

Зв'язок між варфарин-асоційованими інтестинальними геморагіями та онкопатологією кишечника (клінічне спостереження)

С.А. Тихонова, О.В. Хижняк, В.Б. Яблонська, С.Г. Четверіков

Одеський національний медичний університет

Антикоагулянтна терапія збільшує ризик кровотеч, особливо шлунково-кишкових. У наведеному спостереженні проаналізовані види геморагічного синдрому у пацієнтів з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином в реальній клінічній практиці. Наведено результати спостережень за 4 пацієнтами, у яких виникнення кишкової кровотечі на тлі терапії варфарином дозволило виявити пухлинне ураження товстого кишечника. Варфарин може демаскувати пухлинну хворобу кишечника та зберегти життя таких пацієнтів. Незалежно від інтенсивності антикоагуляції при виникненні шлунково-кишкової кровотечі всі такі пацієнти мають бути додатково обстежені з акцентом на те, що джерелом кровотечі може бути пухлинне ураження.

Ключові слова: геморагічний синдром, варфарин, кровоточивість, рак товстого кишечника.

Пероральні антикоагулянти (ПОАК) – похідні кумарину – залишаються ключовим компонентом сучасної антитромботичної терапії при захворюваннях, асоційованих з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень. У клінічній практиці найбільшу популярність набув варфарин, який традиційно розглядають в якості «золотого стандарту» [1].

Кровотечі – найбільш частий побічний ефект терапії варфарином. «Великі» кровотечі спостерігаються у 0,9–2,7% пацієнтів, які вживають варфарин. Ризик геморагічних ускладнень збільшується при комбінації терапії варфарином з антитромбоцитарними, нестероїдними протизапальними препаратами, також у пацієнтів похилого віку. Виразеність геморагічного синдрому варіює у широких межах. Пацієнти скаржаться на збільшення кровоточивості ясен, періодичні носові кровотечі або гематурію. У важких випадках можуть виникати шлунково-кишкові кровотечі (ШКК), утворюватися заочеревинні або внутрішньочерепні гематоми [1].

Для мінімізації ризику геморагічних ускладнень на тлі терапії варфарином необхідно дотримуватися стандартного терапевтичного діапазону міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0–3,0 та часу терапевтичного діапазону (ЧТД) – time of therapeutic range. ЧТД – число днів, протягом яких значення МНВ пацієнта сягає цільового та є характеристикою стабільності антикоагуляції, якщо перевищує 60–65% [1, 2].

Крім інтенсивності та стабільності антикоагуляції, ризик геморагічних ускладнень залежить від віку хворих та тривалості терапії [1]. Немає єдиної думки щодо того, який конкретно вік пов'язаний з ризиком геморагій. Думка більшості експертів може бути резюмована наступним чином: ризик кровотеч збільшується у пацієнтів віком понад 75 років, особливо при перебільшенні терапевтичного діапазону МНВ, тому цільові значення МНВ у них мають бути знижені до 1,9–2,5 [1, 2]. Деякі дослідники вважають, що частота кровотеч збільшується пропорційно до тривалості лікування. Існує й протилежна точка зору про те, що початок терапії ПОАК супроводжується найбільшим ризиком геморагічних ускладнень, що пояснюється передозуванням препарату при титруванні дози [1, 3].

У дослідженні ROCKET AF порівнювали безпеку ривароксабану та варфарину по відношенню до ШКК у хворих з фібриляцією передсердь (ФП). У порівнянні з пацієнтами без кровотеч (n=13

552) пацієнти з великими ШКК (n=684) були більш старшими, падали на час дослідження або в минулому, мали в анамнезі ШКК, легку анемію у вихідному стані, більш низький кліренс креатиніну, ранише переносили інсульт або транзиторну ішемічну атаку [4].

У дослідженні за участю 125 195 пацієнтів з ФП (1997–2008 рр.) віком 66 років та більше, які розпочали терапію варфарином, за 13-річний період частота кровотеч склала 3,8%. Дослідження відрізнялося більшою частотою великих кровотеч у перші місяці лікування варфарином, з найбільшим показником (11,8%) протягом перших 30 днів вживання препарату. Найбільш частим геморагічним ускладненням були ШКК (62%) [5].

Є малочисельні роботи про те, що феномен ШКК, особливо з нижніх відділів кишечника, на тлі терапії варфарином має «діагностичний» ефект щодо виявлення пухлинного процесу ще на доклінічних стадіях [6, 7].

Мета дослідження: зосередити увагу лікарів загальної практики, терапевтів та кардіологів на необхідності обов'язкового додаткового онкологічного обстеження пацієнтів з ФП, у яких терапія варфарином ускладнилася розвитком кишкової кровотечі на прикладі особистого клінічного досвіду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відібрано 177 пацієнтів з різними формами ФП, які лікувалися в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ у 2009–2013 рр., яким була призначена терапія варфарином. Оцінювалися МНВ [3], ЧТД за F.R. Rosendaal [8], гематологічні показники – гемоглобін, гематокрит; прихильність до терапії варфарином та коморбідний статус пацієнтів. Пацієнти були прихильними до терапії варфарином – регулярно вживали варфарин відповідно до рекомендацій лікаря, щомісяця контролювали МНВ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Різні за тяжкістю кровотечі виникли у 14 пацієнтів (7,9%). Серед них реєстрували переважно «малі» кровотечі – носові 2 (14,3%), висипання на шкірі за типом екхімозів – 2 (14,3%), спонтанну кровоточивість ясен – 3 (21,4%), 2 епізоди гематурії (14,3%), що потребувало корекції дози варфарину. У 1 пацієнтки під час гіпертензивного кризу та при значенні МНВ=2,54 розвивився геморагічний інсульт середньої важкості.

У 4 (2 чоловіки, 2 жінки) пацієнтів (28,6%) зареєстровано кровотечі середньої важкості з нижніх відділів травного тракту. У трьох з них спадковий анамнез відносно пухлинного ураження кишечника був негативним, у 1 пацієнтки – позитивним. Три пацієнти звернулися до лікаря зі скаргами на періодичні виділення червоної крові з прямої кишки після дефекації, слабкість, прогресування симптомів серцевої недостатності (СН), помірне зниження артеріального тиску (АТ). У 1 пацієнта приводом до пошуку джерела кровотечі стали зміни гематологічних показників – зменшення концентрації гемоглобіну на 32 г/л, зменшення гематокриту, що спричинило прогресування симптомів СН. Тривалість періоду вживання варфарину до моменту розвитку кровотечі була

13,3±3,4 міс, середні значення МНВ у пацієнтів на момент розвитку кровотечі дорівнювали 2,1±0,28, ЧТД – 56,5±4,44%. У всіх пацієнтів під час лабораторного обстеження реєстрували зменшення гемоглобіну більш ніж на 20 г/л – в середньому на 27,9±5,9 г/л, зменшення концентрації заліза сироватки, помірний ретикулоцитоз, прискорення швидкості осідання еритроцитів – 28,5±9,9 мм/год. Розвиток цих симптомів та лабораторних змін зумовив додаткове обстеження для виявлення причини та джерела кровотечі. Середній вік пацієнтів з ШКК склав 74,5±4,4 року. Кожен з них мав більше 3 супутніх захворювань, всі мали порушення вуглеводного обміну: у 3 пацієнтів – порушення толерантності до глюкози, у 1 – цукровий діабет 2-го типу середньої важкості.

Ураховуючи наявність симптомів та ознак, характерних для геморагічного синдрому нижніх відділів кишечника, всім 4 пацієнтам було виконано дослідження кишечника – мультиспіральна комп'ютерна томографія черевної порожнини – КТ-ентерографія (комп'ютерний томограф SOMATOM Definition AS, 64 зрізи) з болюсним посиленням «Омніпак-350», мультифазний протокол.

Наводимо заключні клінічні діагнози після хірургічного лікування:

1) пацієнтка Л., 67 років: Рак висхідної ободової кишки T2N0M0, стадія I, клінічна група II. Кишкова кровотеча, анемія важкого ступеня. Проведення хіміотерапії не показано.

2) пацієнтка К., 74 роки: Злоякісне утворення висхідної ободової кишки T1N0M0, стадія I, клінічна група III. Кишкова

Связь между варфарин-ассоциированными интестинальными геморрагиями и онкопатологией кишечника (клиническое наблюдение)

С.А. Тихонова, Е.В. Хижняк, В.Б. Яблонская, С.Г. Четвериков

Антикоагулянтная терапия увеличивает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных. В приведенном наблюдении проанализированы виды геморагического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне терапии варфарином в реальной клинической практике. Приведены результаты наблюдений за 4 пациентами, у которых возникновение кишечного кровотечения на фоне терапии варфарином позволило выявить опухолевое поражение толстого кишечника. Варфарин может демаскировать опухолевую болезнь кишечника и сохранить жизни таких пациентов. Независимо от интенсивности антикоагуляции при возникновении желудочно-кишечного кровотечения все такие пациенты должны быть дополнительно обследованы с акцентом на то, что источником кровотечения может быть опухолевое поражение.

Ключевые слова: геморрагический синдром, варфарин, кровоточивость, рак толстого кишечника.

кровотеча, анемія легкого ступеня. Проведення хіміотерапії не показано.

3) пацієнт В., 79 років: Аденокарцинома товстої кишки TхNхM0G1, клінічна група II. Кишкова кровотеча, анемія середньої важкості. Показана променева терапія.

4) пацієнт Л., 74 роки: Рак висхідної ободової кишки T3N0M0 G2, стадія 2, клінічна група II. Кишкова кровотеча, анемія середнього ступеня. Проведення хіміотерапії не показано.

Таким чином, наведені клінічні випадки розвитку геморагічного синдрому на тлі терапії варфарином у пацієнтів похилого віку з ФП та супутніми захворюваннями мають зосередити увагу лікарів на необхідності обов'язкового додаткового онкологічного обстеження таких пацієнтів. Незалежно від інтенсивності та стабільності антикоагуляції при виникненні симптомів явної або прихованої ШКК всі такі пацієнти мають бути додатково обстежені з акцентом на те, що джерелом кровотечі може бути пухлинне ураження.

ВИСНОВКИ

1. Антикоагулянтна терапія варфарином збільшує ризик кровотеч, особливо з травного тракту, що може демаскувати пухлинну хворобу кишечника та зберегти життя таких пацієнтів.

2. Незалежно від інтенсивності антикоагуляції при виникненні шлунково-кишкової кровотечі всі такі пацієнти мають бути додатково обстежені з акцентом на те, що джерелом кровотечі може бути пухлинне ураження.

The relationship between warfarin-associated intestinal hemorrhages and bowel cancer (clinical observation)

S.A. Tykhonova, O.V. Khyzhnyak, V.B. Jablonska, S.G. Chetverikov

Anticoagulant therapy increases the risk for hemorrhage, particularly in the gastrointestinal tract. In the study we analyzed the types of hemorrhage syndrome in the patients with atrial fibrillation and warfarin therapy. A case series discusses four patients in whom lower gastrointestinal bleeding during warfarin therapy resulted in discovery of large bowel malignancy.

Warfarin may have unmasked a hemorrhage and, paradoxically, saved patient's life. Regardless of the intensity of anticoagulation during gastrointestinal bleeding, all patients should be fully evaluated because the source of hemorrhage may be malignant.

Key words: hemorrhagic syndrome, warfarin, bleeding, colon cancer.

Сведения об авторах

Тихонова Сусанна Адольфовна – кафедра внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університета, 65009, г. Одеса, ул. Тенистая, 8. E-mail: thikhonovasusanna@mail.ru

Хижняк Елена Владимировна – кафедра внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університета, 65009, г. Одеса, ул. Тенистая, 8. E-mail: Khyzhnyake@ukr.net

Яблонская Виктория Борисовна – кафедра внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університета, 65009, г. Одеса, ул. Тенистая, 8. E-mail: 93vi_63@mail.ru

Четвериков Сергей Геннадьевич – кафедра хірургії № 1 с последипломної підготовки Одеського національного медичного університета, 65009, г. Одеса, ул. Тенистая, 8. E-mail: chetverikov@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Marcucci M. Stroke and Bleeding Risk Co-distribution in Real-world Patients with Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey / M. Marcucci, G.Y.H. Lip, R. Nieuwlaat [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 127. – P. 979–986.
- Handbook of Venous Disorders: guidelines of the American Venous Forum, 3-rd ed. / Ed. by P. Gloviczki. – London: Hodder Arnold, 2009. – 744 p.
- Основы пролонгированной профилактики

- CHEST. – 2012. – Vol. 142 (4_Meeting Abstracts): 84A.
- Gomes T. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation / T. Gomes, M. Mamdani, A. Holbrook [et al.] // CMAJ. – 2012. - DOI:10.1503/cmaj.121218.
- Norton SA, Armstrong CP. Lower gastrointestinal bleeding during anticoagulant therapy: a life-saving complication? // Annals Of The Royal College Of Surgeons Of England. – 1997. – Vol. 79. – P. 38–39.
- Young S. Comparison of pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic / S. Young, L. Bishop, L. Twells [et al.] // BMC Family Practice. – 2011. – Vol. 12. – P. 88–95.
- Rosendaal F.R. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy / F.R. Rosendaal, S.C. Cannegieter, F.J.M. Van der Meer and E. Briet // Thrombosis and Haemostasis. – 1993. – Vol. 69, N 3. – P. 236–239.

Статья поступила в редакцию 16.12.2015