

Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II

Бражник В. А.^{1,2}, Минушкина Л. О.¹, Гулиев Р. Р.³, Аверкова А. О.¹, Рогожина А. А.¹, Королева О. С.¹, Зубова Е. А.², Карманчикова Е. А.⁴, Хасанов Н. Р.⁵, Чичкова М. А.⁶, Боева О. И.⁷, Галаявич А. С.⁵, Затеищиков Д. А.^{1,2}

Цель. Выявление факторов риска кровотечений 2-5 типов по шкале BARC у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

Материал и методы. Использованы данные 1502 больных из наблюдательного открытого многоцентрового исследования, ОРАКУЛ II (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения) — 894 мужчин (59,5%) и 608 женщин (40,5%), возраст — 65,7±12,9 лет. 560 (37,3%) имели ОКС с подъемом сегмента ST и 942 (62,7%) — ОКС без подъема ST. Кровотечения зарегистрированы у 164 больных (10,9%), в том числе во время индексной госпитализации — у 39 (2,6%), из них тяжелых (типы 3-5) 0,5%, значимых — 1,7% (типы 2-5).

Результаты. В течение года после выписки кровотечения отмечены у 126 (8,4%) больных, больших — 0,8%, значимых — 2,4%. Развитие кровотечений 2-5 типа ассоциировалось с наличием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, снижением клиренса креатинина, гемоглобина, возрастом больных, применением антикоагулянтов в составе тройной или двойной антитромботической терапии, проведением чрескожных коронарных вмешательств при индексной госпитализации и наличием сердечной недостаточности 2-4 класса по Killip при поступлении. ROC-анализ показал, что прогностическая ценность шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ составляет 0,762, чувствительность — 62%, специфичность — 78%.

Заключение. Таким образом, нами на материале рутинной клинической практики создана простая шкала оценки риска кровотечений у больных ОКС.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):7-16

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-7-16>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, кровотечение, BARC, смертность, шкала риска ОРАКУЛ.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения г Москвы, Москва; ³ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Емануэля Российской академии наук, Москва; ⁴ГБУЗ Ставропольского края Ставропольская краевая клиническая специализированная психиатрическая больница № 1, Ставрополь; ⁵ФГБОУ ВО Казанский государственный

медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁶ГБУЗ Городская клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения г. Москвы Москва; ⁷ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, Россия.

Бражник В. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, главный врач, ORCID: 0000-0003-4144-4719, Минушкина Л. О.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4203-3586, Гулиев Р. Р. — н.с., ORCID: 0000-0001-8910-4137, Аверкова А. О. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-8867-117X, Рогожина А. А. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9742-359X, Королева О. С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5292-1336, Зубова Е. А. — врач, ORCID: 0000-0001-8377-1350, Карманчикова Е. А. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-3991-2547, Хасанов Н. Р. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8582-708X, Чичкова М. А. — д.м.н. профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6962-3260, Боева О. И. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-1816-8309, Галаявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Затеищиков Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики, зав. первичным сосудистым отделением, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
minushkina@mail.ru

АКШ — аорто-коронарное шунтирование, АТТ — антитромботическая терапия, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

Рукопись получена 11.02.2019

Рецензия получена 17.02.2019

Принята к публикации 25.02.2019



Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II

Brazhnik V. A.^{1,2}, Minushkina L. O.¹, Guliev R. R.³, Averkova A. O.¹, Rogozhina A. A.¹, Koroleva O. S.¹, Zubova E. A.², Karmanchikova E. A.⁴, Khasanov N. R.⁵, Chichkova M. A.⁶, Boeva O. I.⁷, Galyavich A. S.⁵, Zateyshchikov D. A.^{1,2}

Aim. To identify the risk factors for bleeding of BARC scale 2-5 types in patients after acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The data of 1502 patients from the open multicenter study, ORACUL II, were used — 894 men (59,5%) and 608 women (40,5%), mean age — 65,7±12,9 years. Five hundred sixty (37,3%) patients had ACS with ST-segment elevation and 942 (62,7%) — ACS without ST-segment elevation. Bleeding was recorded in 164 patients (10,9%), including index admission — in 39 (2,6%) patients, of which severe (types 3-5) — 0,5%, significant — 1,7% (types 2-5).

Results. Within a year after discharge, bleeding was observed in 126 (8,4%) patients, large — 0,8%, significant — 2,4%. The development of bleeding type 2-5 was associated with the presence of gastric ulcer and duodenal ulcer, gastrointestinal bleeding in history, decreased creatinine, hemoglobin clearance, age of patients, the use of anticoagulants in the composition of triple or double antithrombotic therapy,

conducting of percutaneous interventional procedures, the presence of heart failure 2-4 Killip class at admission. ROC analysis showed that the predictive value of the ORACLE bleeding risk scale is 0,762, sensitivity — 62%, specificity — 78%.

Conclusion. Thus, we based on routine clinical practice have created a simple scale for assessing the risk of bleeding in patients with ACS.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):7-16

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-7-16>

Key words: acute coronary syndrome, bleeding, BARC, mortality, ORACLE risk scale.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow; ²City Clinical Hospital № 51, Moscow; ³Institute for Biochemical Physics, Moscow; ⁴Stavropol Regional Clinical Psychiatric Hospital № 1, Stavropol; ⁵Kazan State Medical University, Kazan; ⁶City Clinical Hospital № 17, Moscow; ⁷Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

0000-0002-8867-117X, Rogozhina A.A. ORCID: 0000-0002-9742-359X, Koroleva O.S. ORCID: 0000-0001-5292-1336, Zubova E.A. ORCID: 0000-0001-8377-1350, Karmanchikova E.A. ORCID: 0000-0002-3991-2547, Khasanov N.R. ORCID: 0000-0001-8582-708X, Chichkova M.A. ORCID: 0000-0002-6962-3260, Boeva O.I. ORCID: 0000-0002-1816-8309, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Zateyshchikov D.A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

Brazhnik V.A. ORCID: 0000-0003-4144-4719, Minushkina L.O. ORCID: 0000-0002-4203-3586, Guliev R.R. ORCID: 0000-0001-8910-4137, Averkova A.O. ORCID:

Received: 11.02.2019 Revision Received: 17.02.2019 Accepted: 25.02.2019

Широкое внедрение интервенционных методов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и широкое использование современной антитромботической терапии (АТТ) сделало актуальной проблему безопасности. У каждого 10-го больного после эпизода ОКС в течение 2 лет развивается кровотечение, до 4% переносят его во время первичной госпитализации [1-3]. По некоторым данным, за последние 10 лет риск внутригоспитальных кровотечений у таких больных вырос в 1,8 раза. При этом, те, кто перенес серьезные кровотечения в стационаре,

имеют и более высокий риск ишемических эпизодов, в том числе фатальных, как минимум, в течение ближайшего года [4]. Перечисленные факты дали основания для формулировки концепции “избегания” риска кровотечений, однако до настоящего времени в широкой клинической практике она не используется. Существенным элементом данной концепции является учет факторов риска кровотечений, в связи с чем исследования в данной области не теряют своей актуальности.

Целью данного исследования было выявление факторов риска, ассоциированных с развитием кровотечений у больных ОКС в условиях реальной клинической практики.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Все больные (n=1502)
Мужчины/Женщины (n, %)	894 (59,5%)/608 (40,5%)
Возраст при включении, лет	65,7±12,9
ИМТ, кг/м ²	28,3±4,99
ОКСнST/ОКСбпST, (n, %)	560 (37,3%)/942 (62,7%)
ИБС в анамнезе, (n, %)	1132 (74,7%)
ИМ в анамнезе, (n, %)	466 (31,5%)
АГ в анамнезе, (n, %)	1320 (87,9%)
Инсульт в анамнезе, (n, %)	164 (12,6%)
ХСН до настоящей госпитализации, (n, %)	769 (51,2%)
СН 2-4 кл по Killip при поступлении, n (%)	297
Атеросклероз периферических артерий, (n, %)	401 (26,8%)
Сахарный диабет, (n, %)	354 (23,6%)
ХОБЛ, (n, %)	66 (4,3%)
Бронхиальная астма, (n, %)	36 (2,3%)
Апноэ сна, (n, %)	30 (2,0%)
ЯБ желудка и 12п.к., (n, %)	216 (14,3%)
ЖКК в анамнезе, (n, %)	26 (1,7%)
Заболевания печени, (n, %)	95 (6,3%)
Заболевания щитовидной железы, (n, %)	178 (11,8%)
Анемия в анамнезе, (n, %)	131 (8,7%)
Заболевания почек в анамнезе, (n, %)	584 (38,8%)
Онкологические заболевания в анамнезе, (n, %)	131 (8,7%)
Употребление алкоголя, (n, %)	672 (44,7%)
Курение, (n, %)	405 (26,9%)
Отягощенный анамнез ССЗ, (n, %)	553 (36,8%)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОКСпST — ОКС с подъемом сегмента ST, ОКСбпST — ОКС без подъема сегмента ST, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЯБ — язвенная болезнь, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, 12п.к. — двенадцатиперстная кишка.

Материал и методы

Настоящий анализ основан на данных, полученных в открытом наблюдательном многоцентровом исследовании ОРАКУЛ II (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения). Подбор больных осуществлялся в период с 2014 по 2017гг. Подробно критерии включения описаны в предшествующих публикациях [5]. Основанием для включения в исследование было наличие у больного ОКС при поступлении показаний к проведению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в данную госпитализацию, вне зависимости от того, проведено ЧКВ или нет.

Из включённых 1655 больных в представленный анализ вошли данные о 1502, имевших хотя бы 1 визит наблюдения после выписки из стационара. Критериями исключения были отсутствие согласия больного на участие в исследовании или невозможность контакта с больным после выписки. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Все пациенты получали стандартную терапию на основании действующих рекомендаций.

На визитах наблюдения (выписка из стационара, 25, 90, 180 и 360 день от момента включения) фиксировались все случаи кровотечений с описанием их характера, источника, тяжести, проводимого лечения и классификации по шкале BARC [6]. Также регистрировались неблагоприятные исходы (смерть и ее причина, повторные эпизоды ОКС, повторное проведение реваскуляризации после выписки из стационара, инсульты и случаи осложненного атероскле-

Таблица 2

Источник и тяжесть кровотечений, зарегистрированных в различные сроки наблюдения

	Визит "выписка"	Визит 25 день	Визит 90 день	Визит 180 день	Визит 360 день
Количество больных с кровотечением	39	39	31	41	45
Источник кровотечения					
ЖКК	8	7	4	4	8
Геморридальное	1	4	1	1	2
Место пункции	19	1 (при АКШ)			
Спонтанные п/к гематомы	2	1	1	1	2
Гематурия	3	1	3	5	2
Носовое	1	20	15	20	22
Маточное		1	1	1	1
Десневое		2	1	7	6
Гемоперикард	1				
Расслоение аневризмы аорты	1				
Внутричерепное кровоизлияние			1		
Послеоперационное			1 (при АКШ)	1	
Кровохарканье				1	
Неопределенный источник	3	2	1		2
Тяжесть кровотечения BARC					
1 ст	12	30	19	34	36
2 ст	18	5	8	6	5
3 ст	8	3	1	1	2
4 ст		1	1		
5 ст	1		2		2

Сокращения: ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

роза). Фиксировалась получаемая пациентом терапия: фармакологическая группа препаратов, доза и конкретный препарат.

Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

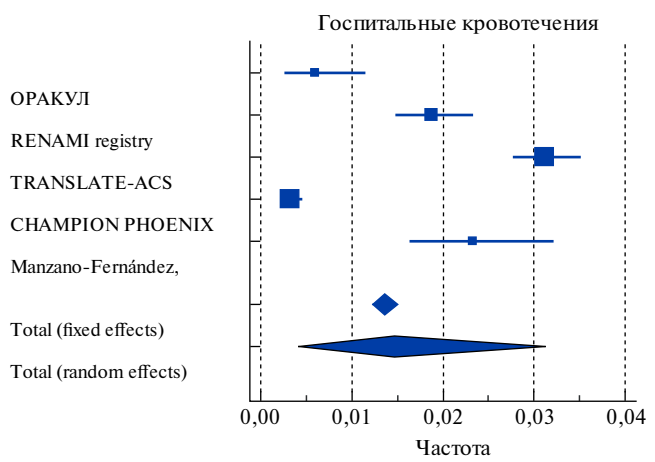
Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0 и MedCalc 18.5. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и величины стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если распределение соответствовало нормальному, для анализа достоверности их различия применяли t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального распределения применяли непараметрические методы расчета. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона.

Для оценки частоты кровотечений в сравнении с данными литературы был проведен мета-анализ данных исследований, опубликованных в 2015–2018 гг. Поиск литературы проводился в системе PubMed по ключевым словам "острый коронарный синдром", "кровотечение", "BARC". В мета-анализ включались исследования сопоставимыми с исследованием ОРАКУЛ сроками наблюдения за больными. Мета-анализ пропорций проводился с помощью статисти-

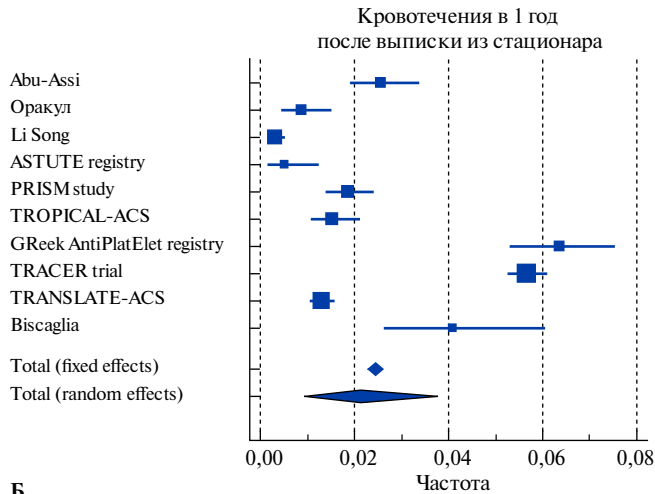
ческого пакета программ MedCalc с использованием преобразования Фримана-Туки для вычисления взвешенной суммарной доли по модели фиксированных и случайных эффектов. Гетерогенность модели оценивалась по критериям Q и I^2 .

Для оценки независимости влияния клинических факторов на риск кровотечения использовали логистическую регрессию. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, включали в многофакторный анализ. Коэффициенты для расчета прогностической формулы рассчитывали из линейного регрессионного анализа. Внутренняя валидация проводилась с помощью бутстрэп-метода. Классификация и оценку согласия модели и реальных данных проводилось методом Хосмера-Лемешова. Классификация считалась адекватной при значении $p > 0,20$.

Анализ диагностической точности тестируемой шкалы проводился путём построения характеристических кривых (receiver operator characteristic curve, ROC-кривых) для каждого диагностического критерия и вычисления площади под этими кривыми (area under curve, AUC). Также для каждого тестируемого диагностического критерия рассчитывались чувствительность, специфичность. Сравнение диагностической значимости в разных клинических группах проводилось путем сравнения площадей под ROC-кривыми тестом Hanley и McNeil.



A



B

Рис. 1 (А, Б). Мета-анализ частоты госпитальных (А) и отдаленных (Б) кровотечений у больных после ОКС.

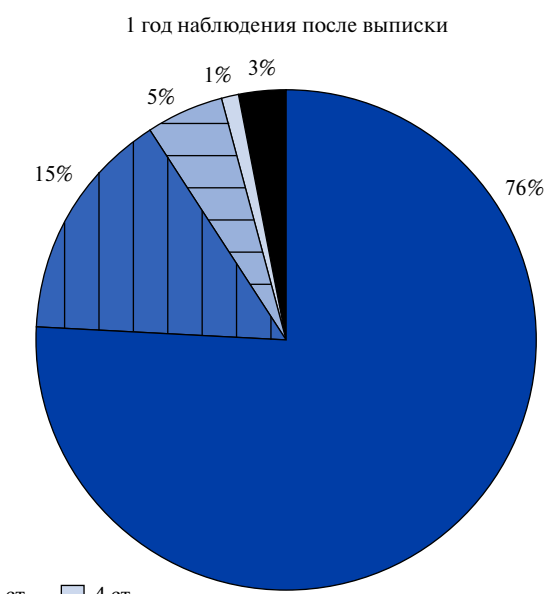
Представленная работа является инициативным открытым наблюдательным многоцентровым исследованием, организованным кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” УД ПРФ. Авторы не заявляют конфликта интересов.

Результаты

В период наблюдения кровотечения были зарегистрированы всего у 164 из 1502 больных (10,9%), в течение индексной госпитализации — у 39 (2,6%), в течение года после индексной госпитализации — у 126 (8,4%), у 19 (1,2%) больных регистрировались повторные кровотечения на нескольких визитах. Частота тяжелых госпитальных кровотечений (типы 3-5 по BARC) составила 0,5%, значимых — 1,7% (типы 2-5 по BARC). Для кровотечений, развившихся после выписки из стационара, частота больших составила 0,8%, значимых — 2,4%. Тяжесть и источники кровотечений охарактеризованы в таблице 2.



■ 1 ст □ 4 ст
 ▨ 2 ст ■ 5 ст
 ▨ 3 ст



■ 1 ст □ 4 ст
 ▨ 2 ст ■ 5 ст
 ▨ 3 ст

Рис. 2. Тяжесть кровотечений в период первичной госпитализации и в течение 1 года после выписки.

На рисунке 1 представлены результаты мета-анализа частот кровотечений у больных с ОКС, опубликованных в 2015-2018гг [7-18]. Для мета-анализа были выбраны все исследования, в которых тяжесть кровотечений оценивалась по критериям BARC. Отдельно проанализирована частота госпитальных кровотечений и кровотечений в течение 1 года после эпизода ОКС. Следует отметить, что представленные данные характеризуются большой гетерогенностью и для

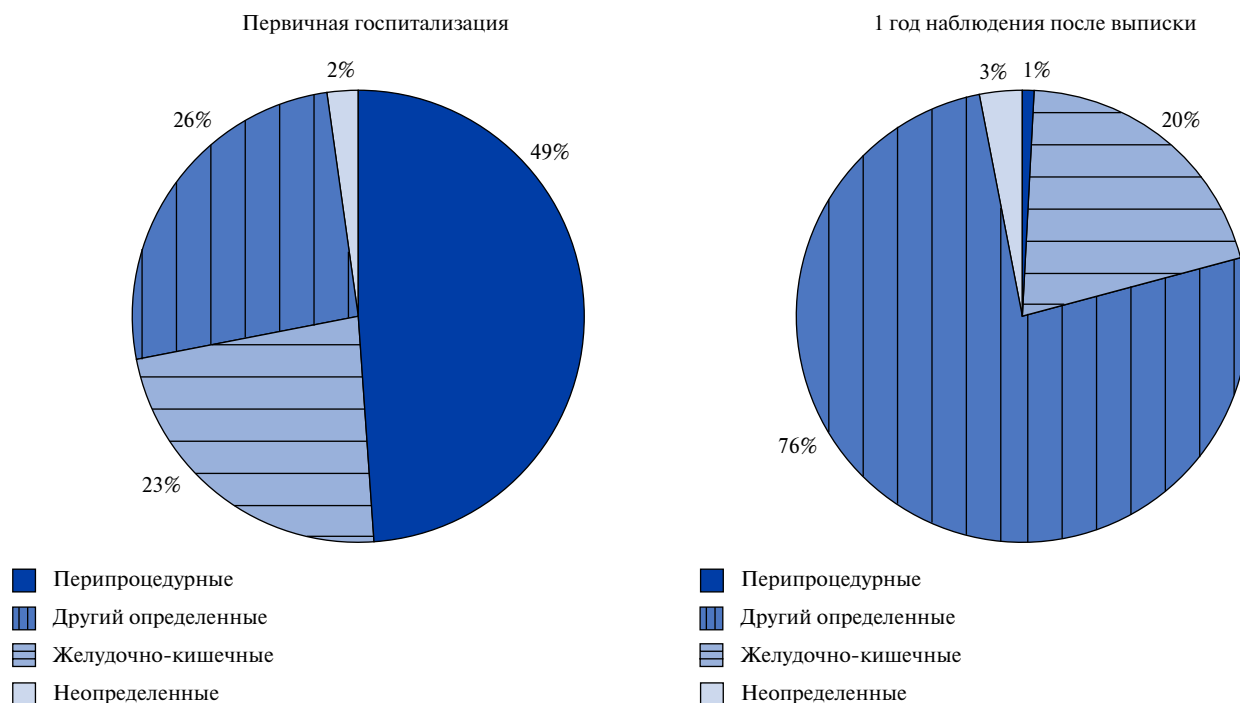


Рис. 3. Источники кровотечений в период первичной госпитализации и в течение 1 года после выписки.

частот госпитальных кровотечений, и для кровотечений, зафиксированных в отдаленные сроки после выписки из стационара (в течение 1 года наблюдения) — Q-критерий 319,62 и 820,53, соответственно. При проведении анализа распределения Фуннела для частоты госпитальных кровотечений оно было симметричным, а для постгоспитальных — асимметричным, что говорит о большем разнообразии влияющих факторов. В обоих случаях данные исследования ОРАКУЛ оказались внутри 95% доверительного интервала.

В период индексной госпитализации регистрировались преимущественно кровотечения, связанные с проведением коронароангиографии (КАГ) и реваскуляризации — 49%. Второй по частоте причиной кровотечений были желудочно-кишечные (ЖКК) — 23%. Одно из кровотечений оказалось фатальным (расслоение аневризмы аорты) (рис. 2). После выписки из стационара среди причин кровотечений наиболее часто отмечались носовые, десневые, урологические и другие известные причины кровотечений (76%), второй по частоте причиной были ЖКК (20%). Перипроцедурные (1%) и неуточненные (3%) кровотечения были редки (рис. 3). Во время индексной госпитализации тяжесть кровотечений соответствовала 2 типу (40%) (малые) и 3 типу (22%) (большие) по шкале BARC, 1 случай фатального кровотечения (3%) (5 тип). После выписки из стационара чаще отмечались незначительные кровотечения (1 тип) (76%). Отмечены 2 случая кровотечений, ассоциированных с проведением аорто-коронарного шунтирования (АКШ) (4 тип) и 3 случая смертей от кровоте-

чений (5 тип). Всего кровотечения соответствующие 2-5 типу (малые, большие, ассоциированные с АКШ и фатальные) отмечены у 64 больных (37,6%).

Учитывая абсолютное число кровотечений и значимость кровотечений 2-5 типов по шкале BARC, для расчета риска они были объединены. Оказалось, что развитие кровотечений 2-5 типа по шкале BARC ассоциировано с наличием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и ЖКК в анамнезе, анамнезом заболеваний почек и снижением клиренса креатинина, наличием в анамнезе анемии и уровнем гемоглобина и гематокрита при поступлении, возрастом больных, применением антикоагулянтов в составе тройной или двойной АТТ, проведением ЧКВ при индексной госпитализации и наличием сердечной недостаточности (СН) 2-4 класса по Killip при поступлении (табл. 3).

Независимо ассоциированными с развитием кровотечений по данным регрессионного анализа оказались возраст, снижение гемоглобина и клиренса креатинина, проведение ЧКВ в индексную госпитализацию, применение пероральных антикоагулянтов, сердечная недостаточность 2 и выше класса по Killip и наличие в анамнезе язвенной болезни (табл. 4). Независимо ассоциированные с развитием кровотечений факторы были включены в модель расчета риска ОРАКУЛ. Для удобства вычислений коэффициенты, полученные в регрессионном анализе, приведены к целочисленным (баллам). Для каждой непрерывной переменной были созданы точки отсечения, при которых соотношение между переменной и риском кровотечений становилось плоским и кли-

Таблица 3

Клиническая характеристика больных с ОКС в зависимости от наличия клинически значимых кровотечений

Показатель	Больные без кровотечений или с кровотечениями 1 ст по BARC (n=1443)	Больные с кровотечениями 2-5 ст по BARC (n=59)	p
Мужчины/Женщины (n, %)	863 (59,7%)/580 (40,1%)	32 (54,2%)/27 (45,8%)	0,648
Возраст при включении, лет	65,6±12,91	70,8±12,70	0,002
ИМТ, кг/м ²	28,3±5,01	28,0±4,49	0,477
ОКСПСТ/ОКСБПСТ, (n, %)	541 (37,4%)/902 (62,6%)	19 (32,0%)/40 (68,0%)	0,233
ИБС в анамнезе, (n, %)	1075 (74,4%)	47 (76,7%)	0,789
ИМ в анамнезе, (n, %)	441 (31,0%)	25 (42,4%)	0,066
АГ в анамнезе, (n, %)	1270 (88,0%)	50 (84,7%)	0,239
МА в анамнезе, (n, %)	267 (18,5%)	16 (37,1%)	0,102
Инсульт в анамнезе, (n, %)	160 (10,2%)	4 (6,9%)	0,145
ХСН до настоящей госпитализации, (n, %)	737 (51,1%)	32 (54,2%)	0,666
СН 2-4 кл по Killip при поступлении, n (%)	280 (19,1%)	17 (28,1%)	0,050
Атеросклероз периферических артерий, (n, %)	388 (27,0%)	13 (22,0%)	0,671
ХОБЛ, (n, %)	63 (4,4%)	3 (5,1%)	0,781
Бронхиальная астма, (n, %)	32 (2,2%)	4 (6,8%)	0,052
Апноэ сна, (n, %)	29 (2,0%)	1 (1,7%)	0,844
ЯБ желудка и 12п.к., (n, %)	202 (14,1%)	14 (23,7%)	0,038
ЖКК в анамнезе, (n, %)	21 (1,5%)	5 (8,9%)	0,003
Заболевания печени, (n, %)	91 (6,3%)	4 (6,8%)	0,792
Заболевания щитовидной железы, (n, %)	168 (11,7%)	10 (16,9%)	0,482
Анемия в анамнезе, (n, %)	119 (8,6%)	12 (20,7%)	0,010
Заболевания почек в анамнезе, (n, %)	556 (38,7%)	28 (44,1%)	0,759
Онкологические заболевания в анамнезе, (n, %)	124 (8,6%)	7 (12,1%)	0,673
Употребление алкоголя, (n, %)	651 (45,6%)	21 (35,6%)	0,434
Курение, (n, %)	390 (27,0%)	15 (25,4%)	0,758
Отягощенный анамнез ССЗ, (n, %)	528 (38,9%)	25 (43,1%)	0,713
Антитромботическая терапия при выписке из стационара			
Нет терапии, (n, %)	6 (0,5%)	2 (3,7%)	0,052
АСК или клопидогрел (монотерапия), (n, %)	87 (6,6%)	2 (3,7%)	0,056
АСК+тикагрелор, (n, %)	563 (43,0%)	21 (38,9%)	0,156
АСК+клопидогрел, (n, %)	543 (41,5%)	20 (37,0%)	0,169
Тройная АТТ, (n, %)	58 (4,4%)	5 (9,3%)	0,008
Антиагрегант+антикоагулянт, (n, %)	45 (3,4%)	4 (7,4%)	0,003
Антикоагулянт, (n, %)	5 (0,4%)	0	0,237
ЧКВ при индексной госпитализации, (n, %)	748 (56,3%)	42 (75,0%)	0,006
Лабораторные параметры при поступлении в стационар			
Нв, *10 ⁹ /л	135,9±19,15	125,6±6,82	0,001
Гематокрит, %	40,6±6,36	38,2±0,68	0,011
Лейкоциты, *10 ¹² /л	11,0±22,30	9,9±3,85	0,626
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	236,5±75,79	227,5±82,65	0,522
Глюкоза, ммоль/л	8,32±4,74	8,42±3,11	0,532
Общий холестерин, ммоль/л	5,63±2,641	5,49±1,671	0,791
ЛНП, ммоль/л	3,24±1,122	3,21±1,466	0,184
ЛВП, ммоль/л	1,11±0,394	1,18±0,431	0,669
Триглицериды, ммоль/л	1,74±1,231	1,51±1,009	0,249
Мочевая кислота, ммоль/л	396,7±279,98	489,77±214,547	0,083
Креатинин, мкмоль/л	98,87±36,435	100,11±25,443	0,578
КК по Кокрофту-Голту, мл/мин	78,8±32,76	66,4±25,17	0,01
СКФ MDRAD, мл/мин/ 1,73 м ²	42,07±13,361	44,87±11,274	0,297

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОКСПСТ — ОКС с подъемом сегмента ST, ОКСБПСТ — ОКС без подъема сегмента ST, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, МА, мерцательная аритмия, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЯБ — язвенная болезнь, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, Нв — гемоглобин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, КК — клиренс креатинина, СКФ MDRAD — скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD, 12п.к. — двенадцатиперстная кишка.

Таблица 4

Независимые предикторы кровотечений 2-5 типа по BARC

Факторы	Кровотечения 2-5 типа по BARC			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p
Возраст, кватили	2,58 [1,59-4,18]	0,001	2,66 [1,19-2,31]	0,003
СН 2-4 кл по Killip при поступлении	2,16 [1,51-3,11]	0,017	2,01 [1,17-2,96]	0,033
ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки	1,91 [1,03-3,55]	0,04	5,00 [1,154-1,71]	0,031
ЖКК в анамнезе	6,23 [2,26-17,19]	0,001	0,95 [0,68-1,32]	0,799
Анемия в анамнезе	2,55 [1,32-4,93]	0,005	1,13 [0,63-1,68]	0,754
Прием антикоагулянтов в составе тройной и двойной АТТ	2,24 [1,07-4,72]	0,032	1,74 [1,01-2,47]	0,047
ЧКВ при индексной госпитализации	2,31 [1,25-4,28]	0,007	3,03 [1,44-6,37]	0,003
Нв, по кватилиям	2,29 [1,59-3,33]	0,0001	1,97 [1,06-2,87]	0,045
Гематокрит, по кватилиям	1,94 [1,08-2,76]	0,03	0,99 [0,67-1,38]	0,899
КК по Кокрофту-Голту, мл/мин, по кватилиям	1,60 [1,13-2,28]	0,008	2,12 [1,43-2,86]	0,02

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ЯБ — язвенная болезнь, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, АТТ — антитромботическая терапия, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, Нв — гемоглобин, КК — клиренс креатинина.

Таблица 5

Шкала ОРАКУЛ

Параметры	
Возраст до 55 лет	0 баллов
56-65 лет	8 баллов
66-75 лет	16 баллов
Старше 75 лет	24 балла
Гемоглобин при поступлении — выше 125 г/л	0 баллов
100-125 г/л	48 баллов
Ниже 100 г/л	96 баллов
Класс СН по Killip при поступлении	
1 кл	0 балла
2-4 кл	17 баллов
Клиренс креатинина	
Выше 90 мл/мин	0 баллов
60-89 мл/мин	6 баллов
Ниже 60 мл/мин	12 баллов
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной в анамнезе	20 баллов
Применение антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами после ОКС (двойная или тройная терапия)	36 баллов
ЧКВ во время индексной госпитализации	38 баллов

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

нически значимым (табл. 5). Сумма баллов полученной шкалы для каждого больного была сопоставлена с риском кровотечений (рис. 4). При внутренней валидации модели были получены следующие классификационные интервалы: при сумме до 67 баллов риск кровотечений низкий (менее 1,5%), 68-107 баллов — умеренный (2,8%), 108-133 баллов — высокий (5,1%), свыше 134 — очень высокий — 11,7% (табл. 6). При этом в нижнем классификационном интервале риск кровотечений оказался ниже ожидаемого, а в интервалах 68 баллов и более — выше ожидаемого.

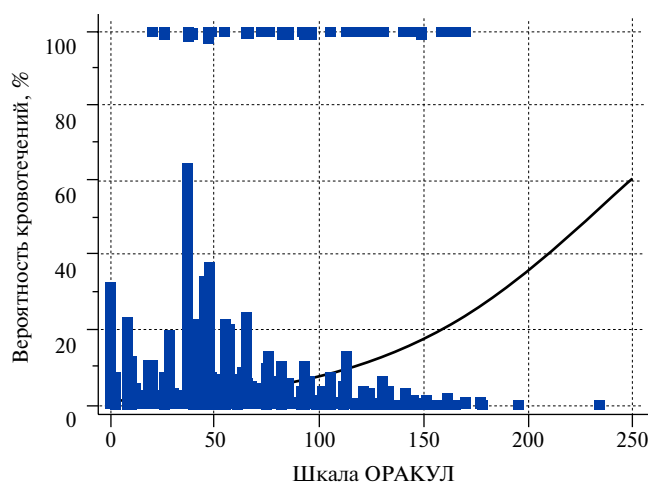


Рис. 4. Распределение целочисленного показателя риска по шкале ОРАКУЛ и вероятность клинически значимого кровотечения (2-5 тип по BARC) в течение года после ОКС.

Таблица 6

Внутренняя валидация шкалы ОРАКУЛ

Интервал	% неблагоприятных исходов	Отношение вероятности к ожидаемому	95% ДИ
0-67	1,5%	0,555	0,388-0,792
68-107	2,8%	1,269	0,783-2,054
108-133	5,1%	1,987	1,021-3,868
134-250	11,7%	6,831	3,562-13,099

Классификация риска на основе предложенной шкалы оказалась адекватной — $p=0,576$ в тесте Хосмера-Лемешева, а прогностическая ценность хорошей — площадь под ROC-кривой 0,762 (рис. 5). Чувствительность приведенной модели составила 62%, специфичность — 78%.

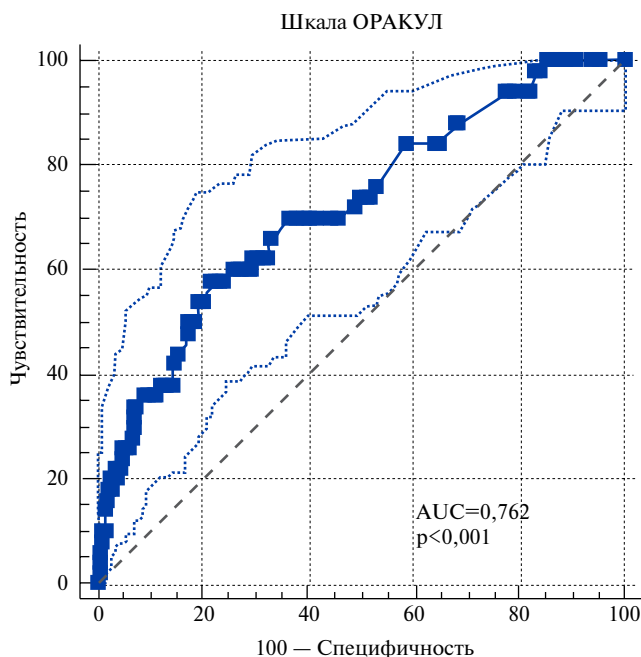


Рис. 5. ROC — кривая для шкалы ОРАКУЛ.

Обсуждение

Геморрагические события у больных с ОКС могут быть одним из важнейших прогностически неблагоприятных факторов. Впервые влияние кровотечений на прогноз больных с ОКС было показано при мета-анализе данных 3 исследований — GUSTO Пб, PURSUIT и PARAGON B, в общей сложности включавшем более 24 тыс. больных. Мета-анализ показал, что больные, получившие в период госпитализации в связи с ОКС переливание крови, имеют существенно более высокий уровень смертности и повторных инфарктов миокарда (ИМ) в течение первых 30 дней после ОКС [19]. В исследовании OASIS-5 фондапаринукс в сопоставлении с эноксапаринумом, не отличаясь по эффективности в период лечения, оказался существенно более безопасным. При последующем наблюдении (после окончания лечения), однако, ишемические события также встречались достоверно реже в группе фондапаринукса, что дало основания подсчитать, что каждая шестая смерть, зарегистрированная у больных с ОКС в первые 30 дней от момента дестабилизации, приходилась на пациентов, переносивших в период госпитализации кровотечения [20]. В субанализе исследования PLATO также показано, что увеличение риска неблагоприятного исхода после ранних спонтанных ишемических событий и после эпизодов больших кровотечений сопоставимо. При этом геморрагические события часто предшествуют повторным ишемическим событиям [21]. Подобная корреляция геморрагических и ишемических событий выявлена и в Швейцарской когорте больных с ОКС, включаю-

щей 1901 больного. Шкала оценки риска, включающая всего 3 показателя — возраст, фракцию выброса и уровень креатинина крови, позволяла прогнозировать риск коронарных событий, смерти и инсультов. Одновременно, тяжесть кровотечений, оцениваемая по шкалам TIMI и GUSTO, коррелировала с нарастанием количества баллов созданной системы оценки коронарного риска [22]. У пациентов с ОКС достаточно часто (от 10 до 40% случаев) выявляется анемия, которая может быть и симптомом тяжелых сопутствующих заболеваний. У части больных снижение уровня гемоглобина возникает в период лечения в стационаре и связано с проведением активной антитромботической терапии и развитием кровотечений. Как правило, внутригоспитальные кровотечения и снижение гемоглобина коррелируют с неблагоприятным коронарным прогнозом и повышенным риском тромботических осложнений [23]. Такие данные подчеркивают необходимость прогнозирования и возможной профилактики кровотечений у больных ОКС, а также соблюдения баланса тромботических и геморрагических рисков при проведении терапии.

При использовании классификации кровотечений по BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [6] увеличение риска повторных ишемических событий у больных с ОКС характерно для кровотечений 2 типа и выше, 1 тип (незначительные кровотечения) существенно на риск неблагоприятных исходов не влияет [24]. Для кровотечений класса 3b их прогностическое значение было сопоставимо со значением повторных ИМ. Уровень смертности после повторных ИМ был достоверно ниже, чем после кровотечений класса 3c [25].

В нашем исследовании частота значимых кровотечений была ниже, чем в большинстве опубликованных ранее исследований. Проведенный нами мета-анализ показал очень большую гетерогенность данных о частоте кровотечений, что может быть связано с различиями в проводимой АТТ. При этом внутригоспитальные кровотечения при индексной госпитализации демонстрируют большую однородность данных. Большой разброс данных требует дополнительного анализа способов оценки тяжести кровотечений, а также указывает на необходимость совершенствования прогностических моделей.

В регистре BleeMACSc частота больших кровотечений по BARC в 1-й год после проведения ЧКВ составила 3,2 на 100 больных в год (в нашем таких больных было меньше — 2,3%). Этот регистр интересен тем, что пациенты по основным клиническим характеристикам близки к пациентам, включенным в наше исследование. Также и шкала риска кровотечений, разработанная на основе регистра BleeMACS оказалась близка по набору факторов к модели оценки риска, полученной на основании исследова-

ния ОРАКУЛ [26]. Обе модели включают такие факторы, как возраст, уровень креатинина, уровень гемоглобина. В нашей модели расчета риска наличие в анамнезе язвенной болезни оказалось более значимым фактором, чем наличие кровотечений в анамнезе (как в VleeMACS). Анамнез онкологических заболеваний существенного влияния на прогноз не имел. Нужно отметить, что такие факторы, как возраст, уровень гемоглобина (или анемия в анамнезе), снижение функции почек входит в большинство моделей расчета риска кровотечений [27, 28]. Снижение клиренса креатинина ниже 60 мл/мин входит как независимый фактор в шкалу PARIS [29]. Интересно, что и в нашем регистре, использован показатель клиренса креатинина, а не клубочковой фильтрации. Ранее в Американском регистре больных с ОКС, включающем 1699 больных из 3 центров, сравнили прогностическую значимость скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формулам MDRD и СКД-EPI, и клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта по отношению к риску геморрагических и атеротромботических событий. Оказалось, показатель клиренса креатинина имел большую диагностическую ценность при расчете риска коронарных событий и общей смертности по сравнению со СКФ по формуле MDRD и превосходил СКФ по формуле СКД-EPI при оценке риска кровотечений [30].

В шкале PARIS одним из прогностических факторов является прием антикоагулянтов в составе трой-

ной АТТ, в нашей шкале риска любой прием антикоагулянтов оказался предиктором высокого риска кровотечений.

Наличие СН при поступлении в стационар стало еще одним фактором, имевшим независимое влияние на риск кровотечений в нашем исследовании. Наличие СН используется также при расчете риска по шкалам ACTION и CRUSADE [31, 32]. В одном из исследований независимым фактором риска кровотечений оказалась сниженная фракция выброса [33].

Существенное значение в нашем исследовании имела также тактика ведения больных — пациенты, перенесшие ЧКВ, имели в 3 раза более высокий риск кровотечений. Это согласуется, например, с данными исследования ACCOAST, где проведение ЧКВ увеличивало риск кровотечений в 2,2 раза [33].

Таким образом, шкала ОРАКУЛ показала хорошую прогностическую ценность по отношению к риску всех значимых кровотечений в течение года у больных, перенесших ОКС. Шкала проста в применении и предсказывает кровотечения в условиях реальной клинической практики отечественных сосудистых центров. Указанные факторы создают благоприятные условия для внедрения шкалы в практику.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Voss WB, Lee M, Devlin GP, Kerr AJ. Incidence and type of bleeding complications early and late after acute coronary syndrome admission in a New Zealand cohort (ANZACS-QI-7). *N Z Med J.* 2016 Jul 1;129(1437):27-38.
- Castini D, Centola M, Ferrante G, et al. Comparison of CRUSADE and ACUITY-HORIZONS Bleeding Risk Scores in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Heart, lung & circulation* 2018. doi:10.1016/j.hlc.2018.02.012.
- Zocca P, Kok MM, van der Heijden LC, et al. High bleeding risk patients with acute coronary syndrome treated with contemporary drug-eluting stents and Clopidogrel or Ticagrelor: Insights from CHANGE DAPT. *International journal of cardiology.* 2018;268. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.116.
- Sabbag A, Guetta V, Fefer P, et al. Temporal Trends and Outcomes Associated with Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes: A Decade-Long Perspective from the Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys 2000-2010. *Cardiology.* 2015;123(3):163-71. doi:10.1159/000430838.
- Averkova AO, Brazhnik VA, Koroleva OS, et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of ORACUL II observation trial. *Medical news of North Caucasus.* 2017;12(1):5-8. (In Russ.) Аверкова А.О., Бражник В.А., Королева О.С., и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(1):5-8.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011 Jun 14;123(23):2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
- Guerrero C, Garay A, Ariza-Solé A, et al. Anemia in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel or ticagrelor: Insights from the RENAMI registry. *Thromb Res.* 2018 May 22;167:142-8. doi:10.1016/j.thromres.2018.05.024.
- Amin AP, Wang TY, McCoy L, et al. Impact of Bleeding on Quality of Life in Patients on DAPT: Insights From TRANSLATE-ACS. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jan 5;67(1):59-65. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.034.
- Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, et al. Short- and long-term mortality following bleeding events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from four validated bleeding scales in the CHAMPION trials. *EuroIntervention.* 2018 Feb 2;13(15):e1841-e1849. doi:10.4244/EIJ-D-17-00723.
- Manzano-Fernández S, Sánchez-Martínez M, Flores-Blanco PJ, et al. Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2016 Apr 1;117(7):1047-54. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.048.
- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Cobas-Paz R, et al. Assessing the performance of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores for predicting one-year out-of-hospital bleeding in acute coronary syndrome patients. *EuroIntervention.* 2018 Mar 20;13(16):1914-22. doi:10.4244/EIJ-D-17-00550.
- Song L, Guan C, Yan H, et al. Validation of contemporary risk scores in predicting coronary thrombotic events and major bleeding in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantations. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018 Feb 15;91(S1):573-81. doi:10.1002/ccd.27468.
- Godino C, Chiarito M, Donahue M, et al. Midterm and one-year outcome of amphillimus polymer free drug eluting stent in patients needing short dual antiplatelet therapy. Insight from the ASTUTE registry (Amphillimus Italian multicenter Registry). *Int J Cardiol.* 2017 Mar 15;231:54-60. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.023.
- Sharma PK, Chhatriwalla AK, Cohen DJ, et al. Predicting long-term bleeding after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Feb 1;89(2):199-206. doi:10.1002/ccd.26529.
- Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017 Oct 14;390(10104):1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
- Hamilos M, Petousis S, Xanthopoulos I, et al. Antiplatelet treatment in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a GReek AntiPlatelet registry substudy. *Coron Artery Dis.* 2018 Jan;29(1):53-9. doi:10.1097/MCA.0000000000000547.

17. Vranckx P, White HD, Huang Z, et al. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 10;67(18):2135-44. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.056.
18. Biscaglia S, Campo G, Pavasini R, et al. Occurrence, causes, and outcome after switching from ticagrelor to clopidogrel in a real-life scenario: data from a prospective registry. *Platelets*. 2016 Jul;27(5):484-7. doi:10.3109/09537104.2015.1119815.7.
19. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Jama* 2004, 292(13):1555-62.
20. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2009;30(6):655-61.
21. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2017 Apr;186:91-99. doi:10.1016/j.ahj.2017.01.010.
22. Stahli BE, Wischnewsky MB, Jakob P, et al. Predictive value of the age, creatinine, and ejection fraction (ACEF) score in patients with acute coronary syndromes. *International journal of cardiology* 2018. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.134.
23. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, et al. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 May 30;14:109-118. doi:10.2147/VHRM.S140951.
24. Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017 Mar 14;38(11):804-810. doi:10.1093/eurheartj/ehw525.
25. Caneiro-Queija B, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Differential Prognostic Impact on Mortality of Myocardial Infarction Compared With Bleeding Severity in Contemporary Acute Coronary Syndrome Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Oct;71(10):829-836. doi:10.1016/j.rec.2018.02.008.
26. Raposeiras-Roubin S, Faxen J, Iniguez-Romo A, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *Int J Cardiol*. 2018 Mar 1;254:10-15. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.103.
27. Alraies MC, Lee SY, Lipinski MJ, et al. Effect of Bleeding Risk on Type of Stent Used in Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology*. 2017;120(8):1272-8.
28. Alfredsson J, Neely B, Neely ML, et al. Predicting the risk of bleeding during dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. *Heart (British Cardiac Society)* 2017, 103(15):1168-76.
29. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol* 2016, 67(19):2224-34.
30. Rivera-Caravaca JM, Ruiz-Nodar JM, Tello-Montoliu A, et al. Disparities in the Estimation of Glomerular Filtration Rate According to Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease-4, and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equations and Relation With Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(9).
31. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
32. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG. *The American journal of cardiology*. 2011;107(8):1136-43.
33. Widimsky P, Motovska Z, Bolognese L, et al. Predictors of bleeding in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel. *Heart (British Cardiac Society)* 2015;101(15):1219-24.