. В связи с этим большинство больных ФП «обречено» на практически пожизненный прием оральных антикоагулянтов.

Наиболее часто назначаемым антикоагулянтом в мире является варфарин. Многолетний клинический опыт применения препарата свидетельствует о значительных, подчас непреодолимых, трудностях клинического применения варфарина с целью достижения терапевтического эффекта с одной стороны, и обеспечения безопасности — с другой. За пределами терапевтического диапазона у варфарина либо падает эффективность предотвращения тромбоэмболических осложнений, либо повышается риск развития кровотечений. Проведенные клинические исследования свидетельствуют о том, что у 1/3 лиц с ФП антикоагулянтная активность (МНО) была ниже, а у 5-15% — выше целевой [1]. В другом исследовании показано, что лишь в 34% случаев значения МНО находились в терапевтических пределах от 2,0 до 3,0 [2].

Наиболее серьезным ятрогенным событием при варфаринотерапии являются кровотечения. По результатам проспективных исследований, риск фатальных осложнений составляет 0,1-1% пациентолет, больших кровотечений 0,5-6,5% [3]. По другим данным, частота больших кровотечений достигает 4,2 в год [4]. Риск тяжелых кровотечений является основным фактором, лимитирующим использование варфарина (как и других антикоагулянтов). С целью более точной регистрации кровотечений на фоне АТ было предложено выделять три категории кровотечения [5]: малые кровотечения (не требующие лечения и дополнительного обследования), большие (требующие переливания не менее двух доз крови и дополнительного обследования), жизнеугрожающие (требующие хирургического или ангиографического вмешательства, ведущим к необратимым осложнениям). Наряду с вышеуказанной классификацией предлагается выделять две группы кровотечений — малые и большие, причем в группу «больших» включаются жизнеугрожающие и фатальные. Самым тяжелым осложнением при использовании варфарина и других антикоагулянтов, является внутричерепное кровоизлияние, поскольку вероятность наступления смерти или последующей инвалидизации значительно выше, чем при кровотечениях другой локализации [6].

Предложенные в 2005 году комитетом по стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу критерии тяжелых кровотечний у больных нехирургического профиля, получающих антикоагулянтную терапию, ориентируют врачей на оценку тяжелых кровотечений, которые приводят к падению показателей гемоглобина на 20 г/л и

более или требуют трансфузии более двух доз крови, а также верифицированные кровоизлияния в мозг, глаза, ретроперитонеальные, околосуставные, полость перикарда, мышцы с синдромом сдавления. Однако ориентировка только на тяжелые кровотечения приводит к тому, что более половины т.н. малых кровотечений остается незамеченными изза отсутствия методов их количественной оценки. При этом именно малые кровотечения встречаются гораздо чаще при применении варфарина, а их рецидивирующий характер может свидетельствовать о скрытой патологии. Малые кровотечения наблюдаются гораздо чаще и возникают (хотя бы один эпизод) приблизительно у 15% больных, принимающих варфарин [3]. Наибольший риск кровотечений наблюдается в первые 3 месяца от начала применения препарата, особенно в первый месяц от начала подбора дозы [7].

Для установления вероятности развития тяжелого кровотечения у больных, постоянно получающих варфарин, было разработано несколько оценочных шкал, которые не всегда являются приемлемыми для оценки длительной терапии ABK и антитромбоцитарными препаратами [3].

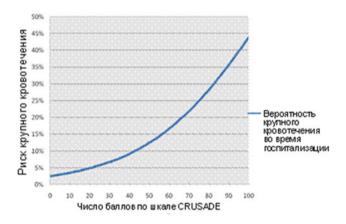


Рисунок 1. Риск крупных кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии (шкала CRUSADE) **Figure 1.** The risk of major bleeding on the background of anticoagulant therapy (range CRUSADE)

Основными предикторами развития крупных кровотечений, в том числе и внутричерепных кровоизлияний, являются чрезмерная гипокоагуляция (определяемая по супратерапевтическим значениям МНО), перенесенный инсульт и возраст больного [8, 9].

С учетом указанных трудностей и с целью стандартизации и оптимизации подходов к ведению больных предложены многочисленные шкалы риска развития геморрагических осложнений на фоне АТ (рис. 1, табл. 1, 2).

Подсчет баллов на протяжении проводимой антикоагулянтной терапии может составить представление о склонности каждого больного к кровоточивости, так как рецидивирующие малые (поверхностные) кровотечения нередко оказываются предикторами более серьезных геморрагических осложнений

Факторами риска геморрагических осложнений при приеме ABK являются:

- интенсивность гипокоагуляции (значения МНО)
- пожилой возраст больных
- наличие коморбидности
- одновременный прием других лекарственных препаратов
- генетическая чувствительность к варфарину (наличие полиморфизма генов цитохрома P450 CYP2C9)

Одной из причин этого могут быть лекарственные взаимодействия варфарина с другими медикаментами, пищевыми и растительными продуктами. К основным лекарственным препаратам, усиливающим антикоагулянтный эффект варфарина, относятся: амиодарон, ацетаминофен, аспирин, НПВП, флуконазол, метронидазол, цефалоспориновые антибиотики, статины, фибраты. В инструкции по применению варфарина пересмотра 2009 года имеется список, включающий 182 лекарственных препарата и 69 лекарственных растений. Особенно актуальным является необходимость назначения варфарина пожилым больным с полиморбидностью и вынужденной в связи с этим полипрагмазией. Риск кровотечений при приеме варфарина возрастает у больных с полипрагмазией почти в три раза [11] — (рис. 2)

Таблица 1. Шкала BleedScore. [10]. **Table 1.** Scale BleedScore

Тяжесть кровотечения/ The severity of bleeding	Критерии/Criteria	Баллы/ Points
Поверхностное/ Superficial	Спонтанная синячковость, кровотечения от небольших порезов, петехии, экхимозы/ Spontaneous bruising, bleeding from small cuts, petechiae, ecchymosis	1
Внутреннее/ Internal	Γ ематомы, носовое,маточное кровотечение, мелена, кровоизлияние в стекловидное тело, гематурия, гематемезис/ Hematomas, epistaxis, uterine bleeding, melena, vitreous hemorrhage, hematuria, hematemesis	3
Тревожное/ Anxiety	Необходимость гемотрансфузий, внутричерепное, жизнеугрожающее кровотечение/ The need for blood transfusions, intracranial, life-threatening bleeding	6

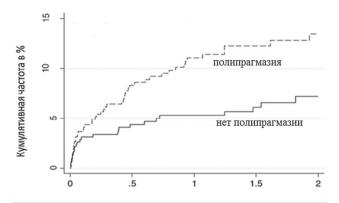


Рисунок 2. Риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у пожилых больных при полипрагмазии и без нее [11].

Figure 2. The risk of bleeding against the backdrop of anticoagulant therapy in elderly patients with polypharmacy and without [11].

Таблица 2. Шкала оценки риска кровотечения HAS – BLED.

Table 2. Risk Assessment Scale bleeding **HAS** — **BLED**.

Клинические характеристики/ Clinical characteristics	Баллы/ Points
${f H}$ — Артериальная гипертензия (систолическое ${f A}{f A}$ > 160 мм.рт.ст	1
${f A}$ — Нарушение функции почек и печени	1+1
\mathbf{S} — Инсульт в анамнезе	1
В — Кровотечения в анамнезе	1
${f L}$ — Нестабильные значения МНО	1
${f E}$ — Пожилые больные (> 65 лет)	1
${f D}$ — Прием алкоголя и других лекарств (НПВС)	1+1
Итого	

⁰⁻¹ балл — низкий риск кровотечения

Оральные антикоагулянты нового поколения (ингибиторы Ха фактора, прямые ингибиторы тромбина)

За последнее десятилетие альтернативой непрямым антикоагулянтам АВК стали ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксобан, эндоксабан) и прямые ингибиторы тромбина (дабигатран). Препараты продемонстрировали сопоставимую с варфарином или превосходящую его эффективность и безопасность, не требующие частого лабораторного контроля и имеющие меньшее число пищевых и лекарственных взаимодействий [12, 13, 14].

Однако очевидные преимущества нового поколения антикоагулянтов по сравнению с варфарином (отсутствие необходимости мониторинга показателей

МНО, меньшая вероятность лекарственных взаимодействий) в определенной степени нивелируются необходимостью двукратного приема в течение суток (дабигатран, апиксабан), риском развития геморрагичесих осложнений при наличии хронической болезни почек и необходимостью коррекции дозировки у данной категории пациентов, отсутствием антидота с доказанной эффективностью, отсутствием данных о безопасности длительного приема препаратов в реальной клинической практике.

Что касается развития крупных кровотечений (падение уровня гемоглобина не менее 2,0 г/дл, потребовавшее переливания не менее 2 доз компонентов крови), то симптомное кровотечение в критической области или органе, включая геморрагический инсульт, составило 2,9%, 3,3% и 3,6% в год у пациентов, получавших дабигатран в дозах 110 мг, 150 мг и варфарин, соответственно. Риск развития крупных кровотечений был существенно ниже в группе дабигатрана 110 мг по сравнению с варфарином, а дабигатран в дозе 150 мг имел эквивалентную варфарину безопасность (OP 0,80, 95% Δ И 0,70-0,93 и 0,93, 95% ΔM 0,81-1,07, соответственно). Частота развития геморрагического инсульта была существенно ниже у получавших 110 мг и 150 мг дабигатрана по сравнению с варфарином (0,12%, 0,10% и 0,38% в год соответственно; ОР 0,31, 95% ДИ 0,17-0,56 и 0,26, 95% $\Delta U 0,14-0,49$, соответственно) — [15].

В одном исследовании выявлена тенденция к большей частоте развития кровотечений у пациентов в возрасте старше 74 лет, получавших 150 мг дабигатрана, (5,10% vs 4,37% в год; р=0,07). Это наблюдение справедливо в отношении кровотечений экстракраниальных, но не внутричерепных локализаций (16). Описаны случаи тяжелых геморрагических осложнений, в частности развитие гемоперикарда с признаками тампонады сердца, связанного с применением дабигатрана [17].

По данным крупных клинических исследований, дабигатран и ривароксабан повышают относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта, хотя снижают частоту внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином. Результаты постмаркетинговых исследований заставляют опасаться более высокой частоты развития серьезных кровотечений при приеме дабигатрана по сравнению с варфарином. В официальном отчете FDA в ноябре 2012 года (и в опубликованном анализе Міпі-Sentinel) частота развития кровотечений на фоне приема дабигатрана была не выше, чем при применении варфарина у пациентов, использовавших любой из двух препаратов впервые [18, 19]. Этот отчет также поддерживается результатами анализа данных датского регистра Medicinal Product Statistics 2013 года [20]. Так, при сравнении 8 936 и 4 978 пациентов, получавших соответственно варфарин или

^{2 — 3} балла — средний риск кровотечения

³ балла и больше — высокий риск кровотечения

дабигатран, частота развития крупных кровотечений была сопоставима при обоих режимах дозирования дабигатрана, за исключением более низкого риска развития внутричерепного кровоизлияния при использовании дабигатрана в дозе 110 мг и 150 мг 2 раза в сутки (скорректированное ОШ 0,24, 95% ΔM = 0,08-0,56 и 0,08, 95% ΔM = 0,01-0,40, соответственно).

ROCKET исследовании AF. включающем 14 264 пациентов с умеренным или высоким риском развития инсульта (среднее число баллов по шкале CHADS₂ 3,5) не удалось продемонстрировать значимых различий между ривароксабаном и варфарином по наступлению тяжелых и нетяжелых клинически значимых кровотечений (14,9% vs 14,5% в год, соответственно). Кроме того, ВЧК и фатальные кровотечения развивались существенно реже в группе ривароксабана (0,5 vs 0,7 и 0,2 vs 0,5 событий на 100 пациенто-лет, соответственно) — [13]. В исследовании ARISTOTLE (18 201 пациент с ФП и промежуточным риском развития тромбоэмболического инсульта, рандомизированные для приема ривароксабана и варфарина) частота развития крупных кровотечений была существенно ниже в группе ривароксабана (2,1% vs 3,1% в год), в том числе и частота развития геморрагического инсульта (0,24% vs 0,47% в год) [14].

Антитромбоцитарные препараты

Основными лекарственными препаратами, использующимися для антиагрегантной терапии являются:

- 1. Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты:
 - неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) ацетилсалициловая кислота (АСК);
- 2. Препараты, увеличивающие содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах:
 - ингибиторы фосфодиэстеразы (Φ ДЭ) тромбоцитов дипиридамол
- 3. Блокаторы рецепторов Р2Ү12 тромбоцитов:
 - необратимые тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел), прасугрел;
 - обратимые циклопентилтриазолпиримидин (тикагрелор)

В исследование ACTIVE W было включено 6 706 больных, рандомизированных либо для назначения комбинированной терапии клопидогрелем (75 мг/сутки) с аспирином (75-100 мг/сутки), либо для назначения ABK (целевое значение MHO 2,0-3,0) (21).

Частота развития кровотечений была достоверно выше в группе двойной антитромбоцитарной терапии (15,4% vs 13,2% в год), по крупным геморрагиям существенного различия получено не было (2,4% vs 2,2% в год).

Исследование ACTIVE А включало 7 554 пациента с ФП (в силу ряда причин назначение варфарина было невозможным), рандомизированных для приема комбинации клопидогреля (75 мг/сутки) с аспирином (75-100 мг/сутки) или только аспирина в вышеуказанной дозировке [22].

Результаты проведенных исследований позволяют считать, что использование двух антитромбоцитарных препаратов и терапия, основанная на приеме перорального антикоагулянта, несут в себе сходные риски развития кровотечений. Поэтому пациент, которому нельзя назначить пероральные антикоагулянты в связи с высоким риском развития кровотечений, не может являться кандидатом для проведения двойной антитромбоцитарной терапии.

Комбинированная антитромбоцитарная терапия (аспирин+клопидогрел) превосходит монотерапию аспирином, но ассоциируется с большей частотой развития геморрагических осложнений (рис. 3).

Как видно, риск геморрагических осложнений, требующих госпитализации больных перенесенным инфарктом миокарда, возрастает при применении двойной (аспирин+антагонисты витамина К, клопидогрел+антагонисты витамина К) и, тем более, тройной антиагрегантно-антикоагулянтной терапии.



Рисунок 3. Риск кровотечений при различных режимах антитромботической терапии у больных после инфаркта миокарда [23].

Figure 3. Risk of bleeding in different modes of antithrombotic therapy in patients after myocardial infarction.

Увеличения общей частоты «больших» кровотечений при применении антиагреганта тикагрелола по сравнению с клопидогрелом не отмечалось. Частота не связанных с АКШ «больших кровотечений», а также общая частота «больших» и «малых» кровотечений была больше при назначении препарата тикагрелора, чем при применении клопидогрела. В качестве иллюстрации трудностей в принятии решений о назначении (отмены) АТ приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больной Т, 66 лет, был госпитализирован по СМП в палату реанимации и интенсивной терапии кардиологического отделения с направительным диагнозом: ИБС, нестабильная стенокардия.

Состояние больного при поступлении тяжелое. Тяжесть обусловлена затяжным ангинозным приступом, и явлениями левожелудочковой недостаточности.

Анамнез заболевания: больной в течение многих лет страдает артериальной гипертонией с максимальными значениями АД 200/100 мм рт.ст. В возрасте 30 лет диагностировалась язвенная болезнь 12-перстной кишки. Около 10 лет страдает сахарным диабетом 2 типа. За полгода до госпитализации стали беспокоить давящие боли за грудиной при интенсивных физических нагрузках. За месяц до госпитализации состояние ухудшилось, усилились и участились загрудинные боли, которые возникали уже при бытовых нагрузках. В день госпитализации обратился в поликлинику по месту жительства. Терапевтом был направлен на фиброгастродуоденоскопию (ФГДС). Во время проведения гастроскопии развилась серия затяжных ангинозных приступов, удушье, резкая слабость, отрицательная динамика на ЭКГ, в связи с чем по скорой помощи доставлен в отделение кардиореанимации.

При обследовании получены данные за острое очаговое повреждение миокарда: на ЭКГ острая ишемия миокарда циркулярного характера, на ЭхоКГ обширные зоны гипокинеза, снижение глобальной сократительной функции ЛЖ (ФИ 51%). В лабораторных анализах отмечались маркеры повреждения миокарда в виде повышения уровня тропонина и МВ фракции КФК. Кроме того, в общем анализе крови отмечалось снижение гемоглобина до 110 г/л. По экстренным показаниям была проведена коронароангиография, выявлено многососудистое поражение коронарного русла, критические стенозы передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей ветви (ОВ), окклюзия правой коронарной артерии (ПКА).

С учетом клинической картины и результатов КАГ одномоментно проведена эндоваскулярная опера-

ция — стентирование передней межжелудочковой и огибающей артерий. Назначена двойная антиагрегантная терапия (кардиоаспирин 100 мг/сут, тикагрелор 90 мг/сут), пролонгированные бета-блокаторы, ингибиторы АПФ. Гемодинамические показатели стабильные, в пределах нормальных значений.

Через 3 дня в стабильном состоянии больной переведен в кардиологическое отделение, где была продолжена медикаментозная терапия в прежнем объеме.

На фоне проводимого лечения состояние больного оставалось стабильным, ангинозные боли не рецидивировали, нарушений ритма и проводимости не отмечалось. Однако на 10 сутки пребывания в кардиологическом отделении пациент стал отмечать эпизоды стенокардии, в связи с чем была усилена антиангинальная терапия, назначены пролонгированные нитраты, больной оставлен под наблюдение дежурного врача. На 11 сутки пребывания в отделении, около 21 часа больной обратился к дежурному врачу с жалобами на черный стул, осмотрен хирургом, с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В ОРИТ в экстренном порядке проведена гастроскопия, которая была недостаточно информативна в связи с наличием пищевых масс в желудке. Свежей или измененной крови в желудке не выявлено. В анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 83 г/л. В связи с риском кровотечения антитромбоцитарная терапия была временно отменена, назначен омепразол, антациды. Проводилась гемотрансфузия. На следующий день больному проведена повторная ФГДС, выявлено 4 поверхностных дефекта от 2 до 4 мм по задней стенке желудка. В тот же день больной был переведен для дальнейшего наблюдения и лечения в хирургическое отделение. В связи с отсутствием клинических признаков рецидивирования кровотечения через 2 суток пребывания в хирургическом отделении вновь возобновлена антитромбоцитарная терапия, назначен клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

В последующие 2 суток состояние больного оставалось стабильным. Однако на 3 сутки в 09:10 утра внезапно возникли интенсивные ангинозные боли, усилилась одышка, дежурным терапевтом больной был переведен в ПРИТ кардиологического отделения. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, начаты реанимационные мероприятия, которые эффекта не имели. В 10 часов 45 минут была констатирована биологическая смерть больного.

Направлен на патологоанатомическое вскрытие с заключительным клиническим диагнозом: ОСНОВНОЙ: ИБС, острый без подъема сегмента ST циркулярный инфаркт миокарда. Ангиопластика со

стентированием ОВ и ПМЖВ. Тромбоз стентов. Рецидив инфаркта миокарда.

ФОНОВЫЙ: Гипертоническая болезнь III стадия; 3 степень; РИСК 4. Сахарный диабет II типа, средней тяжести, компенсация.

ОСЛОЖНЕНИЯ: Острые язвы желудка. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение. Кардиогенный шок, отек легких. Реанимационные мероприятия.

СОПУТСТВУЮЩИЕ: Язвенная болезнь 12-перстной кишки вне обострения. Рубцовая деформация луковицы 12-перстной кишки.

По результатам патологоанатомического вскрытия с последующим гистологическим исследованием аутопсийного материала установлен патологоанатомический диагноз:

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: Рецидивирующий трансмуральный инфаркт миокарда передней, нижней стенок левого желудочка сердца и межжелудочковой перегородки с очагами давностью 16-18 суток и 24-36 часов. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (III стадии 3 степени, стеноз дистальных отделов огибающей ветви и передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии до 70%, стеноз правой коронарной артерии и её ветвей до 60%). Ангиопластика со стентированием огибающей и передней межжелудочковой ветвей левой коронарной артерии стентами. Тромбоз стентов в огибающей и в передней межжелудочковой ветвях левой коронарной артерии.

ФОНОВОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: Сахарный диабет 2 типа (клинически — инсулиннезависимый; морфологически: фиброз и липоматоз поджелудочной железы, макро-, микроангиопатия).

Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца: эксцентрическая гипертрофия миокарда (масса сердца — 470 г, толщина стенки левого желудочка — 1.7 см, правого — 0.4 см), артериолонефросклероз.

ОСЛОЖНЕНИЯ: Острые язвы желудка. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение (по клиничеким данным). Эндоскопический гемостаз. Постгеморрагическая анемия, неравномерное малокровие внутренних органов. Хроническая сердечная недостаточность: мускатная печень, бурая индурация лёгких, цианотическая индурация почек и селезенки, отеки нижних конечностей. Отек головного мозга. Отек легких.

СОПУТСТВУЮЩИЕ: Стенозирующий атеросклероз сосудов основания головного мозга (II стадии 2 степени, стеноз до 40%). Хронический бронхит вне обострения. Диффузно-сетчатый пневмосклероз. Эмфизема легких. Хронический панкреатит вне обострения. Нодулярная гиперплазия предстательной железы. Хронический пиелонефрит вне обострения. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (в анамнезе, рубцовая деформация луковицы). Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЙ ЭПИКРИЗ:

Смерть на 18 сутки госпитализации.

При патологоанатомическом исследовании подтвержден рецидивирующий трансмуральный инфаркт миокарда с очагами давностью 16-18 суток и 24-36 часов, развившийся при стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий сердца, на фоне сахарного диабета и гипертонической болезни.

Течение основного заболевания осложнилось формированием острых язв желудка с аррозией сосудов и кровотечением, проведен эндоскопический гемостаз и временная отмена антикоагулянтной терапии. В последующие сутки развился рецидив инфаркта миокарда, отмечено наличие тромбоза ранее установленных стентов в огибающей и передней межжелудочковой ветвях левой коронарной артерии. Смерть наступила от острой левожелудочковой недостаточности с отеком легких.

Таким образом у данного больного возникла ситуация, когда два диагноза требовали взаимоисключающей терапии. Инфаркт миокарда с последующим стентированием требовал по жизненным показаниям проведения двойной антиагрегантной терапии, а желудочно-кишечное кровотечение, тоже по жизненным показаниям, требовало отмены данной терапии. Врачи попали в ситуацию, похожую на ситуацию с Одиссеем в Мессинском проливе. Что выбрать, чтобы спасти больного?

В практике для оценки риска неблагоприятных исходов при развитии кровотечения используется индекс Rockall, который вычисляется на основании подсчета баллов по шкале для определения вероятности развития неблагоприятных исходов кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Она учитывает возраст, клинические и эндоскопические данные (табл. 3)

Общий балл вычисляется путем простого сложения. Сумма баллов менее 3 свидетельствует о хорошем прогнозе, сумма более 8 баллов — высокий риск смертности.

Ha основании индекса Rockall определяется тактика лечения ЖК-кровотечений после ЧКВ:

- Коррекция гиповолемии, переливание эритроцитарной массы (Hb < 90 r/λ)
- Мониторирование сатурации кислорода, АД, ЭКГ
- Прекратить в/в инфузии гепарина, бивалирудина и ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов
- Экстренная эндоскопия и эндотерапия
- Оценка по шкале Rockall:
- при <5 баллов продолжить двойную антиагрегантную терапию
- при >5 баллов продолжить клопидогрел, прекратить АСК на 48ч, после чего пересмотреть тактику лечения
- При хирургическом лечении возобновить ДАТ после операции

Таблица 3. Индекс Rockall для оценки риска смерти при ЖК-кровотечении [24] **Table 3.** Rockall index to assess the risk of death in bleeding LCD [24]

Критерии/Criteria	0 баллов/ 0 points	1 балл/1 point	2 балла/2 points	3 балла/3 points
Возраст/Years old	<60	60-79	>80	
Шок/ Shock	Нет/ No САД>100 ЧСС<100	Тахикардия/ Tachycardia CAД>100 ЧСС>100	Гипотензия/ Hypotension CAД<100 ЧСС>100	
Сопутствующие заболевания/ Accompanying illnesses	Het/ No		Сердечная недостаточность, ИБС/ Heart failure, Coronary heart disease	Почечная, печеночная недостаточность, рак/ Renal, liver failure, cancer
Эндоскопический диагноз/ Endoscopic diagnosis	Синдром Мэлори — Вейса Нет признаков кровотечения/ Syndrome Mallory-Weiss No signs of bleeding	Все другие диагнозы/ All other diagnoses	Рак желудка/ Stomach cancer	
Признаки кровотечения (ЭГДС)/ Signs of bleeding (EGD)	Heт/ No		Кровь в желудке, тромб или кровоточащий cocyд/ Blood in gastric bleeding vessel or a blood clot	

Таблица 4. Прогностическое значение индекса Rockall **Table 4.** Prognostic significance of Rockall index

Количество баллов/ Number of points	Частота повторных кровотечений/ Rebleeding rate, %	Смертность больных/ The mortality rate of patients %
0	5	0
1	3	0
2	5	0,2
3	11	3
4	14	5
5	24	11
Б	33	17
7	44	27
>8	42	41

Применительно к представленному случаю больной Т. по шкале Rockall набирает 6 баллов. Смертность при таком количестве баллов составляет 17%. Тактика антитромбоцитарной терапии — продолжить тикагрелор, прекратить АСК на 48 ч, после чего пересмотреть тактику лечения. Что послужило причиной тромбоза стентов? Продолжительность паузы в приеме антитромбоцитарных препаратов составила 2 суток, что с учетом периода полувыведения тикагрелора (продолжительность действия после отмены 5 суток) было несущественным. Тромбоз стентов произошел на 2 сутки приема клопидогреля, что, вероятнее всего, связано с генетически обусловленной высокой активностью тромбоцитов и возможной резистентностью к препарату, которое встречается у 25% больных [25].

Согласно европейским рекомендациям по реваскуляризации, в исследовании ADAPT-DES (самом большом обсервационном исследовании функции тромбоцитов на настоящий момент) до 50% 30-дневного тромбоза стента после ЧКВ было обусловлено высокой активностью тромбоцитов. Генетическая вариабельность метаболизма и всасывания клопидогрела — ключевой фактор, ответственный за неэффективное образование активного метаболита. Особенно важным является двухступенчатое превращение системой Р450(СҮР). Носители с потерей функции аллелей СҮР2С19 имеют меньшее количество активного метаболита, более высокую активность тромбоцитов и худшие прогнозы. У отдельных больных развитие геморрагических осложнений на фоне применения антиоагулянтов формирует целый каскад ятрогенных, взаимнообусловленных событий, как это наблюдалось у нашего больного.

Список литературы/References:

- Cleland J.G.F., Cowburn P.J., Falk R.H. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur. Heart. J. 1996; 17: 674–81.
- Hylek E.M., Skates S.J. Sheehan M.A., Singer D.E. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 1996; 335 (8): 540-546.
- 3. Бокарев И.Н., Козлова Т.Н. Применение варфарина в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозом. Ярославль. 2012; 30-47.
 - Bokarev I.N., Kozlova T.N. The use of warfarin in the prevention and treatment of arterial and venous thrombosis. Yaroslavl. 2012; 30-47 [in Russian].
- Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2015; 17(9): 16-19.
 - Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. Atrial fibrillation as a risk factor for ischemic stroke. Sonsilium Medicum. 2015; 17(9): 16-19 [in Russian].



- Fihn S.D., McDoneli., Martin D. Et al. Risk factors for complication of chronic anticoagulation, multi-center study; Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. Ann. Intern. Med. 1993; 118: 511-520.
- Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. Death and disability from warfarinassociated intracranial and extracranial hemorrhages. Am. J. Med. 2007; 120: 700-705.
- 7. GomesT., Mamdani M.M., Holbrook A.M. et al. Rates hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. CMAJ. 2013; 185: 121-127.
- Poli D., Antonucci E., Grifoni E., et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. J. Am. Coll. Cardiol. 2009: 54: 999-1002.
- Hughes M., Lip G.Y., Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review.
 QJM. 2007; 100: 599-607.
- Serebruany V.I., Atar D. Assesment of bleeding events in clinical trialsproposal of new classification. Am.J.Cardiol. 2007; 99: 288.
- 11. Leis W.. Mean M., Limacher A. et al. Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. J. Gen. Intern. Med. 2015; 30(1): 17-24.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1139-1151.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 883-891.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 981-992
- Ezekowitz M.D., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naive and -experienced cohorts with atrial fibrillation. Circulation. 2010; 122: 2246-2253.
- Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., 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: 2363-2372.

- Dy E.A., Shiltz D.L. Hemopericardium and cardiac tamponade associated with dabigatran use. Ann. Pharmacother. 2012; 46(7-8): e18.
- http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ SafetyAlertsforHuma MedicalProducts/ucm282820. htm?source=govdelivery (Accessed on November 02, 2012
- Southworth M.R., Reichman M.E., Unger E.F. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 1272-1274.
- Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjøth F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J. Am. Coll. Cardiol. 2013: 61: 2264-2273.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue
 J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial
 fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for
 prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled
 trial. Lancet. 2006; 367: 1903-1912.
- 22. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 2066-2078.
- Sorensen R., Hansen M., Abildstrom S. et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet. 2009; 374: 1967-1974.
- 24. Rockall T.A., Logan R.F.A., Devlin H.B. et al. Risk assessment after upper gastrointestinal haemorrhage. Gut. 1996; 38(3): 316—321.
- Gurbel P.A, Biden K.P., Hayes K.M., Tantry U.S. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 1392-1396.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 23.09.2016 г.

Уважаемые коллеги!

В 2017 году наш журнал начинает серию публикаций, посвященных ятрогении — одной из актуальных проблем современной медицины, определяемой как негативные последствия различных лечебно-диагностических вмешательств независимо от их правильности или ошибочности. Широкий арсенал диагностических и лечебных средств современной медицины таит в себе потенциальную опасность развития ятрогенных событий. Поэтому при принятии решения о выборе метода диагностики или назначении лечения врач должен базироваться на учете предполагаемой пользы и возможного риска для больного, т.е. соблюдать по возможности баланс в соотношении польза/риск. Именно достижение такого баланса позволит минимизировать риск возникновения ятрогенных событий и следовать незыблемому принципу клинической медицины «поп посеге» — не навреди.

Проблема ятрогении приобрела междисциплинарный характер, и касается не только интернистов, но и врачей других специальностей, в том числе клинических фармакологов, геронтологов, патологоанатомов, а также работников здравоохранения, социологов, юристов и представителей других смежных дисциплин.

Редколлегия журнала приглашает Вас присоединиться к обсуждению этой важной темы.

Редколлегия журнала