

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
Кафедра терапии ФИПО имени проф. А.И. Дядыка

Осложнения антикоагулянтной терапии



доцент, к.м.н. Ракитская И.В.



зав. кафедрой,
доцент, к.м.н. Тарадин Г.Г.



студентка 6 курса, 2 лечебного факультета Барабаш А.Е.

«Побочные действия лекарственных препаратов в терапевтической практике»
Донецк, 12 февраля 2021 г.

Востребованность антикоагулянтной терапии

Артериальные и венозные тромбоэмболии (ВТЭ) являются ведущими причинами инвалидизации и смертности во всём мире. В течение почти 70 лет гепарин (нефракционированный гепарин, НФГ, и низкомолекулярные гепарины, НМГ) вместе с антагонистами витамина К (АВК) представляют главные терапевтические возможности для лечения и профилактики тромбоэмболических заболеваний. Тем не менее, многочисленные ограничения этих традиционных антикоагулянтных препаратов способствовали активизации поиска новых средств за последние 20 лет и вот уже разработан и доступен новый класс оральных антикоагулянтов, которые специфически воздействуют на активный фактор X или тромбин.

Различают артериальные тромбы (богатые тромбоцитами с низким содержанием фибрина, т.н. «белые тромбы»), которые обычно образуются в местах сосудистого повреждения и приводят в основном к инфаркту миокарда и инсульту. Кроме того, выделяют венозные тромбы (богатые фибрином и эритроцитами с низким содержанием тромбоцитов, т.н. «красные тромбы»), которые вызывают ВТЭ, включающие в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). После первого эпизода ВТЭ пациенты имеют значительный риск рецидива события, а также долгосрочных осложнений, таких как посттромботический синдром и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Пероральные антикоагулянты показаны для первичной и вторичной профилактики инсульта и системной эмболии, а также для лечения и профилактики ВТЭ.

За последнее десятилетие вместе с увеличением их использования увеличилась доля посещений отделения неотложной помощи в связи с развитием побочных эффектов, обусловленных приёмом антикоагулянтов. С 2009 по 2014 г. использование пероральных антикоагулянтов увеличилось примерно на 38%, тогда как частота поступлений в отделения неотложной помощи из-за развития осложнений на фоне приема антикоагулянтной терапии (АКТ) возросла на 57%.

Shehab N, et. al. JAMA. **2016** Nov 22; 316(20): 2115-2125.

Barnes GD, et. al. Am J Med. **2015** Dec; 128(12): 1300–1305.e2. Published online 2015 Jul 2.

Piazza G, Ridker PM. Clin Chem. **2015**; 61(2): 313-6.

Классы антикоагулянтов

Антикоагулянты оказывают влияние на коагуляционный каскад путем дезактивации определенных факторов свертывания, предотвращая образование тромбов или увеличение существующего сгустка.

К основным антикоагулянтам относят:

- гепарины: НФГ, НМГ и гепарины с ультранизкой молекулярной массой
- прямые (новые) пероральные антикоагулянты (ПОАК)
- АВК

При подборе антикоагулянтных препаратов важным является способ применения, продолжительность лечения, безопасность и эффективность, стоимость, наличие антидотов и возможность лабораторного мониторинга их активности. Эти условия часто трудно поддаются количественной оценке, и именно поэтому продолжительность антикоагуляции в клинической практике остается вариабельной и иногда непредсказуемой, с высокой частотой прекращения лечения, в том числе у пациентов с высоким риском ВТЭ.

Анализ результатов исследований с массивным объемом проанализированных данных (более 605 тыс. пациентов), опубликованный в настоящее время (январь 2021 г.), показывает значительные различия в безопасности между используемыми классами антикоагулянтных препаратов.

Гепарины. Представители класса

Гепарин — это высоко сульфатизированный гликозаминогликан. Гепарин был обнаружен в 1916 году студентом-медиком Jay McLean. НФГ экстрагируется из очищенных тканей животных, включая свиной кишечник, легкое и кишечник крупного рогатого скота.

НМГ производятся путём контролируемой деполимеризации нефракционированного гепарина (Эноксапарин натрий, Гемапаксан, Клексан, Фрагмин, Надропарин кальций и др.).

Гепарины с ультранизкой молекулярной массой (Фондапаринукс) — это синтетические специфические пентасахариды (олигосахариды), в которых последовательность моносахаридных остатков схожа с их последовательностью в НФГ и НМГ.

Гепарины действуют, прежде всего, путем ингибирования тромбина (фактор IIa) и/или фактор Ха (схематически изображено на рисунке).

Соотношение анти-Ха активности к анти-IIa активности у различных классов гепаринов различаются. Более короткие цепи гепаринов с низкой средней молекулярной массой показывают более высокий уровень анти-Ха/анти-IIa соотношения.



Примечание: АТ - антитромбин; IIa - IIa фактор; Ха - Ха фактор

Пероральные антикоагулянты

Различают следующие ПОАК:

- прямой ингибитор тромбина — *дабигатран*;
- ингибиторы фактора Ха — *ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан*.

Дабигатран (Прадакса) был первым пероральным антикоагулянтом (октябрь 2010 г.), одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) для снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). В последующем (июль 2011 г.) FDA одобрила ривароксабан (Ксарелто) для профилактики ТГВ и ТЭЛА у пациентов, перенесших операцию по замене тазобедренного или коленного сустава.

В декабре 2012 г. для снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов при неклапанной ФП был предложен апиксабан (Эликвис).

В январе 2015 г. для снижения риска инсульта при неклапанной ФП и для лечения ВТЭ одобрен эдоксабан (Савайса), а в июне 2017 г. для профилактики ВТЭ у взрослых пациентов – бетриксабан (Бевикса).

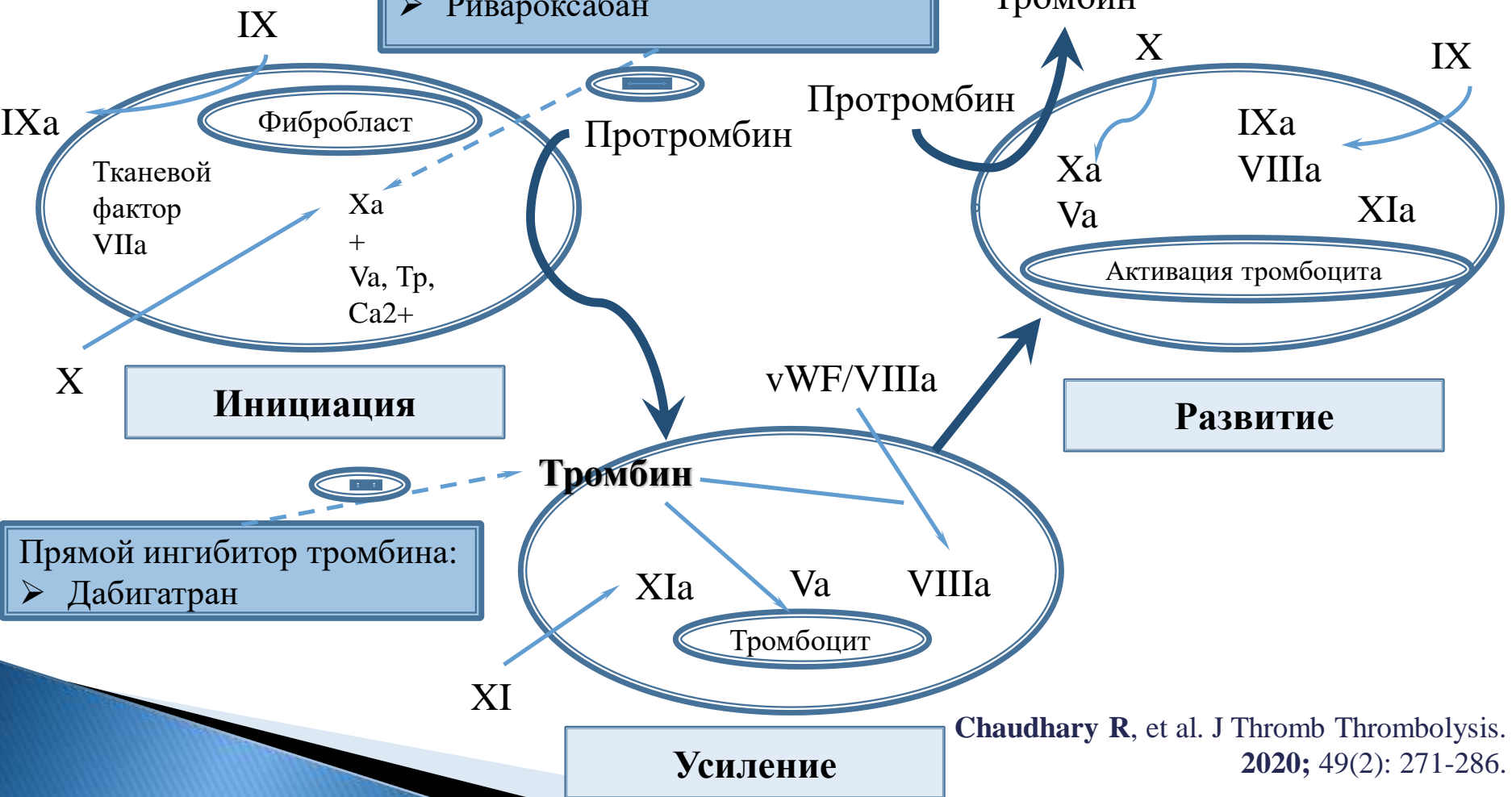
Клеточная модель коагуляции и мишени для пероральных антикоагулянтов прямого действия

Прямые ингибиторы Xa фактора:

- Апиксабан
- Бетриксабан
- Эдоксабан
- Ривароксабан

Прямой ингибитор тромбина:

- Дабигатран



Chaudhary R, et al. J Thromb Thrombolysis. 2020; 49(2): 271-286.

Антагонисты витамина К

В 1938 г. в штате Висконсин в испорченном сладком клевере был обнаружен аналог варфарина 3,3'-метиленебис-(4-гидроксикумарин). Впоследствии варфарин использовался в качестве яда для грызунов и, в конечном итоге, стал первым пероральным антикоагулянтом для людей.



Варфарин – пероральный антикоагулянт, у которого самый значительный опыт применения среди практических врачей. **Варфарин** является смесью равных количеств 2-х оптически активных изомеров (R и S).

Лабораторным показателем, применяемым для наблюдения за ответом на лечение варфарином, является международное нормализующее отношение (МНО).

Лекарственные препараты, изменения пищевого рациона и некоторые заболевания могут нарушать эффективность варфарина. Для максимального МНО к терапевтическому диапазону (от 2,0 до 3,0) требуется титрование дозировки препарата и частое измерение показателя.

Антагонисты витамина К. Механизм действия



Варфарин подавляет печеночный синтез витамин К-зависимых факторов свертывания II, VII, IX и X путем ингибирования эпоксид-редуктазы витамина К и редуктазы витамина К₁, которые истощают витамин НК 2 (гидрохинон) и ограничивают гамма-карбокситирование регуляторных антикоагулянтных белков C и S, а также витамин К-зависимую коагуляцию. Ингибирование приводит к снижению печеночного синтеза указанных на схеме факторов свертывания крови и снижению их активности на 40-50%. Антитромботические эффекты варфарина инвертируются низкими дозами витамина К. Введение малых доз витамина К (фитонадиона 2,5–5 мг) генерирует механизм, который обходит эпоксид-редуктазу (через витамин К-редуктазу), менее чувствительную к варфарину. Большие дозы витамина К (10 мг) могут привести к резистентности варфарину в течение ≈ 1 нед.

Лабораторные параметры, отражающие состояние системы гомеостаза (Yee J, Kaide CG. West J Emerg Med. 2019 Aug 6;20(5):770-783.

Исследование	Диапазон нормальных значений	Тестируемые компоненты	Лекарственные препараты
Протромбиновое время/ международное нормализованное отношение (ПВ/МНО)	12-13 сек/0,8-1,2	выработка тканевого и общих факторов свертывания (II, VII, X)	варфарин, анти-Ха агенты (ривароксабан*, апиксабан*, эдоксабан*)
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	30-60 сек	контактная активация и общий путь свертывания (все факторы свертывания за исключением VII)	гепарин, ингибиторы фактора II (дабигатран**)
Анти-Ха анализ	0,0	фактор X	низкомолекулярные гепарины, анти-Ха агенты (ривароксабан*, апиксабан*, эдоксабан), фондапаринукс
Тромбиновое время	12-14 сек	активность фактора II	ингибитор фактора IIa (дабигатран)
Экариновое время свертывания	от 22,6 до 29,0 сек при значениях > 3x верхнего предела нормы предполагается риск кровотечения	активность фактора II	ингибитор фактора IIa (дабигатран)

Примечание: *- ПВ часто пролонгируется с этими агентами, но прогноз относительно степени антикоагуляции с ними ненадежен; ** - ЧТВ имеет значение для определения наличия активности анти-фактора II, однако его нельзя использовать для мониторинга степени антикоагуляции, оказываемой этими лекарствами

Риск кровотечения при длительном лечении пероральными антикоагулянтами. Терминология (1)

Кровотечения являются основным осложнением АКТ. Согласно определению, предложенному Международным обществом по тромбозам и гемостазу, кровотечения классифицируются как массивные (или серьезные), если они приводят к летальному исходу, являются явными и возникают в критических ситуациях. Локализация – внутричерепное, спинномозговое, внутриглазное, забрюшинное, перикардальное, внутрисуставное или внутримышечное с синдромом сдавления. Или если кровотечение вызывает падение уровня гемоглобина на 20 г/л и более или требуют переливания крови.

Вместе с тем, многие эпизоды кровотечений, которые классифицируются как немассивные, могут оказывать существенное влияние на пациентов и последующие терапевтические решения.

Поэтому, недавно было предложено новое стандартное определение, согласно которому массивным кровотечением можно считать любое явное кровотечение, не соответствующее определению массивного, но требующее медицинского вмешательства или ведущее к госпитализации, или повышенному уровню помощи, или дополнительной оценки.

У пациентов, которым предполагается длительная АКТ, ожидаемая частота рецидивов тромботического события должна превышать ожидаемую частоту крупных кровотечений.

Риск кровотечения при длительном лечении пероральными антикоагулянтами (2)

Клинические исследования, оценивающие риск кровотечений при длительном применении АВК для вторичной профилактики ВТЭ в сравнении с группой пациентов, принимающих АКТ в течение короткого периода, демонстрируют вариабельность риска массивных кровотечений от 0,4% до 3,0% через 1 год лечения.

В исследованиях с ПОАК частота массивных кровотечений варьировала от 0,1% до 0,9% спустя \approx 12-15 мес. лечения.

Однако эти показатели не отражают общий совокупный риск кровотечения при применении антикоагулянтов, поскольку у пациентов с более высоким риском геморрагий кровотечение могло развиваться на раннем этапе от начала лечения и, возможно, такие пациенты были исключены из исследований. Также продолжительность применения АКТ до включения в исследование была различной, и это могло повлиять на результаты.

Частота массивных кровотечений в обсервационных исследованиях существенно варьировала в зависимости от места проведения и характеристики включенного контингента больных.

В исследовании Worcester Venous Thromboembolism суммарная частота массивных кровотечений после эпизода ВТЭ на фоне АКТ в зависимости от длительности применения препаратов составила:

- от 6,5% до 9,4% через 1 мес
- от 10,3% до 11,6% через 1 год и
- от 12,4% до 15,6% через 3 года.

Таким образом, при высоком риске кровотечений в течение первых недель лечения антикоагулянтами, частота геморрагий со временем продолжала расти.

Риск кровотечения при длительном лечении ПОАК (2)

После начала применения ПОАК было опубликовано лишь несколько исследований, в которых сообщалось о больших кровотечениях после первых 3 мес. лечения.

На фоне назначения ривароксабана для длительной антикоагуляции при ВТЭ (исследование XALIA), частота желудочных кровотечений в течение года составила 1,2%. В контрольной группе пациентов, получавших стандартные антикоагулянты (НМГ и/или АВК), годовая частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта составила 3,4%.

Разница в полученных результатах в основном объяснялась разными исходными характеристиками двух популяций, причем последняя группа была старше и чаще страдала от почечной недостаточности, рака или легочной эмболии на момент начала проведения АКТ.

В крупном ретроспективном когортном исследовании в США (1764 пациента, принимавших ривароксабан), частота серьезных кровотечений через 1 год была 1,5%.

В Дрезденском регистре частота крупных кровотечений у пациентов, получавших лечение по поводу ВТЭ с помощью ПОАК, составила 4,1% пациенто-лет.

Agno W, et. al. Lancet Haematol. **2016** Jan; 3(1):e12-21.

Khorana AA, et al. Clin Ther. **2017**; 39(7): 1396-1408.

Beyer-Westendorf J, et. al. Blood. **2014** Aug 7; 124(6): 955-62.

Клиническое значение немассивных кровотечений

Не следует пренебрегать значимостью немассивных кровотечений при принятии решения об АКТ, поскольку они влияют на тактику ведения, затраты и качество жизни пациентов. Немассивные кровотечения происходят как минимум в два раза чаще массивных, вызывают беспокойство и нередко рецидивируют после возобновления приема антикоагулянтов.

Например, у женщин детородного возраста, которым требуется лечение антикоагулянтами, может наблюдаться патологическое маточное кровотечение, которое приводит к анемии и часто требует соответствующей терапии (кровоостанавливающей, коррекции анемии). Немаловажно и влияние на качество жизни женщин и потерю рабочего времени. Следует отметить, что этот риск, по-видимому, выше у пациентов, получавших ПОАК, чем у пациентов, получающих варфарин.

В исследованиях у пациентов с ФП сообщалось о более высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений при приеме ПОАК. Эту разницу можно объяснить более высоким средним возрастом и частотой сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП. Аналогичную тенденцию к увеличению кровотечения из слизистой оболочки ЖКТ или мочеполовых путей нельзя исключить у пожилых или больных ВТЭ.

Предикторы кровотечения

Наличие кровотечения в анамнезе является наиболее важным фактором риска массивных кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию.

Другие ведущие факторы риска включают:

- пожилой возраст
- почечную недостаточность
- заболевание печени
- онкологическое заболевание
- тромбоцитопению
- и одновременный прием антиагрегантных препаратов.

Чрезмерная антикоагуляция из-за плохого контроля МНО или значительно высокие дозы ПОАК также связаны с повышенной частотой кровотечений. Наконец, следует также учитывать частые падения больных, злоупотребление алкоголем в анамнезе.

С.Кearon et al. подсчитали, что наличие 1 фактора риска связано с ежегодной частотой массивных кровотечений в 1,6%, а 2 или более фактора риска увеличивают этот риск до 6,5%.

Важно помнить, что при кровотечении, в частности со стороны ЖКТ или мочевыводящих путей, всегда следует учитывать вероятность бессимптомной патологии в указанных органах. Результаты исследований показали, что $\approx 10\%$ кровотечений у пациентов, принимающих варфарин, связаны с поражениями, о наличии которых ранее не было подозрений.

Алгоритм ведения пациента с кровотечением на фоне приема антикоагулянта

(Dhakal P. et. al. 2017 Jul; 23(5): 410-415.)

Кровотечение у пациента, принимающего антикоагулянт

- Оценка тяжести кровотечения (массивное или немассивное, локализация, показатели гемодинамики);
- Общие мероприятия:
 - переливание тромбоцитарной массы, криопреципитата;
 - активированный уголь (дабигатран, аписабан, ривароксабан);
 - диализ (для дабигатрана).

У пациентов с массивным кровотечением или гемодинамически нестабильным, агрессивная реанимация и раннее использование быстродействующего антидота являются предпочтительными. Показано использование концентрата протромбинового комплекса (КПК), чем свежезамороженной плазмы или только витамина К при кровотечении на фоне приема варфарина.

Мониторинг и использование конкретного антидота

Ривароксабан, аписабан

1. контроль уровня анти-Ха фактора
2. антидот:
 - Андексанет α
 - Арипазин

Варфарин

1. контроль ПВ/МНО
2. антидот:
 - витамин К;
 - ПКК;
 - свежезамороженная плазма.

Гепарин

1. контроль АЧТВ
2. антидот: протамин.

Низкомолекулярные гепарины

1. контроль уровня анти-Ха фактора
2. антидот:
 - протамин;
 - Арипазин.

Дабигатран

1. контроль времени свертывания экарина
2. анализ ингибитора Гемоклот® тромбин
3. тромбиновое время
4. контроль ЧТВ
5. Антидот:
 - Идаруцизумаб;
 - Арипазин.

Фондапаринукс

1. контроль уровня анти-Ха фактора
2. антидот:
 - нет специфического антидота;
 - Арипазин;
 - активированный КПК;
 - рекомбинантный активированный фактор VIIa;
 - Андексанет α

Побочные эффекты гепарина

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – серьезная побочная реакция, связанная с выработкой антител, приводящих к аномальной и необратимой агрегации тромбоцитов, тромбоэмболическим событиям и возможно к смерти. Иногда развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении наблюдается через несколько недель после прекращения лечения гепарином. Для диагностики используются предварительная клиническая оценка и подсчет тромбоцитов.

НМГ имеют статистически значимо более низкий риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении по сравнению с НФГ.

Остеопороз. Длительный прием гепарина может вызвать остеопороз и увеличить риск переломов, что связано со снижением минеральной плотности костной ткани. Причина остеопороза, вызванного НФГ, заключается в подавлении дифференцировки остеобластов и их функции. Кроме того, НФГ ускоряет резорбцию кости за счет уменьшения фактора контроля управления дифференциации остеокластов. Риск остеопороза, ассоциированного с применением НМГ, еще не был хорошо изучен из-за недостаточного количества имеющихся данных.

И НФГ, и НМГ могут вызвать увеличение уровней аминотрансфераз, которые как правило остаются бессимптомными.

Другие побочные реакции гепарина включают местное раздражение, гиперчувствительность, преходящую алопецию.

Негеморрагические осложнения варфарина (1)

Наиболее значимыми негеморрагическими побочными эффектами варфарина являются острые тромботические осложнения, такие как:

- некроз кожи,
- гангрена конечностей,
- синдром пурпурного пальца стопы.

Эти осложнения обычно наблюдаются в период с 3-го по 8-ой день терапии и вызваны обширным тромбозом венул и капилляров в подкожно-жировой клетчатке (в случае некроза кожи) и массивной обструкцией венозного кровотока конечности (в случае гангрены конечности). Патогенез перечисленных осложнений и причина локализации поражений недостаточно изучены.

Ведение пациентов с некрозом кожи, вызванным варфарином, которым требуется пожизненная антикоагулянтная терапия, проблематично. Разумным подходом у таких пациентов является возобновление терапии варфарином в низкой дозе (например, 2 мг) с постепенным увеличением дозы в течение 1 или более недель. Этот подход позволяет избежать резкого падения уровня протеина С до того, как произойдет снижение уровней факторов II, IX и X, и, как сообщалось, не вызывал рецидива некроза кожи у пациентов.

Синдром пурпурного пальца стопы возникает крайне редко. Причина развития – холестериновая эмболия, которая обычно развивается в сроках от 3 до 8 нед. после начала терапии и характеризуется внезапным появлением двусторонних, болезненных, фиолетовых поражений на пальцах ног и по бокам стопы, которые бледнеют при надавливании (рис. 1). Пациентам, у которых развилось это специфическое для варфарина осложнение обсуждается замена антикоагулянта (например на гепарин, ПОАК).

Негеморрагические осложнения варфарина (2)

Побочные эффекты связанные с длительным применением АВК включают кальцификацию сосудов, нефропатию, связанную с антикоагулянтами, и остеопороз.

Кальцификация (кальцифилаксия) (рис. 2) - редкий, опасный для жизни синдром сосудистого кальциноза, характеризующийся окклюзией микрососудов в подкожно-жировой клетчатке и дерме, приводящей к очень болезненным ишемическим поражениям кожи. После диагностики кальцифилаксии прогноз обычно плохой (выживаемость <1 года).

Рисунок 1. Снимок правой стопы 82-летнего мужчины с двусторонней ретикулярной сыпью, признаками синдрома пурпурного пальца стопы, появившимися через 2 нед. после назначения варфарина по поводу впервые выявленной ФП

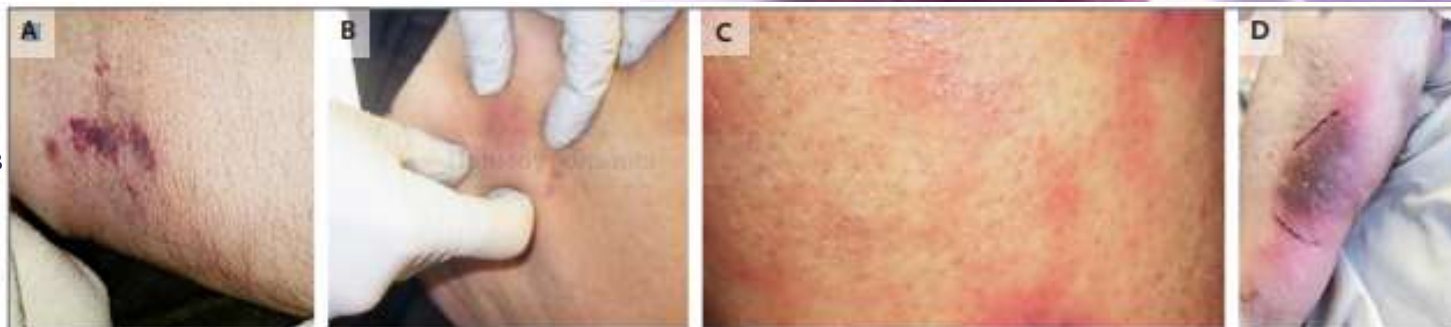


Рисунок 2. Ранние проявления кальцификации: фиолетовое пятно с окружающей сетчатой пурпурой (снимок А), пальпируемый подкожный узел с вышележащей эритемой (снимок В), сетчатый рисунок эритемы (снимок С), уплотнение с потемнением кожи (снимок D)

Cakebread HE, et. al. BMJ Case Rep. 2014 Jun 12;2014:bcr2014205320.

Nigwekar SU, et. al. Engl J Med. 2018 May 3;378(18):1704-1714.

Нефропатия, связанная с антикоагулянтной терапией (1)

Нефропатия, связанная с приемом антикоагулянтов – недостаточно изученное почечное осложнение антикоагулянтной терапии. Характеризуется острым повреждением почек (ОПП), определяемым по увеличению исходного уровня креатинина сыворотки $\geq 0,3$ мг/сут, при отсутствии других альтернативных причин к развитию указанного отклонения, возникающего в условиях повышенного уровня МНО более 3,0.

ОПП обычно возникает в первые два месяца после начала приема антикоагулянтной терапии. Истинная частота встречаемости нефропатии, связанной с приемом антикоагулянтов, неизвестна, поскольку проспективных исследований этой редкой формы почечного повреждения нет, однако ретроспективные исследования, оценивающие распространенность заболевания у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (варфарина), установили её диапазон от 16% до 37%.

Патофизиологический механизм нефропатии сложен и включает множество факторов – чрезмерную гломерулярную пролиферацию, гломерулярную гипертензию, вызывающую гематурию, и сложное взаимодействие молекул гема, которое приводит к окислительному стрессу и активации воспалительного каскада в эпителии почечных канальцев и окружающей строме.

На основании результатов биопсии почки ОПП может считаться результатом тяжелого клубочкового кровотечения, приводящего к обширной обструкции почечных канальцев эритроцитарными цилиндрами и острым тубулярным некрозом.

Mezue K, et. al. Am J Cardiovasc Dis. 2020 Oct 15; 10(4): 301-305.

Brodsky SV, et al. Kidney Int 2011; 80: 181–189.

Нефропатия, связанная с антикоагулянтной терапией (2)

Диагностика

Нефропатию, связанную с приемом антикоагулянтов следует подозревать, когда у пациента развивается ОПП в первые несколько месяцев начала антикоагулянтной терапии и в анализе мочи определяется гематурия. Важно исключить другие причины ОПП, начиная с качественного сбора анамнеза (для исключения обезвоживания, гипотонии или недавнего употребления нефротоксичных веществ), осмотр и визуализирующие методы исследования (например, ультразвуковое исследование почек для исключения обструкции мочевыводящих путей). Окончательный диагноз может быть установлен с помощью биопсии почки, однако, риск кровотечения делает этот метод исследования нежелательным.

Профилактика. Лечение

Рекомендуется ежемесячный мониторинг МНО и функции почек в первые три месяца от начала антикоагуляции. Далее при наличии исходной хронической болезни почек (ХБП) контроль лабораторных показателей выполняется 1 раз в 3 мес, а у пациентов без ХБП – 2 раза в год.

Краеугольным камнем лечения нефропатии, связанной с приемом антикоагулянтов, является раннее выявление ОПП, поэтому мониторинг функции почек имеет жизненно важное значение. Лечение должно включать коррекцию повышенных значений МНО для пациентов, принимающих антикоагулянты, путем изменения режима антикоагулянтной терапии или замены препарата, адекватная гидратация и отказ от приема нефротоксических агентов (нестероидных противовоспалительных препаратов, контрастных веществ).

Негеморрагические осложнения дабигатрана (1)

Несмотря на ряд преимуществ дабигатрана, в последних отчетах, касающихся развития побочных эффектов, появилась информация о развитии желудочно-кишечных расстройств и кровотечений. Хотя у пациентов, принимающих дабигатран риск опасных для жизни кровоизлияний меньше, чем у других антикоагулянтов, частота желудочно-кишечных кровотечений значительно выше чем у тех, кто принимал варфарин.

Эзофагит или повреждение пищевода

По результатам наблюдения Y. Toya et. al. (2016 г.) применение дабигатрана привело к повреждению слизистой оболочки пищевода у $\approx 20\%$ пациентов. Однако эзофагит, вызванный дабигатраном, можно не заметить у бессимптомных пациентов, которым не выполняется эндоскопия.

Предполагается, что компонент винной кислоты, содержащийся в дабигатране, прилипает к пищеводу, повреждая его слизистую оболочку в процессе перистальтики. У пожилых пациентов риск развития этого осложнения увеличивается из-за снижения активности (при длительном нахождении в положении сидя или лежа), снижения секреции слюны при низком объеме потребляемой жидкости.

Требуется настороженность в отношении возможности развития эзофагита после начала приема дабигатрана, особенно если у пациентов развивается дисфагия, боль в груди, верхних отделах живота или изжога.

Lin S, et al. Drug Des Devel Ther. 2019 May 6; 13: 1527-1533.

Toya Y, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2016; 31(3): 610–614.

Негеморрагические осложнения дабигатрана (2)

Нарушение функции печени и почек

Рандомизированное исследование длительной антикоагулянтной терапии (RE-LY) показало, что частота нарушения функции печени (повышение уровня АСТ или АЛТ более, чем в три раза выше предела нормального диапазона), на фоне приема дабигатрана сопоставима с таковой при приеме варфарина.

В литературе сообщается о случаях развития острого интерстициального нефрита, гиперкалиемии, острого гепатита, вызванных дабигатраном.

Причина дисфункции печени и почек, на фоне приема дабигатрана, вероятнее всего связана с его первоначальной элиминацией в печени и выведение около 80% принимаемой дозы через почки.

Гиперкалиемия – потенциально смертельный побочный эффект, который может возникнуть у пациентов с нарушенной функцией почек, осторожность в плане ее развития следует соблюдать у пациентов этой группы.

Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром

Суммированные данные результатов некоторых исследований по изучению безопасности и исходов приема дабигатрана показал небольшой, но значимо повышенный риск инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома. Исследование RE-LY показало, что распространенность инфаркта миокарда при приеме варфарина в год составила 0,53%, 110 мг дабигатрана – 0,72% и 150 мг дабигатрана – 0,74%.

Аллергические реакции

По результатам исследования RE-LY, менее 0,1% пациентов, получавших дабигатран, сообщили о лекарственной аллергии, аллергическом отеке, аллергических реакциях или анафилактическом шоке.

Рекомендации по лечению не геморрагических побочных эффектов, вызванных дабигатраном

- При возникновении изжоги, боли в груди и верхней части живота вскоре после начала приема дабигатрана, стратегией для облегчения симптомов являются рекомендации – запивать препарат достаточным количеством воды (150 мл или больше) и поддерживать вертикальное положение ≥ 30 мин после приема препарата. При необходимости можно добавить к лечению препараты группы ингибиторов протонной помпы и H_2 -рецепторов. Если симптомы не исчезают, прием дабигатрана следует прекратить, альтернативами являются апиксабан, ривароксабан и варфарин.
- Если жалобы сохраняются, присоединяются рвота и одинофагия, следует заподозрить повреждение пищевода, вызванное дабигатраном и как можно скорее провести эндоскопию. Характерный признак эзофагита, вызванного дабигатраном, – продольное отслоение дистального отдела пищевода.
- Если основными жалобами при применении дабигатрана являются боль в животе, анорексия или утомляемость, после исключения поражений пищевода следует рассмотреть возможность поражения печени (требуется мониторинг показателей функции печени). При возникновении нарушения функции почек рекомендуется прекратить прием дабигатрана и назначить лабораторные исследования. При наличии показаний возможна гемофильтрация и терапия глюкокортикоидами.
- Так как дабигатран может увеличивать риск инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома, клиницисты должны учитывать возможность этих тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при его назначении.
- Аллергические реакции, такие как сыпь, можно лечить антигистаминными препаратами, при необходимости отменить дабигатран. Дабигатран индуцированная волчанка требует немедленной отмены препарата и исследования профиля аутоантител для диагностики.

A scenic winter landscape featuring a snow-covered mountain slope. Several tall, evergreen trees are scattered across the slope, their branches heavily laden with snow. The sky is a vibrant blue, dotted with fluffy white clouds. The sun is visible in the upper right corner, creating a bright lens flare effect. The overall atmosphere is bright and crisp.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!