

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© *Отдельнов Л.А., Мухин А.С., Мастюкова А.М., Цыганова Ю.Е.*

Приволжский исследовательский медицинский университет (ПИМУ)

Россия, 603005, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 1/10.

В настоящее время болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смертности. Особую проблему современного многопрофильного стационара представляет сочетание острого коронарного синдрома (ОКС) с желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК), поскольку характеризуется синдромом взаимного отягощения и взаимно исключающими подходами к лечению. Развитие у больных с острым инфарктом миокарда ЖКК повышает летальность до 50-80%. Несмотря на практическую важность данной проблемы, на сегодняшний день не существует четких рекомендаций и единых принципов ведения пациентов с таким уникальным сценарием. В обзоре подробно описаны причины развития ЖКК у больных с ОКС, рассмотрены механизмы действия лекарственных препаратов, применяемых при ОКС и их значимость в развитии ЖКК. Выяснено, что частота ЖКК у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, доходит до 4%, а риск повторного кровотечения при этом удваивается. Рассмотрены варианты лечения ЖКК: показана роль эндоскопического и медикаментозного гемостаза, а также рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий желудка как малоинвазивной альтернативы традиционному хирургическому вмешательству. Сформулированы показания для отмены двойной антиагрегантной терапии, основанные на объективной оценке тяжести кровотечения. Большое внимание уделено вопросу профилактики ЖКК у больных с ОКС. Рассмотрены факторы риска геморрагических осложнений, показана оценка риска возможного ЖКК с помощью шкалы BARC.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; острый коронарный синдром; желудочно-кишечное кровотечение; ингибиторы протонной помпы; тромболитическая терапия; эндогемостаз.

Отдельнов Леонид Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королёва, ПИМУ, г. Нижний Новгород. ORCID iD: 0000-0003-4446-2082. E-mail: leonotdelnov@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Мухин Алексей Станиславович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королёва, ПИМУ, г. Нижний Новгород. ORCID iD: 0000-0003-2336-8900. E-mail: prof.mukhin@mail.ru

Мастюкова Анастасия Михайловна – ординатор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королёва, ПИМУ, г. Нижний Новгород. ORCID iD: 0000-0002-0325-6728. E-mail: mastyukowa.a@yandex.ru

Цыганова Юлия Евгеньевна – ординатор кафедры факультетской и поликлинической терапии, ПИМУ, г. Нижний Новгород. ORCID iD: 0000-0002-3878-3456. E-mail: syganova_777@mail.ru

Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смерти взрослого населения России: на их долю приходится 46,3% от общего числа смертельных исходов [9]. По данным Российского научно-кардиологического центра, за последние 14 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди людей в возрасте от 20 до 24 лет возросла на 82%, и на 63% – среди пациентов 30-35 лет [7]. В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы особое место занимает ИБС, клиническое обострение которой принято называть острым коронарным синдромом (ОКС). Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является ведущей причиной смертности в большинстве стран. Особенно высокие показатели заболеваемости и смертности от ОИМ регистрируются на постсоветском пространстве [9].

В структуре острой хирургической патологии наиболее угрожающими состояниями являются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), которые характеризуются летальностью, достигающей 20% [3]. Особую проблему современного многопрофильного стационара представляет сочетание ОИМ с ЖКК, поскольку ха-

рактеризуется синдромом взаимного отягощения и взаимно исключающими подходами к лечению. Снижение сердечного выброса на фоне ОИМ ухудшает васкуляризацию слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), способствуя ее повреждению, а осложняющее его кровотечение еще больше снижает сердечный выброс и ухудшает перфузию миокарда. Применяемая при ОИМ антиагрегантная и антикоагулянтная терапия повышает риск ЖКК, а гемостатическая терапия, назначаемая при ЖКК, противопоказана в остром периоде инфаркта миокарда. Сочетание ОИМ и ЖКК не является редким: сообщается, что ЖКК развиваются у каждого пятого пациента с первичным и у каждого второго – с повторным инфарктом миокарда [2]. На сегодняшний день не существует четких рекомендаций и единых принципов ведения пациентов с таким уникальным сценарием, большинство практиков полагается на эмпирическое лечение [34]. Эти особенности объясняют высокие показатели летальности, достигающие 80% [39]. Кроме того, ЖКК у больных с ОИМ представляют серьезную экономи-

ческую проблему за счет увеличения длительности пребывания в стационаре и стоимости законченного случая [16, 34].

С точки зрения патоморфологии, ЖКК у больных с ОИМ могут развиваться на фоне обострения хронических язв желудка и ДПК или осложнять течение острых стресс-язв. Распространенность язвенной болезни в России составляет 90-160 человек на 100 000 населения [3], истинная же распространенность острых стресс-язв у больных с ОИМ неизвестна, для ее изучения всем пациентам кардиологических реанимаций потребовалось бы проведение эндоскопии. По современным данным, основанным на результатах патологоанатомических исследований, частота эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений у больных с острым инфарктом миокарда составляет 18% [6]. Патогенез острых стресс-язв, являющихся проявлением синдрома острого повреждения желудка (СОПЖ), подробно описан в литературе, универсален и практически не зависит от особенностей основного заболевания. Согласно современным рекомендациям [9], вне зависимости от дальнейшей тактики, больным с ОИМ назначается двойная антитромботическая терапия (ДАТТ), включающая комбинацию из двух препаратов – ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел). Больным с ОКС без подъема сегмента ST в начале лечения рекомендуется тройная антитромботическая терапия (сочетание АСК, ингибитора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов и антикоагулянта).

Все пациенты с ОКС, имеющие подъем сегмента ST, должны рассматриваться как кандидаты на реперфузионную терапию, предусматривающую две стратегии: 1) выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ); 2) фармакоинвазивную реперфузию.

Предпочтительной стратегией в первые 12 часов является проведение ЧКВ [27]. Важными компонентами адъювантной терапии после ЧКВ являются: ингибирование агрегации тромбоцитов за счет использования аспирина, клопидогреля и/или ингибиторов гликопротеина P_b/P_a, а также антикоагулянтная терапия нефракционированным или низкомолекулярным гепарином. Применение низкомолекулярных форм гепарина более предпочтительно. Препаратом выбора в настоящее время можно считать фондапаринукс натрия. Его эффективность и безопасность изучены в международном рандомизированном клиническом исследовании OASIS-5: в сравнении с эноксипарином натрия, частота возникновения значительных кровотечений была достоверно ниже: 217 (2,2%) против 412 (4,1%); OR = 0,52; p < 0,001 [21].

Фармакоинвазивный подход, предполагающий догоспитальную тромболитическую терапию с последующим проведением ЧКВ, представляется оптимальным способом реперфузионной терапии [9, 22]. Частота ЖКК у пациентов, перенесших ЧКВ, колеблется от 0,09 до 4,3% [31]. Развитие ЖКК в этих случаях не увеличивает риск последующих ишемических событий, но удваивает риск рецидива кровотечения [13, 28], а также ассоциируется с более высокой 30-дневной и долгосрочной летальностью [31].

Таким образом, терапия ОКС основана на применении препаратов, увеличивающих риск ЖКК. Стандартные дозы АСК увеличивают этот риск в 1,8 раза, прием клопидогреля – в 1,1, а ДАТТ – от 2,3 до 7,4 раза [20].

Гастротоксическое влияние АСК хорошо изучено и подробно описано [12, 14]. Оно связано с блокированием циклооксигеназы 1-го типа (ЦОГ-1), приводящим к повышению секреции соляной кислоты и снижению секреции слизи [20, 26]. Ослабление защитного фактора способствует повреждению слизистой, что проявляется в 48-63% в виде эрозий, в 7-32% – в виде язв [26]. При этом доза препарата и форма его выпуска не оказывают влияния на гастротоксическое действие АСК [42].

Вторым компонентом ДАТТ является блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – клопидогрел. Гастротоксическое действие клопидогреля не описано, напротив, в эксперименте на животных показано, что изолированное введение препарата в течение 28 дней не приводило к изъязвлениям слизистой [50]. По данным M.S. Tong (2017), увеличение дозировки препарата не ассоциируется с возрастанием риска ЖКК [45]. В этой связи Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендует ингибитор рецептора P2Y₁₂ в качестве предпочтительного антиагреганта для пациентов с ЖКК [9]. В то же время применение клопидогреля при ЖКК имеет свои специфические недостатки, связанные с его метаболизмом. Метаболическая активация препарата осуществляется с участием ферментов CYP2C19 и CYP3A4, которые также метаболизируют большинство ингибиторов протонной помпы (ИПП) [5]. Таким образом, за счет конкурентного взаимодействия препаратов с CYP2C19, снижается доля активных метаболитов клопидогреля и уменьшается кислотоингибирующий эффект ИПП [44]. По данным крупного метаанализа, опубликованного Huang (2012) и включившего 159138 пациентов, совместное применение ИПП и клопидогреля на 29% увеличивало риск основных комбинированных сердечно-сосудистых событий и на 37% – инфаркта миокарда. При этом прием комбинации препаратов уменьшал показатели общей

смертности пациентов за счет снижения на 50% риска развития ЖКК [24]. Нужно отметить, что неблагоприятный клинический эффект взаимодействия ИПП с клопидогрелем выражен в различной степени в зависимости от применения конкретных препаратов. В исследовании F. Mascione (2012) изучалась частота повторных госпитализаций по поводу ОКС у 176 больных, ранее получавших ДАТТ в комбинации с ИПП. Среди пациентов, получавших пантопразол, повторно госпитализированы 6,66%, после использования омепразола – 48,88%, эзомепразола – 17,77%, лансопразола – 11,11%. Сделан вывод о том, что использование пантопразола с клопидогрелем ассоциировано с меньшим риском неблагоприятных исходов [36].

В ряде исследований было показано, что сочетание АСК и клопидогреля обладает синергическим эффектом в риске образования гастродуоденальных язв и развития ЖКК [23, 25].

Тройная антитромботическая терапия предусматривает дополнительное назначение антикоагулянта для подавления образования и снижения активности ключевого фермента свертывания крови – тромбина. Среди антикоагулянтов для парентерального введения показали свою эффективность нефракционированный гепарин, эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия и бивалирудин. Именно они применяются при тройной терапии. Пероральные антикоагулянты назначаются при наличии показаний к длительному антикоагулянтному лечению, таких как фибрилляция предсердий, венозные тромбоэмболические осложнения, наличие протезов клапанов сердца, а также тромбоз его полостей [30]. Одной из частых и опасных неблагоприятных реакций при использовании антикоагулянтов является развитие ЖКК. Безопасность пероральных антикоагулянтов сравнивалась в различных крупных исследованиях [19]. Показано, что ривароксабан, а также дабигатран в максимальных дозах характеризуется большей опасностью развития серьезных ЖКК, чем варфарин. Наиболее безопасным показал себя апиксабан, однако его отличия от варфарина в плане риска развития опасных ЖКК оказались статистически недостоверными [3].

Фибринолитики – это большая группа препаратов селективного и неизбирательного действия, которые назначаются для растворения уже сформировавшихся сгустков фибрина и форменных элементов крови. С целью фибринолитической терапии используют тенектеплазу, альтеплазу, проурокиназу, стафилокиназу и стрептокиназу [9]. Применение фибринолитиков может провоцировать кровотечения, которые наблюдаются у 4-13% пациентов [28].

Что же делать врачу при возникновении у больного с ОИМ ЖКК? Очевидно, что первым шагом должно быть установление его источника, оценка тяжести кровотечения и попытка эндогемостаза [15]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям, эндоскопическое исследование показано пациентам в течение первых двух часов с момента манифестации ЖКК [1]. Тем не менее даже на этом этапе между специалистами возможны разночтения, поскольку нередко острый период инфаркта миокарда считают противопоказанием к проведению эндоскопии [9]. Нужно подчеркнуть, что эти мнения не обоснованы. По данным крупного ретроспективного когортного исследования, включившего более 55 тысяч пациентов, перенесших эндоскопию на фоне ОКС, показано, что эндоскопическое исследование безопасно и должно выполняться по показаниям [41].

При продолжающихся язвенных гастродуоденальных кровотечениях (Forrest IA-IB) необходим эндоскопический гемостаз, а при остановившемся кровотечении (Forrest PA-PIB) – эндоскопическая профилактика рецидива. Методом выбора является комбинированный гемостаз. Повторное эндоскопическое исследование рекомендовано при неполном первичном осмотре, неустойчивом гемостазе (высокий риск рецидива), в ряде случаев – при рецидиве кровотечения [3, 48].

Важнейшее значение в лечении и профилактике ЖКК в настоящее время имеют ингибиторы протонной помпы (ИПП). Раннее внутривенное применение ИПП значительно уменьшает частоту рецидива кровотечения, необходимость в хирургическом вмешательстве и летальность [32, 38]. Представляется оправданным максимально раннее назначение ИПП при развитии ЖКК: по данным E.M. Ohman (2017), при первичном эндоскопическом исследовании пациентов, получавших раннюю терапию ИПП, высокие стигмы кровотечения по Forrest обнаруживались реже [38].

Таким образом, необходимость применения ИПП с лечебной целью не вызывает сомнений, чего нельзя сказать о рутинном назначении данной группы препаратов с целью профилактики. Высокая опасность ЖКК объясняет стремление к более широкому применению ИПП, а особенности взаимодействия этих препаратов с клопидогрелем, а также нарушения физиологии желудочно-кишечного тракта вследствие потери активности пепсина диктуют более сдержанные подходы [33]. Кроме того, в исследовании K.R. Kim (2015) было показано, что профилактическое применение ИПП у больных с ОКС не было связано с лучшим прогнозом: уровень смертности пациентов существенно не

отличался [29]. Компромиссным решением, разделяемым большинством исследователей, является профилактическое применение ИПП у больных, имеющих высокие риски развития ЖКК [15]. К факторам риска ЖКК относят: возраст пациентов старше 65 лет, женский пол, анамнестические данные о ранее перенесенных ЖКК, анемию, исходную тромбоцитопению, коморбидные заболевания, перенесенное шунтирование коронарных артерий, кардиогенный шок, передний инфаркт миокарда, применение ингибиторов GP IIb/IIIa, а также продолжительное пребывание в стационаре [46, 47].

С целью профилактики ЖКК больные групп риска должны получать минимально возможные дозы АСК, принимать ИПП до отмены аспирина, а также получить эрадикационную терапию *Н.руlori* при ее выявлении [16].

Другой практически важный вопрос – нужно ли отменять ДАТТ при развитии ЖКК? Доказано, что досрочное прекращение ДАТТ связано с достоверно большим риском развития суммы неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, повторный инфаркт миокарда, срочная реваскуляризация), особенно в первые 7 дней после ЧКВ [42]. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендует прекращать прием аспирина или клопидогреля у пациентов с кровотечением [17].

По данным J. Iwamoto (2013), больные с рецидивирующими язвенными кровотечениями, продолжавшие принимать АСК, несмотря на двукратное увеличение частоты рецидива язвы, имели достоверно более низкий потенциал смертности (в т.ч. – обусловленной сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями), чем пациенты, получавшие плацебо. Сделан вывод о том, что непрерывная терапия АСК может увеличивать риск рецидива кровотечения, но потенциально снижает смертность [26, 37]. Таким образом, прием АСК по мере возможности следует продолжить, так как отмена обоих препаратов еще больше повышает риск тромбоза [9].

Учитывая столь высокую ответственность решения об отмене ДАТТ, следует дифференцировать ЖКК, поскольку не каждое кровотечение является жизнеугрожающим. Для оценки тяжести кровотечения предложен ряд шкал (TIMI, GUSTO, BARC и др.), среди которых шкала BARC (Bleeding Academic Research Consortium) признается рядом исследователей [40] более рациональной (табл. 1). Кровотечения типа 1 и 2 считаются легкими (малыми), а кровотечения типа 3, 4 и 5 – тяжелыми (крупными). Досрочное прекращение ДАТТ целесообразно лишь при кровотечениях, соответствующих типам 3-5.

Таблица 1

Table 1

Оценка риска кровотечений по шкале BARC

Assessment of the bleeding risk according to BARC scale

Тип 0 Type 0	Нет кровотечений No bleeding
Тип 1 Type 1	Несущественные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий Minor bleeding that does not require additional examination, hospitalization or medical measures
Тип 2 Type 2	Любые явные признаки кровотечения, соответствующие критериям: не требуют хирургического вмешательства или сопровождения медработником; приводят к госпитализации или требуют повышенного ухода; требуют обследования Any obvious signs of bleeding that meet the criteria: do not require surgery or medical attendance; lead to hospitalization or require increased care; require examination
Тип 3а Type 3a	Явное кровотечение + снижение Hb на 30-40 г/л. Любая гемотрансфузия, связанная с кровотечением Obvious bleeding + decrease in Hb by 30-40 g / l. Any blood transfusion associated with bleeding
Тип 3б Type 3b	Явное кровотечение + снижение Hb на 50 г/л. Сердечная тампонада. Кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства Obvious bleeding + decrease in Hb by 50 g / l. Cardiac tamponade. Bleeding requiring surgery
Тип 3с Type 3c	Внутричерепное (за исключением микрогеморрагий или геморрагической трансформации инсульта) Intracranial (excluding microhemorrhages or hemorrhagic transformation of stroke)
Тип 4 Type 4	Кровотечение, связанное с коронарным шунтированием Bleeding associated with coronary bypass surgery
Тип 5 Type 5	Фатальное кровотечение Fatal bleeding

Но даже в этих случаях прекращение ДАТТ в большинстве случаев должно быть временным. Антиагрегантная терапия должна быть возобновлена, как только источник кровотечения удается ликвидировать [9].

При развитии ЖКК на фоне тромболитической терапии введение тромболитика прекращают, а в качестве средств, нейтрализующих его действие, вводят 10 ЕД криопреципитата, аминокaproновую кислоту, а также используют свежезамороженную плазму. Больным, получающим нефракционированный гепарин, дополнительно вводят протамина сульфат из расчета 1 мг на 100 ЕД гепарина [43].

Оперативные вмешательства по поводу ЖКК у больных с ОИМ, по-видимому, следует считать «мерой отчаяния», когда кровотечение не удается остановить эндоскопически, а также при рецидиве язвенного кровотечения. Описаний подобных случаев в доступной литературе не встретилось. Современной и малоинвазивной альтернативой традиционной хирургии в данных ситуациях может быть рентгенэндоваскулярная эмболизация артерий желудка [1], но эффективность данного подхода требует дальнейшего изучения.

Таким образом, проблема ЖКК у больных с ОИМ является комплексной, что требует ее единого понимания врачами различных специальностей: реаниматологами, хирургами, кардиологами и эндоскопистами. Пациенты с ОИМ требуют рутинной стратификации риска кровотечений для своевременной и адекватной профилактики. При развитии данного осложнения необходима объективная оценка его тяжести, которая может быть осуществлена с помощью специальных шкал. Создание в лечебных учреждениях локальных протоколов, которые бы стандартизировали вопросы профилактики, диагностики и лечения, видится одним из путей улучшения результатов лечения данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кубачев К.Г., Качесов Э.Ю., Петропавловская О.А., Данилин О.С., Творогов Д.А. Малоинвазивные технологии лечения неварикозных пищеводно-кишечных кровотечений. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018;177(2):25–29 [Kubachev K.G., Kachesov E.U., Petropavlovskaya O.A., Danilin O.S., Tvorogov D.A. Minimally invasive technologies of treatment of non-varicose esophagointestinal gastric bleeding. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(2):25–29 (in Russ.)] DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-2-25-29
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Годило-Годлевский В.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме. *Клиническая медицина*. 2013;91(5):15–21 [Maev I.V., Samsonov A.A., Godilo-Godlevskiy V.A., Andreyev D.N., Dicheva D.T. Drug interaction of proton pump inhibitors and clopidogrel taken together. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;91(5):15–21 (in Russ.)]
3. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):675–684 [Moroz E.V., Karatayev A.E., Kryukov E.V., Chernetsov V.A. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):675–684 (in Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
4. Оробей Ю.А. Острые поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: лечение и профилактика. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(11):72–77 [Orobey Yu.A. Acute lesions of the gastric mucosa and duodenum: treatment and prevention. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(11):72–77 (in Russ.)]
5. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., Гогуев Р.К. Рефрактерность к проводимой терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: определение, распространённость, причины, алгоритм диагностики и ведения больных. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;(2):27–36 [Pasechnikov V.D., Pasechnikov D.V., Goguyev R.K. Treatment nonresponse in gastroesophageal reflux disease: assessment, prevalence, causes, algorithm of diagnostics and patient management. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011;(2):27–36 (in Russ.)]
6. Полянцев А.А., Фролов Д.В., Линченко Д.В., Карпенко С.Н., Черноволенко А.А., Дьячкова Ю.А. Распространенность острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антикоагулянты и антиагреганты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;9(169):65–74 [Poliantsev A.A., Frolov D.V., Linchenko D.V., Karpenko S.N., Chernovolenko A.A., Dyachkova Yu.A. The prevalence of acute erosive-ulcerative gastroduodenal lesions in patients with cardiovascular diseases, taking anticoagulants and antiplatelet agents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9):65–74 (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-65-74

7. Пономарева Е.А., Аметова Э.И. Обработка статистических данных инфаркта миокарда в Оренбурге. *Молодой ученый*. 2016;(4):292–295 [Ponomareva, E.A. Ametova E.I. Processing of statistical data of myocardial infarction in Orenburg. *Molodoy uchenyy*. 2016;(4):292–295 (in Russ.)]
URL: <https://moluch.ru/archive/108/25712/>
8. Смирнова Л.Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастроудоденальной зоны и артериальной гипертензии. *Клиническая медицина*. 2003;81(3):9–15 [Smirnova L.E. Comorbidity of ulcerative erosive lesions of the gastroduodenal zone and arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2003;81(3):9–15 (in Russ.)]
9. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., Комаров А.Л., Константинова Е.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1(30):4–77 [Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Gilyarov M.Yu., Komarov A.L., Konstantinova E.V., Panchenko E.P., Yavelov I.S. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with st segment elevation (STEMI). *Eurasian heart journal*. 2020;1(30):4–77 (in Russ.)]
DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77
10. Тверитнева Л.Ф. К вопросу о причинах развития особенностей лечения эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных с неотложной кардиологической патологией (обзор литературы). *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2014;(4):14–18 [Tveritneva L.F. Revisiting causes and features of treatment for erosive and ulcerative gastroduodenal bleeding in patients with acute cardiac diseases (review of literature). *Russian Sklifosovsky journal of emergency medical care*. 2014;(4):14–18 (in Russ.)]
11. Шугаев А.И., Земляной В.П., Сухомлин А.К., Красавцева Л.В. Особенности диагностики и лечения язвенных кровотечений у больных пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2010;2(2):80–83 [Shugayev A.I., Zemlyanoy V.P., Sukhomlin A.K., Krasavtseva L.V. Features of diagnosis and treatment of ulcerative bleeding in elderly and senile patients with acute coronary syndrome. *Herald of north-western state medical university named after I.I. Mechnikov* 2010;2(2):80–83 (in Russ.)]
12. Abdelaziz H.K., Saad M., Pothineni N.V.K., Megaly M., Potluri R., Saleh M., Kon D.L.C., Roberts D.H. et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(23):2915–2929. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.501
13. Ahmed M. Blood thinners and gastrointestinal endoscopy. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(17):584–590. DOI: 10.4253/wjge.v8.i17.584
14. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., Bridges C.R., Califf R.M., Casey D.E. Jr., Chavey W.E. et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(18):e426–579. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318212bb8b.7
15. Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., Leontiadis G.I. et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805–822. DOI: 10.7326/M19-1795
16. Bilal M., Samuel R., Khalil M.K., Singh S., Parupdui S., Abougergi M.S. Nonvariceal upper GI hemorrhage after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a national analysis over 11 months. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(1):65–74.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.039
17. Chan F.K.L., Goh K.L., Reddy N., Fujimoto K., Ho K.Y., Hokimoto S., Jeong Y.H., Kitazono T. et al. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut*. 2018;67(3):405–417. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315131
18. Chin M.W., Yong G., Bulsara M.K., Rankin J., Forbes G.M. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2411–2416. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01460.x
19. Costa F., Van Klaveren D., Feres F., James S., Räber L., Pilgrim T., Hong M.K., Kim H.S. et al. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):741–754. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.048
20. Ducrocq G., Puymirat E., Steg P.G., Henry P., Martelet M., Karam C., Schiele F., Simon T. et al. Blood transfusion, bleeding, anemia, and survival in patients with acute myocardial infarction: FAST-MI registry. *Am Heart J*. 2015;170(4):726–734.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.004
21. Gao Z., Li Y., Sun Y., Yang J., Xiong H., Zhang H., Liu X., Wu W. et al. Motion tracking of the carotid artery wall from ultrasound image sequences: a non-linear state-space approach. *IEEE Trans Med Imaging*. 2018;37:273–283. DOI: 10.1109/TMI.2017.2746879
22. Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R., Gurfinkel E.P., Juarez U., Lopez-Sendon J., Parkhomenko A., Molhoek P. et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1566–1573. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm179
23. Grove E.L., Würtz M., Schwarz P., Jørgensen N.R., Vestergaard P. Gastrointestinal events with clopidogrel: a nationwide population-based cohort study. *J Gen Intern Med*. 2013;28(2):216–222. DOI: 10.1007/s11606-012-2208-0.2012
24. Huang C.C., Chen Y.C., Leu H.B., Chen T.J., Lin S.J., Chan W.L., Chen J.W. Risk of adverse outcomes in

- Taiwan associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients who received percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010;(12):1705–1709. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.348.
25. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F. et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2017;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
 26. Iwamoto J., Saito Y., Honda A., Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(11):1673–1682. DOI: 10.3748/wjg.v19.i11.1673
 27. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic 3166 therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361(9351):13–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7
 28. Kikkert W.J., Hassell M.E., Delewi R., van der Laan M.H., Baan J.Jr., Vis M.M., Koch K.T., de Winter R.J. et al. Predictors and prognostic consequence of gastrointestinal bleeding in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2015;184:128–134. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.041
 29. Kim K.R., Jun C.H., Cho K.M., Wi J.W., Park S.Y., Cho S.B., Lee W.S., Park C.H. et al. Can proton pump inhibitors reduce rebleeding following Histoacryl sclerotherapy for gastric variceal hemorrhage? *Korean J Intern Med.* 2015;30(5): 593–601. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.593
 30. Kupó P., Szakács Z., Solymár M., Habon T., Czopf L., Hategan L., Csányi B., Borbás J. et al. Direct Anticoagulants and Risk of Myocardial Infarction, a Multiple Treatment Network Meta-Analysis. *Angiology.* 2020;71(1):27–37. DOI: 10.1177/0003319719874255.
 31. Kwok C.S., Sirker A., Farmer A.D., Kontopantelis E., Potts J., Ayyaz U.I. Haq M., Ludman P. et al. In-hospital gastrointestinal bleeding following percutaneous coronary intervention.; British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) and National Institute of Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95(1):109–117. DOI: 10.1002/ccd.28222
 32. Laine L., McQuaid K.R. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(1):33–47. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.08.016
 33. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., Brindis R.G., Fihn S.D., Fleisher L.A., Granger C.B. Lange R.A. et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation.* 6;134(10):e123–155. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404
 34. Lingjie H., Zhang J., Zhang S. Risk factors of in-hospital mortality among patients with upper gastrointestinal bleeding and acute myocardial infarction. *Saudi J Gastroenterol.* 2018;24(3):177–182. DOI: 10.4103/sjg.SJG_492_17
 35. Liu L.P., Wang Y., Si R., Yuan M., Cheng K., Guo W.Y. Esomeprazole and rabeprazole did not reduce antiplatelet effects of aspirin/clopidogrel dual therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized, case-control study. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(1):7–16. DOI: 10.1517/14656566.2016.1110145
 36. Macaione F., Montaina C., Evola S., Novo G., Novo S. Impact of dual antiplatelet therapy with proton pump inhibitors on the outcome of patients with acute coronary syndrome undergoing drug-eluting stent implantation. *ISRN Cardiol.* 2012;2012:692–761. DOI: 10.5402/2012/692761
 37. Mehran R., Baber U., Steg P.G., Ariti C., Weisz G., Witzenbichler B., Henry T.D., Kini A.S. et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet.* 2013;382(9906):1714–1722. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1
 38. Ohman E.M., Roe M.T., Steg P.G., James S.K., Povsic T.J., White J., Rockhold F., Plotnikov A. et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomized trial. *Lancet.* 2017;389(10081):1799–1808. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30751-1
 39. Pioppo L., Bhurwal A., Reja D., Tawadros A., Mutneja H., Goel A., Patel A. Incidence of Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding Worsens Outcomes with Acute Coronary Syndrome: Result of a National Cohort. *Dig Dis Sci.* 2020. DOI: 10.1007/s10620-020-06266-7. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620020-06266-7>
 40. Sehested T.S.G., Carlson N., Hansen P.W., Gerds T.A., Charlott M.G., Torp-Pedersen C., Køber L., Gislason G.H. et al. Reduced Risk of Gastrointestinal Bleeding Associated With Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients Treated With Dual Antiplatelet Therapy After Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2019;40:1963–1970. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz104

41. Song X.T., Lü S.Z., Chen Y.D., Yuan F., Lin Y., Tian R., Chen X., Jin Z.N. et al. Incidence of in-hospital upper gastrointestinal haemorrhage post percutaneous coronary interventions in the drug eluting stent era: a single center experience. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2007;35(4):308–311 (in Chin.). DOI: 10.1093/eurheartj/ehz10
42. Sørensen H.T., Mellekjær L., Blot W.J., Nielsen G.L., Steffensen F.H., McLaughlin J.K., Olsen J.H. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2218–2224. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02248.x
43. Steg P.G., James S., Harrington R.A., Ardissino D., Becker R.C., Cannon C.P., Emanuelsson H., Finkelstein A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup 3394 analysis. *Circulation*. 2010;122(21):2131–2141. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582
44. Stockl K.M. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med*. 2010;170(8):704–710. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.34
45. Tong M.S., Sung P.H., Liu C.F., Chen K.H., Chung S.Y., Chua S., Chen C.J., Lee W.C. et al. Impact of Double Loading Regimen of Clopidogrel on Final Angiographic Results, Incidence of Upper Gastrointestinal Bleeding and Clinical Outcomes in Patients with STEMI Undergoing Primary Coronary Intervention. *Int Heart J*. 2017;58(5):686–694. DOI: 10.1536/ihj.16-325.
46. Wang L., Pei D., Ouyang Y., Nie X. Meta-analysis of Risk and Protective Factors for Gastrointestinal Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention/*International Journal of Nursing Practice*. 2018;25(1):e12707. DOI: 10.1111/ijn.12707
47. Wang Y., Ye Z., Ge L., Wang X., Wang Y., Hou L., Ma Z., Agoritsas T. et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;(368):I6744. DOI: 10.1136/bmj.I6744
48. Weisz G., Smilowitz N.R., Kirtane A.J., Rinaldi M.J., Parvataneni R., Xu K., Stuckey T.D., Maehara A. et al. Proton Pump Inhibitors, Platelet Reactivity, and Cardiovascular Outcomes After Drug-Eluting Stents in Clopidogrel-Treated Patients: The ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):e001952.
49. Whittemore J.C., Mooney A.P., Price J.M., Thomason J.J. Vet Intern Clinical, clinicopathologic, and gastrointestinal changes from administration of clopidogrel, prednisone, or combination in healthy dogs: A double-blind randomized trial. *Med*. 2019;33(6):2618–2627. DOI: 10.1111/jvim.15630

Поступила в редакцию 03.09.2020

Подписана в печать 21.09.2020

Для цитирования: Отдельнов Л.А., Мухин А.С., Мастюкова А.М., Цыганова Ю.Е. Желудочно-кишечные кровотечения у больных в остром периоде инфаркта миокарда: обзор литературы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(3):11–19. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/02.

GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: LITERATURE REVIEW

© Otdelnov L.A., Mukhin A.S., Mastjukova A.M., Tsyganova Yu.E.

Privolzhsky Research Medical University (PRMU)

10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, Nizhegorodsky region, 603005, Russian Federation

Currently, diseases of the circulatory system are the leading cause of death. A particular problem of a modern multidisciplinary hospital is the combination of acute coronary syndrome (ACS) with gastrointestinal bleeding (GIB), since it is characterized by a syndrome of mutual burdening and mutually exclusive approaches to treatment. The development of GIB in patients with ACS increases the mortality rate of patients to 50-80%. Despite the practical importance of this problem, today there are no clear recommendations and uniform principles for managing patients with such a unique scenario. The review describes in detail the reasons for the development of GIB in patients with ACS, discusses the mechanisms of action of drugs used in ACS and their importance in the development of GIB. It was found that the incidence of GIB in patients undergoing percutaneous coronary interventions reaches 4%, and the risk of re-bleeding doubles. The options for the treatment of GIB are considered: the role of endoscopic and drug hemostasis, as well as X-ray endovascular embolization of the gastric arteries, is shown as a minimally invasive alternative to traditional surgical intervention. Indications for discontinuation of dual antiplatelet therapy based on an objective assessment of the severity of bleeding have been formulated. Much attention is paid to the issue of prevention of GIB in patients with ACS. Risk factors for hemorrhagic complications were considered, and the risk assessment of possible GIB using the BARC scale was shown.

Keywords: acute myocardial infarction; acute coronary syndrome; gastrointestinal bleeding; proton pump inhibitors; thrombolytic therapy; endohemostasis.

Otdelnov Leonid A. – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Surgery named after B.A. Korolev, PRMU, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4446-2082. E-mail: leonotdelnov@yandex.ru (correspondence author)

Mukhin Aleksey S. – DM, Professor, Head of the Department of Surgery named after B.A. Korolev, PRMU, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2336-8900. E-mail: prof.mukhin@mail.ru

Mastyukova Anastasya M. – Resident of the Department of Surgery named after B.A. Korolev, PRMU, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0325-6728. E-mail: mastyukowa.a@yandex.ru

Tsyganova Yuliya E. – Resident of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy, PRMU, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3878-3456. E-mail: syganova_777@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 03.09.2020

Accepted 21.09.2020

For citation: Otdelnov L.A., Mukhin A.S., Mastyukova A.M., Tsyganova Yu.E. Gastrointestinal bleeding in patients with acute myocardial infarction: literature review. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(3):11–19. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/02.