



Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1

Комаров А. Л.¹, Шахматова О. О.¹, Коробкова В. В.¹, Новикова Е. С.¹, Гуськова Е. В.¹, Яровая Е. Б.², Балахонова Т. В.¹, Шулешова А. Г.¹, Панченко Е. П.¹

Цель. Оптимизировать шкалу риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), длительно получающих антиагрегантную терапию.

Материал и методы. Шкала риска ЖКК разработана на основании данных проспективного РЕГистра Анти тромботической Терапии РЕГАТА-1, ClinicalTrials NCT04347200 (934 больных стабильной ИБС, 78,6% мужчин, возраст 61±10,7 лет). 76% — включены после плановых чрескожных коронарных вмешательств и получали двойную анти тромботическую терапию в течение 6-12 мес. После эпизода ЖКК больным обязательно назначались ингибиторы протонного насоса. В качестве референсного метода оценки риска ЖКК была выбрана шкала Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2015г. Дополнительно оценивались показатели, определяющие тяжесть ИБС и распространенность атеросклероза (поражение брюшного отдела аорты и периферических артерий), подтвержденного посредством ультразвукового скрининга.

Результаты. Медиана наблюдения составила 2,5 года [1,1-14,7 лет]. Частота ЖКК — 1,9 случаев на 100 человек/год. Частота рецидивов кровотечения эпизода ЖКК составила 13,7%, а частота тромбозов достигала 31,4%. На основании результатов многофакторной модели логистической регрессии разработана новая шкала оценки риска ЖКК — «РЕГАТА». В соответствии с величиной отношения шансов, были присвоены баллы за каждый независимый фактор риска (ФР): возраст ≥80 лет — 3 балла, анамнез эрозий, язвенной болезни или перенесенного ЖКК — по 3 балла за каждый ФР, прием антикоагулянтов — 4 балла, нестероидных противовоспалительных средств — 2 балла. Новыми предикторами оказались «бремя» атеротромбоза (периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты) — 2 балла и хроническая сердечная недостаточность (у большинства — после перенесенного инфаркта миокарда) — 2 балла. Определено отрезное значение (≥4 баллов), отражающее высокий риск ЖКК (чувствительность 80,4%, специфичность — 84,5%). Шкала «РЕГАТА» оказалась мощнее традиционной шкалы ЕОК 2015г: AUC=0,88 (95% доверительный интервал 0,86-0,9) vs AUC=0,79 (95% доверительный интервал 0,76-0,82), p=0,04.

Заключение. Выявленные предикторы развития ЖКК (атеросклероз периферических артерий и брюшного отдела аорты, а также хроническая сердечная недостаточность) и разработанная шкала «РЕГАТА» позволили улучшить прогнозирование и профилактику данного осложнения у больных стабильной ИБС длительно принимающих антиагрегантную терапию.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиагрегантная терапия, желудочно-кишечное кровотечение, чрескожное коронарное вмешательство, ингибиторы протонного насоса, периферический атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials NCT04347200.

¹ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Комаров А. Л.* — д.м.н., в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Шахматова О. О. — к.м.н., н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-4616-1892, Коробкова В. В. — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0003-3536-9177, Новикова Е. С. — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5084-5210, Гуськова Е. В. — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-7034-1394, Яровая Е. Б. — профессор кафедры теории вероятности механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. и руководитель группы сосудистых исследований отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Шулешова А. Г. — д.м.н., профессор, зав. эндоскопическим отделением, ORCID: 0000-0003-1201-5931, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-9158-2522.

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

ДАТТ — двойная анти тромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПН — ингибиторы протонного насоса, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОШ — отношение шансов, ТО — тромботические осложнения, УЗДС — ультразвуковое доплеровское сканирование, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, AUC — площадь под кривой ошибок, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, ROC-анализ — анализ с помощью кривой ошибок.

Рукопись получена 16.04.2021

Рецензия получена 12.05.2021

Принята к публикации 06.06.2021



Для цитирования: Комаров А. Л., Шахматова О. О., Коробкова В. В., Новикова Е. С., Гуськова Е. В., Яровая Е. Б., Балахонова Т. В., Шулешова А. Г., Панченко Е. П. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной анти тромботической терапии РЕГАТА-1. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4465. doi:10.15829/1560-4071-2021-4465

Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1

Komarov A. L.¹, Shakhmatova O. O.¹, Korobkova V. V.¹, Novikova E. S.¹, Guskova E. V.¹, Yarovaya E. B.², Balakhonova T. V.¹, Shuleshova A. G.¹, Panchenko E. P.¹

Aim. To optimize the upper gastrointestinal bleeding (UGIB) risk scale in patients with chronic coronary artery disease (CAD) receiving long-term antiplatelet therapy.

Material and methods. The UGIB risk scale was developed based on the prospective REGistry of long-term AnTithrombotic TherApy-1 REGATTA-1

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200). The registry includes 934 patients with stable CAD (men, 78,6%; median age, 61±10,7 years), 76% of whom were included after elective percutaneous coronary interventions and received dual antiplatelet therapy for 6-12 months. After a UGIB episode, patients were prescribed proton pump inhibitors. The 2015 European Society of Cardiology (ESC) scale was used for assessing the UGIB risk. In addition, we evaluated the ultrasound data on atherosclerotic burden (abdominal aorta and peripheral arteries).

Results. The median follow-up was 2,5 years [1,1-14,7 years]. The incidence of UGIB was 1,9 cases per 100 patient/years. Recurrent UGIB episodes and thrombosis was recorded in 13,7% and 31,4%, respectively. Based on the results of a multivariate logistic regression, a novel scale for assessing the UGIB risk (REGATTA) has been developed. In accordance with the odds ratio, points were assigned for each independent risk factor (RF): age ≥80 years — 3 points, prior gastric erosion, peptic ulcer disease or UGIB — 3 points for each RF, anticoagulation therapy — 4 points, non-steroidal anti-inflammatory drug therapy — 2 points. The atherosclerotic burden (peripheral atherosclerosis and/or abdominal aortic aneurysm; 2 points) and heart failure (in most cases after a myocardial infarction; 2 points) were marked as a new independent predictor. The cutoff value (≥4 points) was determined, reflecting the high UGIB risk (sensitivity, 80,4%; specificity, 84,5%). The REGATTA scale was more powerful than the traditional 2015 ESC scale: AUC of 0,88, (95% confidence interval, 0,86-0,9) vs AUC of 0,79, (95% confidence interval, 0,76-0,82) (p=0,04).

Conclusion. The identified UGIB predictors (atherosclerotic burden and heart failure) and the developed REGATTA scale made it possible to improve the prognosis and prevention of UGIB in patients with stable CAD receiving long-term antiplatelet therapy.

Keywords: coronary artery disease, antiplatelet therapy, gastrointestinal bleeding, percutaneous coronary intervention, proton pump inhibitors, peripheral atherosclerosis.

Trial ID: ClinicalTrials NCT04347200

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Komarov A. L. * ORCID: 0000-0001-9141-103X, Shakhmatova O. O. ORCID: 0000-0002-4616-1892, Korobkova V. V. ORCID: 0000-0003-3536-9177, Novikova E. S. ORCID: 0000-0001-5084-5210, Guskova E. V. ORCID: 0000-0001-7034-1394, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Shuleshova A. G. ORCID: 0000-0003-1201-5931, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-9158-2522.

*Corresponding author: andrkomarov@mail.ru

Received: 16.04.2021 **Revision Received:** 12.05.2021 **Accepted:** 06.06.2021

For citation: Komarov A. L., Shakhmatova O. O., Korobkova V. V., Novikova E. S., Guskova E. V., Yarovaya E. B., Balakhonova T. V., Shuleshova A. G., Panchenko E. P. Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4465. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4465

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — одно из самых частых осложнений антитромботической терапии, ассоциирующихся с высокой летальностью [1]. Наличие адекватной шкалы для оценки риска кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) позволило бы отбирать кандидатов для проведения первичной профилактики ЖКТ (прежде всего, с помощью назначения ингибиторов протонного насоса (ИПН)), планировать активное наблюдение за такими пациентами (включая более частое проведение клинического анализа крови, анализа кала на скрытую кровь, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС)). Кроме того, высокий риск ЖКТ может являться основанием для более тщательного выбора антитромботической терапии.

Существует два подхода к стратификации риска ЖКТ у пациентов с ИБС. Первый предсказывает вероятность любых геморрагических осложнений и учитывает “общие” факторы риска (ФР), характеризующие тяжесть состояния пациента в целом (шкалы PRECISE-DAPT [2] и ARC-HBR [3]). Второй подход [4], предложенный Европейским обществом эндоскопистов в 2015г и рекомендованный к использованию у пациентов с ИБС Европейским обществом кардиологов (ЕОК), предполагает учитывать возраст, прием сопутствующих препаратов (стероидов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антикоагулянтов), а также “местные” ФР, характеризующие состояние слизистой. Мы предпо-

лагаем, что объединение разнообразных ФР в единую модель может усилить прогностическую ценность известных шкал и позволит с достаточной уверенностью предсказывать развитие ЖКТ.

Цель исследования: оптимизировать шкалу риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов со стабильной ИБС, получающих антиагрегантную терапию.

Материал и методы

Для создания шкалы риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ и оценки ее прогностической ценности использовалась когорта пациентов со стабильной ИБС, включенных в одноцентровый проспективный регистр длительной антитромботической терапии РЕГАТА [5], созданный на базе ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России — рисунок 1. В рамках данного исследования анализировались пациенты, включенные в период с 2003 по 2019гг.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения и исключения были подробно описаны в наших предыдущих публикациях [5]. Коротко отметим, что в исследование включа-

Дизайн исследования

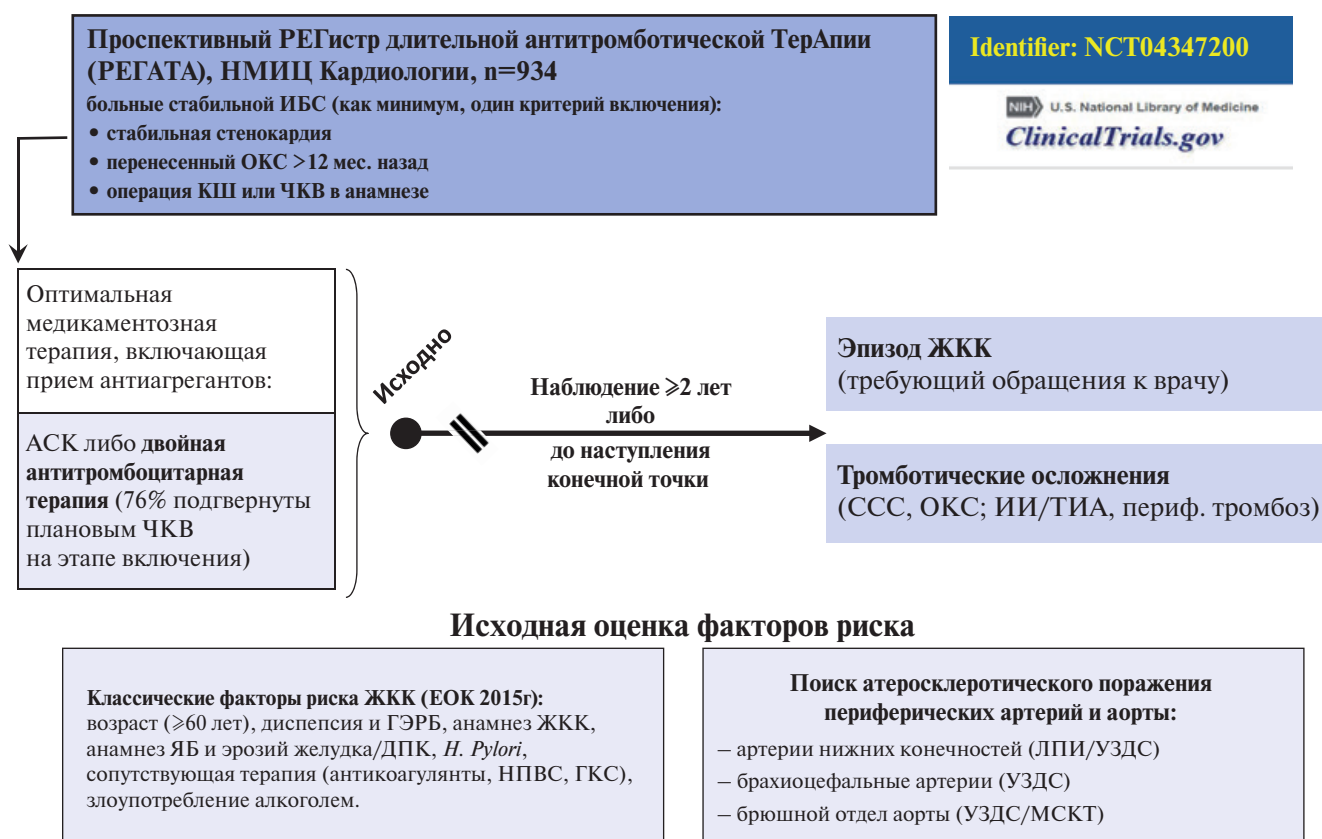


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ГКС — глюкокортикостероидные средства, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, КШ — коронарное шунтирование, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗДС — ультразвуковое доплеровское сканирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЯБ — язвенная болезнь.

лись пациенты со стабильной ИБС (большая часть — после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)), не имеющие противопоказаний к стандартной антитромботической терапии.

Ход исследования. В дополнение к стандартному обследованию проводился скрининг сопутствующего периферического атеросклероза, включающий определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковое доплеровское сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий, брюшного отдела аорты и ее ветвей (и/или мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости с контрастированием по показаниям). При наличии симптомов перемежающейся хромоты и/или снижения ЛПИ <0,9 проводилось УЗДС артерий нижних конечностей. Для определения понятия “периферический атеросклероз” использовались общепринятые критерии [4]. Также обращалось внимание на анамнез эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ, верифицированного данными ЭГДС (исследование выполнялось по усмотрению лечащего врача).

В качестве референсного метода оценки риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ была выбрана шкала, рекомендованная ЕОК в 2015г [4]. Для всех пациентов проводилась стратификация риска ЖКК в соответствии с этой шкалой, имевшая, однако, ряд ограничений. Так, оценка инфицирования *H. pylori* проводилась по решению лечащих врачей; в связи с недостаточным количеством данных в дальнейшую статистическую обработку этот показатель не был включен. По этой же причине не учитывалось наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Также для большого количества пациентов не было получено достоверной информации относительно количества употребляемого алкоголя, поэтому данный признак также не анализировался.

Планируемая длительность проспективного наблюдения составляла не <2 лет. Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 мес. после включения пациентов, затем — каждые 12 мес. При необходимости проводились внеочередные визиты в связи с прогрессированием симптомов

ИБС. Телефонные контакты осуществлялись каждые 3 мес.

Конечные точки. Первичная конечная точка — явное кровотечение из верхних отделов ЖКТ (верифицированное по данным ЭГДС или диагностированное ретроспективно по типичным симптомам — наличию мелены, рвоты с кровью или их сочетания). Учитываемые кровотечения соответствовали критериям BARC 2-5.

Также регистрировали следующие неблагоприятные события: смерть (с указанием ее причины), инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз периферических артерий.

Медикаментозная терапия. Все больные получали стандартное лечение согласно актуальным рекомендациям Российского кардиологического общества и ЕОК по ИБС и реваскуляризации миокарда [4]. Всем пациентам назначался аспирин 75-100 мг/сут. После ЧКВ пациенты также дополнительно получали клопидогрел в течение 6-12 мес. (продолжительность определялась лечащим врачом). Проводился контроль приверженности к лечению антиагрегантами, статинами и другими препаратами, оказывающими влияние на сердечно-сосудистый прогноз. На усмотрение лечащих врачей назначалась профилактическая терапия ИПН, факт назначения которых устанавливали на основании анализа медицинской документации. Больные, перенесшие ЖКК после включения в регистр, дополнительно наблюдались гастроэнтерологом. Предусматривалось обязательное назначение ИПН с контролем приверженности к лечению, по показаниям — выполнение контрольных ЭГДС и эрадикационной терапии *H. pylori*.

Статистическая обработка результатов и формирование шкалы риска. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов программ Statistica 10.0, SPSS 20 и MedCalc 18.11. Для выявления потенциальных ФР кровотечений из верхних отделов ЖКТ использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. На основе модели множественной логистической регрессии были отобраны параметры со статистически значимым отношением шансов (ОШ) (95% доверительный интервал (ДИ) которого не включал единицу). Опираясь на значения ОШ, полученные в финальной модели множественной логистической регрессии, выявленным независимым предикторам ЖКК присваивались баллы, характеризующие вклад каждого фактора в суммарный риск кровотечений. Принимая во внимание относительно небольшой размер анализируемой нами выборки и время наблюдения, особенности пациентов (например, исходно практически не включались пациенты, получающие антикоагулянты, НПВС, стероиды), число присваиваемых баллов для

редко встречающихся в нашей выборке ФР корректировалось в соответствии с литературными данными, освещающими более репрезентативные когорты.

Для оценки предсказательной ценности созданной нами шкалы в определении риска ЖКК использовался ROC-анализ с определением площади (ROC AUC) под кривой ошибок (ROC-кривой). В качестве отрезной точки для числа баллов, определяющих высокий риск ЖКК, выбиралось значение, для которого чувствительность и специфичность наиболее близки.

Для оценки адекватности полученного значения отрезной точки частота ЖКК для подгрупп пациентов, выделенных в соответствии с числом баллов, сравнивалась с теоретически рассчитанной нами частотой ЖКК, которая может быть расценена как высокая. В основе расчета лежали следующие данные:

1) эксперты Academic Research Consortium предложили отрезную точку 4% в год как критерий высокого риска для всех крупных кровотечений (BARC 3-5) после ЧКВ [3];

2) среди всех таких кровотечений доля ЖКК составляет ~60% [6],

3) среди всех ЖКК больше половины (64,4%) приходится на верхние отделы ЖКТ [7].

Таким образом, отрезная граница высокого риска для крупных кровотечений из верхних отделов ЖКТ составляет $4\% \times 0,6 \times 0,64 = 1,536\%$.

Данный расчет учитывает только крупные кровотечения. Известно, что на 3 случая крупных ЖКК (BARC 3-5) приходится 1 дополнительное кровотечение типа BARC 2 [8]. В связи с вышесказанным, отрезная граница высокого риска для крупных и клинически значимых кровотечений из верхних отделов ЖКТ была увеличена на треть и составила 2,06%. Таким образом, в качестве критерия высокого риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ BARC 2-5 была выбрана частота >2 событий на 100 человек в год.

Сравнение предсказательной ценности разработанной нами шкалы риска развития ЖКК со шкалой ЕОК 2015г [4] проводилось путем сопоставления соответствующих площадей под ROC-кривыми.

Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исходная характеристика больных. Всего в исследование было включено 934 пациента со стабильной ИБС (медиана возраста 61 год [53-68 лет], 78,6% мужчин) (табл. 1). На этапе включения 687 больных (76%) были подвергнуты плановым ЧКВ, в связи с чем получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) в течение 6-12 мес. Подробно клинико-демографическая характеристика пациентов, классические ФР ЖКК, распространенность перифериче-

Таблица 1

**Частота ФР ЖКК пациентов со стабильной ИБС в зависимости
от перенесенного кровотечения в период наблюдения**

Всего, n (%)	Все больные, n=934	Перенесшие ЖКК в период наблюдения, n=51	Без ЖКК в период наблюдения, n=883	P ₁₋₂
Пол				
Мужской	723 (78,6%)	42 (78,1%)	681 (77,9%)	0,386
Женский	211 (21,4%)	9 (21,9%)	202 (22,5%)	
Возраст				
до 70 лет	762 (81,6%)	32 (58,8%)	730 (82,7%)	<0,001
70-79 лет	152 (16,3%)	12 (23,5%)	140 (15,9%)	0,149
≥80 лет	20 (2,1%)	7 (13,7%)	13 (1,5%)	<0,001
Клинические факторы риска:				
• ИМТ >30 кг/м ²	544 (58,2%)	36 (70,6%)	375 (57,5%)	0,073
• Сахарный диабет	190 (20,3%)	11 (21,6%)	179 (20,3%)	0,823
• Хроническая болезнь почек ≥3а ст.	97 (10,4%)	12 (23,5%)	85 (9,6%)	0,002
• ИМ в анамнезе	538 (57,6%)	29 (56,9%)	509 (57,6%)	0,701
• ЧКВ в течение 12 мес. до включения	707 (75,7%)	25 (49,0%)	682 (60,2%)	<0,001
• ХСН*	73 (7,8%)	17 (33,3%)	56 (6,3%)	<0,001
• Ишемический инсульт + ТИА в анамнезе	72 (7,7%)	5 (9,8%)	67 (7,6%)	0,564
• Атеросклероз периферических артерий	176 (18,8%)	18 (35,3%)	158 (17,9%)	0,012
• Аневризма брюшного отдела аорты	22 (2,4%)	10 (19,6%)	12 (1,4%)	<0,001
Состояние верхних отделов ЖКТ:				
• Эрозии слизистой в анамнезе	238 (25,5%)	29 (56,9%)	209 (23,7%)	<0,001
• Язвы слизистой в анамнезе	164 (17,6%)	23 (45,1%)	141 (16,0%)	<0,001
• Обострение эрозий после ЧКВ	138 (14,8%)	11 (21,6%)	127 (14,4%)	0,162
• ЖКК в анамнезе	6 (0,64%)	6 (11,8%)	0	<0,001
Медикаментозная терапия:				
• Прием НПВС	4 (0,43%)	4 (7,8%)	0	<0,001
• Прием антикоагулянтов (в сост. двойной или тройной терапии)	48 (5,1%)	12 (23,5%)	36 (4,1%)	<0,001
• Прием ИПН	264 (28,3%)	51 (100%)	213 (54,1%)	<0,001

Примечание: * — у 90% больных ХСН развилось после перенесенного ИМ.

Сокращения: ЖКК — кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИПН — ингибиторы протонного насоса, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

ского атеросклероза и аневризмы брюшного отдела аорты в изучаемой когорте описаны нами ранее [5].

Кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Медиана длительности наблюдения составила 2,5 года [1,1-14,7]. Крупные и клинически значимые кровотечения (как минимум BARC ≥2) из верхних отделов ЖКТ регистрировались с частотой 1,9 случаев на 100 человек в год (рис. 2). Следует подчеркнуть, что большая часть ЖКК произошла в первые 2 мес. от начала лечения (медиана длительности периода до развития ЖКК составила 71 день [13-212]). Большая часть кровотечений (62,8%) была верифицирована по данным ЭГДС; остальные были диагностированы ретроспективно исходя из типичной клинической картины.

У всех пациентов, перенесших в дальнейшем ЖКК, в медицинской документации есть информация о назначении ИПН, однако приверженность к терапии, в т.ч. непосредственно перед кровотечением,

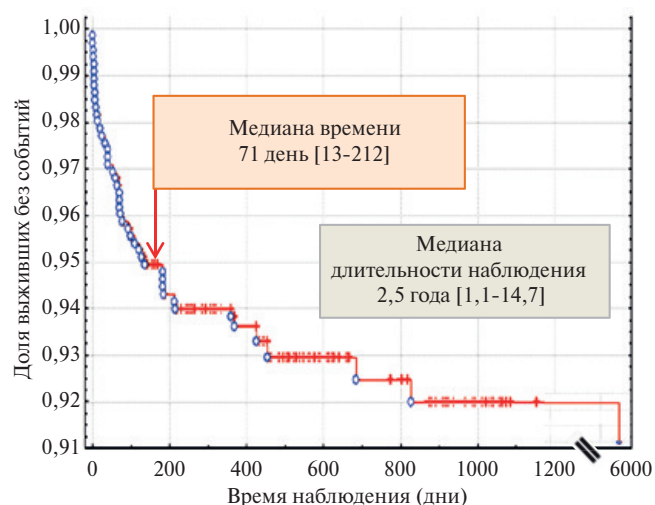


Рис. 2. Накопительная частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС (кривая Каплана-Мейера).

Сокращение: ЖКК — кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

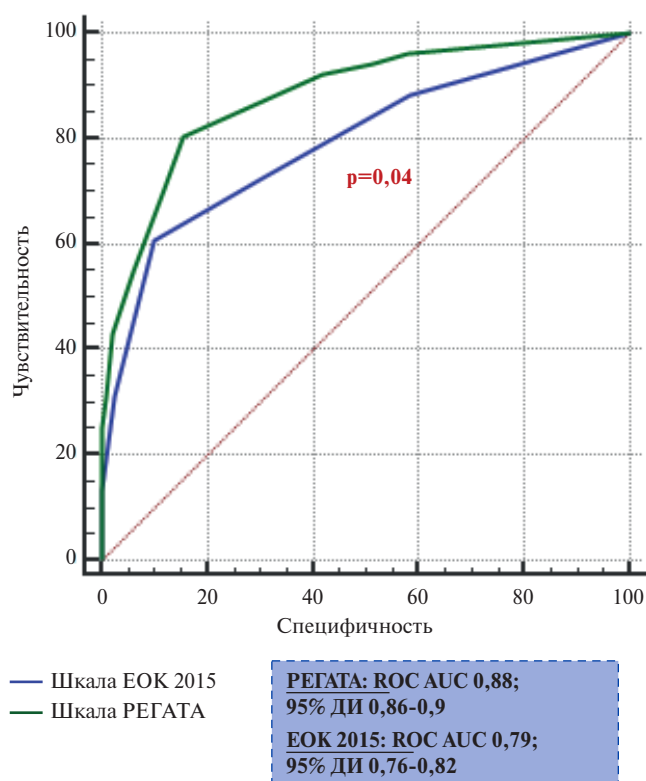
Таблица 2

Шкала оценки риска ЖКК “РЕГАТА”: ФР и их относительный вклад в риск развития ЖКК

Факторы риска	Балл	ОШ [95% ДИ]	p
Возраст:			
— 70-79 лет	1*	1,2 [0,5-2,9]	0,616
— ≥80 лет	3	4,8 [1,2-18,7]	0,024
Аневризма брюшного отдела аорты и/или периферический атеросклероз	2	3,4 [1,7-6,9]	0,0005
Хроническая сердечная недостаточность	2	4,4 [1,9-10,3]	0,0007
Эрозии желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе	3	5,6 [2,7-11,3]	0,000002
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе	3	4,9 [2,4-10,1]	0,00002
Анамнез ЖКК	3*	2,2 [1,5-35,7]	<0,0001
НПВС	3	8,16 [3,4-124,7]	<0,0001
Прием антикоагулянтов (в т.ч. в комбинации с антиагрегантами)	4	164,8 [15,5-1755,6]	0,00002

Примечания: * — присвоенное число баллов скорректировано в соответствии с литературными данными. Цветом помечены факторы риска, отсутствующие в шкале ЕОК 2015г.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОШ — отношение шансов.



	Отрезное значение	Чувствительность	Специфичность
Шкала ЕОК 2015г	≥2 баллов	72,6%	69,3%
Шкала Регата	≥4 баллов	80,4%	84,5%

Рис. 3. Сравнение предсказательной ценности шкал риска развития ЖКК РЕГАТА и ЕОК 2015г с помощью ROC-анализа.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов.

не известна. После эпизода кровотечения больные наблюдались гастроэнтерологом. Осуществлялся комплекс мероприятий, направленных на вторичную профилактику ЖКК, включая неопределенно долгий прием ИПН и коррекцию устранимых ФР (ограничение НПВС, алкоголя, по показаниям — эрадикация *H. pylori* и т.п.). На фоне таких мероприятий частота повторных ЖКК составила лишь 13,7%.

Для выявления предикторов ЖКК помимо традиционных для этого осложнения ФР анализировались и иные показатели, отражающие, в т.ч., функцию почек, бремя атеротромбоза, перенесенные сосудистые осложнения и развитие хронической сердечной недостаточности как финального этапа сердечно-сосудистого континуума (табл. 1). Нами был выделен признак, наиболее полно отражающий распространенность атеросклеротического процесса — наличие периферического атеросклероза и/или аневризмы брюшного отдела аорты. Возраст как один из ведущих ФР ЖКК анализировался по группам (до 70 лет, 70-79 лет и ≥80 лет); критерии деления пациентов на группы по возрасту были заимствованы из крупных наблюдательных исследований, выполненных в 2017-2019гг [1, 9]). Поскольку “диспепсия” — признак, не имеющий четких критериев, а инструментальное подтверждение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях реальной клинической практики зачастую затруднительно, данные ФР не учитывались при дальнейшем анализе.

По данным многофакторного анализа (табл. 2), независимыми предикторами развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ в нашей когорте пациентов со стабильной ИБС оказались уже известные признаки: анамнез язвенной болезни или эрозий верхних отделов ЖКТ, возраст старше 80 лет, анамнез ЖКК, а также прием НПВС и антикоагулянтов. Мы также обнаружили, что риск ЖКК увеличивал-

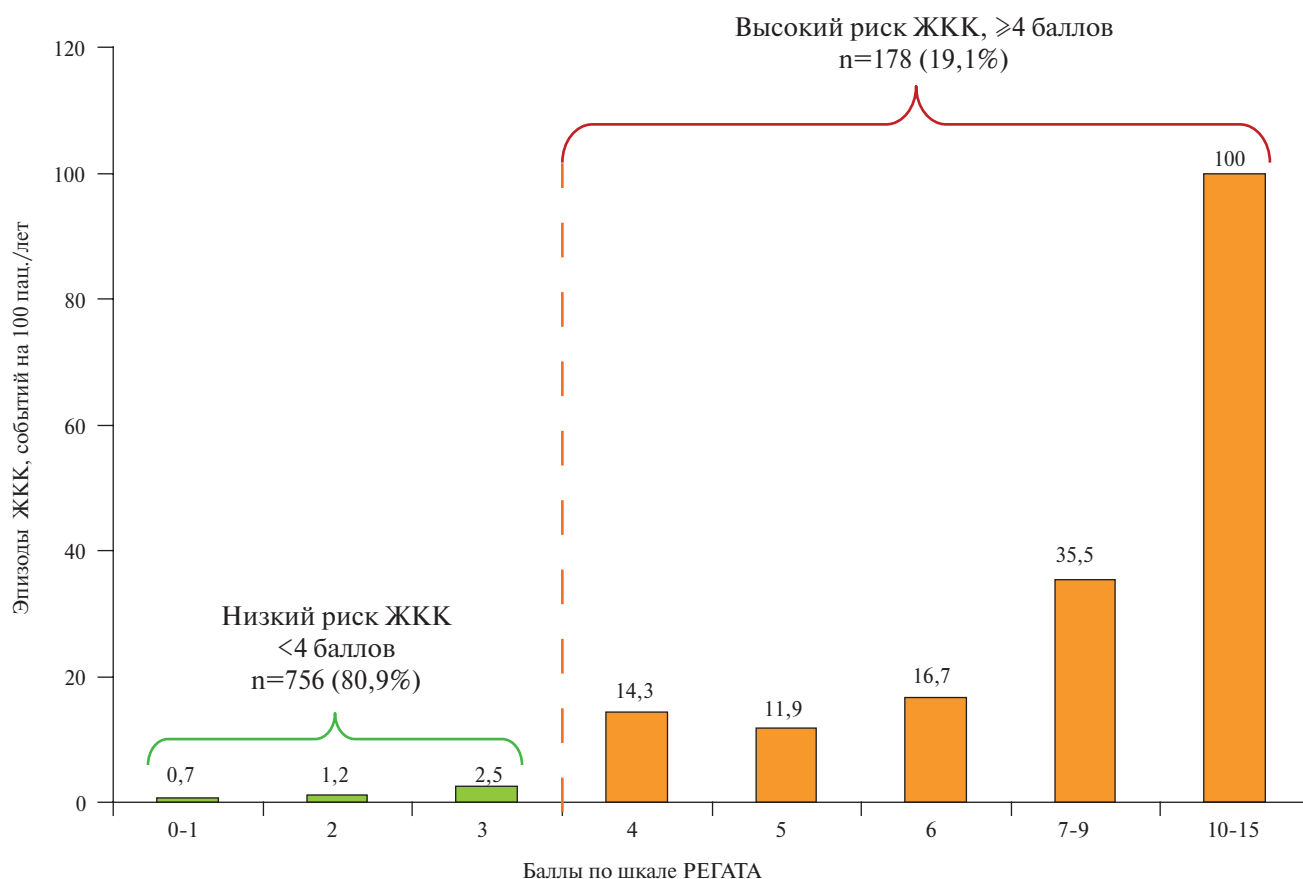


Рис. 4. Частота ЖКК в зависимости от числа баллов по шкале РЕГАТА.

Сокращение: ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ся у пациентов с распространенным атеросклерозом (периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты), а также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Шкала стратификации риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС РЕГАТА. На основе полученных результатов нами была разработана новая шкала оценки риска ЖКК у пациентов со стабильной ИБС — РЕГАТА (табл. 2). На основании величины ОШ (результаты многофакторного анализа) каждому из обнаруженных нами ФР было присвоено определенное количество баллов: факторам со значениями ОШ <1,5 был присвоен 1 балл, $1,5 \leq \text{ОШ} < 4,5$ — 2 балла, $4,5 \leq \text{ОШ} < 10$ — 3 балла, ≥ 10 — 4 балла. Для редко встречающихся у пациентов нашей когорты признаков (анамнез ЖКК), а также для возраста 70-79 лет значение баллов было скорректировано в соответствии с литературными данными (в первую очередь мы опирались на аналогичные показатели в шкале ЕОК 2015г [5]).

Мы сравнили предсказательную ценность разработанной нами шкалы РЕГАТА и шкалы, рекомендованной ЕОК в 2015г (рис. 3). Установлено, что площадь под кривой (ROC AUC) у шкалы РЕГАТА оказалась больше, чем у шкалы ЕОК 2015г. ROC AUC

составила, соответственно, 0,88 (95% ДИ 0,86-0,9) и 0,79 (95% ДИ 0,76-0,82), $p=0,04$. Оптимальной отрезной точкой, определяющей высокий риск кровотечений, для шкалы РЕГАТА оказалось значение в 4 балла. При такой отрезной точке чувствительность шкалы составила 80,4%, специфичность — 84,5%.

Все пациенты были разделены на 8 групп в соответствии с количеством набранных баллов по шкале РЕГАТА. Для каждой группы была оценена частота ЖКК (рис. 4). Частота ЖКК у пациентов, набравших 3 балла (наибольшая сумма баллов, попавшая в категорию низкого риска), составила 2,5 случая на 100 пациентов в год. Данный показатель оказался очень близок к теоретически рассчитанному нами значению 2% в год, что является дополнительным критерием высокой предсказательной ценности разработанной нами шкалы. У 19,1% больных, включенных в исследование, риск ЖКК был определен как высокий по шкале РЕГАТА.

С помощью применения логистической регрессии установлено, что частота ЖКК в подгруппе пациентов с высоким риском по шкале РЕГАТА (≥ 4 баллов) оказалась статистически значимо выше частоты ЖКК у пациентов с низким риском по шкале РЕГАТА (1-3 балла): 23% vs 1,3% ($p=0,000001$).

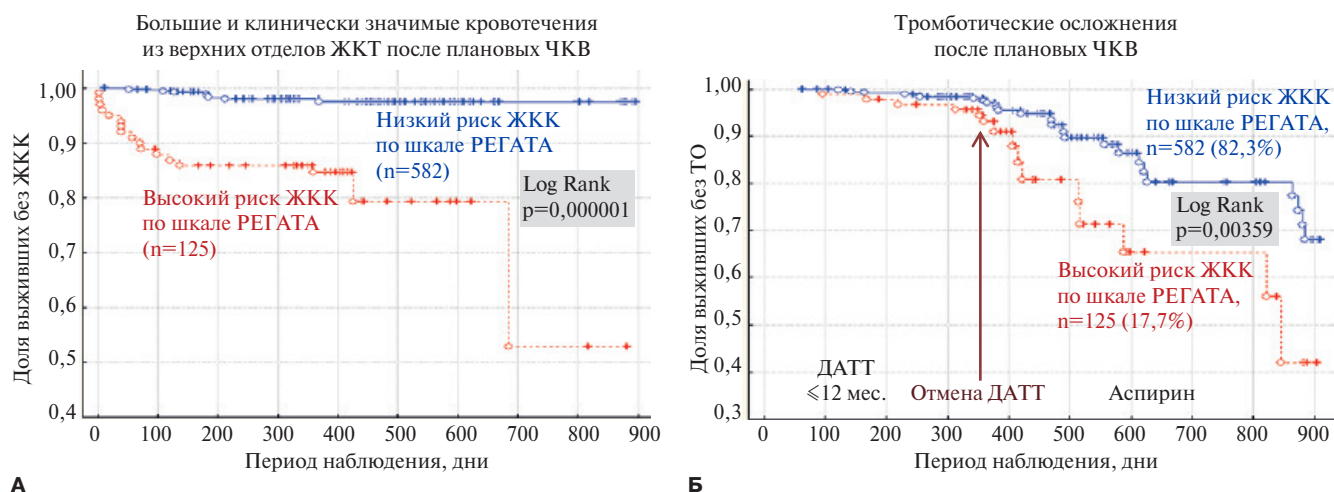


Рис. 5. Дожитие без развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ (**А**) и тромботических осложнений (**Б**) в группах высокого и низкого риска по шкале РЕГАТА (кривые Каплана-Мейера).

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ТО — тромботические осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Прогностическая значимость шкалы РЕГАТА у больных, подвергнутых плановым ЧКВ. Три четверти больных на этапе включения получали ДАТТ после плановых процедур ЧКВ. Исходы в этой подгруппе были проанализированы нами отдельно.

Шкала РЕГАТА продемонстрировала хорошую предсказательную ценность в отношении ЖКК и в этой подгруппе больных (рис. 5 А). Оказалось также, что больные с высоким риском ЖКК одновременно характеризовались и высоким риском тромботических осложнений (ТО) (рис. 5 Б). При этом частота ТО за весь период наблюдения оказалась выше, чем ЖКК. Важно, что расхождение кривых выживаемости без ТО началось в начале второго года от момента ЧКВ — после плановой отмены ДАТТ.

Прогноз пациентов с ИБС, перенесших ЖКК в период проспективного наблюдения. Анализ исходов у больных, перенесших ЖКК, показал, что частота рецидивов кровотечения в этой подгруппе составила 13,7%, при этом частота ТО у них оказалась вдвое выше — 31,4%.

Вероятной причиной увеличения ТО после ЖКК послужила полная отмена или снижение интенсивности лечения антитромбоцитарными препаратами. Среди 51 пациента, перенесшего ЖКК, 7 человек умерли в ближайшую неделю, 5 умерло в течение года от причин, не связанных с тромбозами и кровотечениями, 39 пациентов выжили после первого эпизода ЖКК. Антитромбоцитарную терапию в полном объеме возобновили 30 человек, а 9 пациентов уменьшили или полностью отменили антиагреганты. Следует подчеркнуть, что среди 9 человек, уменьшивших или отменивших антитромбоцитарные препараты, частота тромботических осложнений в последующем оказалась почти в 2 раза выше — 55,6% vs 26,7% у продолживших антиагрегантную терапию,

однако малое число наблюдений не позволило оценить достоверность выявленных различий.

Обсуждение

ЖКК занимают лидирующие позиции в структуре геморрагических осложнений у больных, получающих антиагрегантные препараты. Прогноз больных с различными проявлениями атеротромбоза, перенесших такие кровотечения, считается неблагоприятным: смертность в течение года после любого клинически значимого эпизода ЖКК составляет 20–25% [1, 5].

Существующий подход к оценке вероятности ЖКК основан исключительно на мнении экспертов, объединивших общепризнанные ФР [4] в общую шкалу, не проходившую какой-либо валидации. Высокий риск ЖКК, определяемый в соответствии с данной шкалой, является формальным показанием для назначения ИПН. Тем не менее, убедительно продемонстрировать целесообразность указанного способа профилактики пока не удалось. Все изложенное выше определяет необходимость хорошо организованных наблюдательных исследований и регистров, направленных как на оценку предсказательной ценности “классической шкалы”, так и на поиск новых ФР ЖКК. В нашей работе был выбран именно такой подход, позволивший интегрировать “старые” и вновь обнаруженные факторы в единую прогностическую модель.

Была изменена стратификация применительно к одному из ключевых ФР, каким является возраст. По нашим данным, принятое ранее разделение больных на группы старше и младше 65 лет не является оптимальным: существенное повышение риска ЖКК отмечалось у лиц старшего возраста (табл. 2), что нашло логичное отражение в видеоизмененной балльной оценке шкалы РЕГАТА. Похожее измене-

ние стратификации риска с акцентом на старшие возрастные группы предлагалось в последние годы и другими авторами [1, 6].

Имелись определенные ограничения, не позволившие адекватно валидировать шкалу риска ЖКК, предложенную ЕОК в 2015г, применительно к больным, составившим регистр РЕГАТА. Наша когорта больных характеризовалась относительно невысокой частотой сопутствующего приема НПВС и антикоагулянтов. Кроме того, в регистр не включались лица, имевшие потребность в хроническом приеме кортикостероидных препаратов. Квалифицировано оценить факт злоупотребления алкоголем (исключительно ориентируясь на ответы больного о суточной дозе алкоголя) также было затруднительно. Рутинный скрининг на предмет рефлюксной болезни и инфекции *H. pylori* не проводился. Впрочем, отсутствие данных о контаминации *H. pylori* характерно для большинства регистров (как в России, так и за рубежом) и отражает, таким образом, реальную практику обследования больных, получающих антитромботическую терапию.

Еще одной проблемой была регистрация симптомов диспепсии. Четких критериев диспепсии нет, что определяет известный субъективизм при подсчете баллов в шкале риска ЖКК ЕОК. Мы, в свою очередь, обратили внимание на другой, более объективный критерий, связанный с теми или иными симптомами “диспепсии”, а именно — с эрозивным поражением ЖКТ. Известно, что такое поражение характерно для инфекции *H. pylori* [10], что логично объясняет значимость обнаруженного ФР в отношении развития ЖКК.

Наличие эрозий может свидетельствовать о нарушении репаративных процессов, в т.ч. — вследствие ишемии слизистой ЖКТ. В этой связи логичным представляется подчеркнуть значимость обнаруженных нами новых ФР, характеризующих “бремя” атеротромботического процесса, а именно — поражение периферических артерий и брюшного отдела аорты, а также сердечную недостаточность, развивавшуюся в большинстве случаев после ИМ (табл. 1). Связь распространенного атеросклеротического поражения с развитием ЖКК была продемонстрирована и другими авторами [11]. По понятным причинам, ни в одной работе не анализировалось состояние артерий, непосредственно кровоснабжающих верхние отделы ЖКТ. Тем не менее, учитывая системный характер атеротромботического процесса, логично предположить ишемию в обсуждаемом сосудистом бассейне как за счет анатомических препятствий кровотоку, так и за счет дистальной эмболии фрагментами поврежденных бляшек и тромбами, источником которых с большой долей вероятности является брюшной отдел аорты.

Учет новых ФР, отражающих распространенность и тяжесть атеротромботического процесса, позволил нам улучшить прогнозирование ЖКК.

Чувствительность и специфичность разработанной нами шкалы РЕГАТА оказалась достоверно выше, нежели шкалы оценки риска ЕОК.

ФР тромбозов и кровотечений тесно связаны между собой [12]. Одним из таких “общих” ФР оказалось “бремя” атеротромбоза, определяющее потребность в длительной терапии, оптимально — включающей второй антитромботический препарат в дополнение к аспирину [13].

Ранее нами было показано [5], что исходы больных, перенесших ЖКК, определяются высокой частотой ТО, в то время как случаев рецидивов кровотечений было существенно меньше. Анализ когорты больных, подвергнутых плановым ЧКВ и получавших в связи с этим исходную терапию двумя антиагрегантами (рис. 5), продемонстрировал увеличение частоты ТО в группе с высоким риском ЖКК, соответствовавшее срокам отмены ДАТТ. Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что “чистая клиническая выгода” у обсуждаемых больных определяется скорее риском тромбозов, нежели, чем кровотечений. Данные, полученные в крупных регистрах [12], также свидетельствуют о том, что у большинства больных с множественными ФР ТО вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений значительно превосходит вероятность кровотечений. Из всего изложенного следует важный практический вывод о том, что риск кровотечений не является основанием для рутинного отказа от антитромботической терапии, назначаемой в связи с высокой вероятностью ишемических событий.

Данное положение может распространяться на наиболее уязвимую категорию больных — недавно перенесших ЖКК. Есть основания считать, что лечение (по крайней мере, один антиагрегант) предпочтительно сохранить при условии адекватного эндоскопического гемостаза [14]. Наше исследование также продемонстрировало пользу данного подхода. Принимая во внимание все возможные ограничения, связанные с малочисленностью групп, отсутствием данных о факторах, повлиявших на выбор антитромботических препаратов лечащими врачами и т.д., следует констатировать факт меньшей частоты ТО в случае возобновления прежней антитромботической терапии спустя неделю от момента ЖКК.

Безопасность антитромботической терапии может быть сохранена лишь при условии активного поиска и коррекции всех модифицируемых факторов, повышающих вероятность развития ЖКК, а также профилактическом назначении ИПН. Соблюдение этих правил позволило нам обеспечить достаточно низкую частоту рецидивов у больных, перенесших кровотечение. Специфика наблюдательного исследования не позволила нам осуществить те же мероприятия (в т.ч. — активный контроль приверженности ИПН) у всех больных, включенных в регистр.

В качестве дополнительного “превентивного” мероприятия можно было бы обсуждать активный поиск потенциального источника кровотечения. Мы показали, что наибольшее число ЖКК развилось в ближайшие месяцы от начала/интенсификации лечения. Антитромботическая терапия является своеобразным стресс-тестом, выявляющим “скрытую” исходную патологию слизистой оболочки ЖКТ [15]. Таким образом, разумно было бы предусмотреть выполнение эндоскопического скрининга или, по крайней мере, определения скрытой крови в кале при тех или иных опасениях в отношении безопасности назначаемой терапии.

Заключение

Итогом настоящей работы явилось обнаружение новых предикторов и разработка шкалы для оценки вероятности развития ЖКК у больных ИБС, получающих длительное антиагрегантную терапию. Связь

с развитием ЖКК была продемонстрирована для ФР, характеризующих “бремя” атеротромботического процесса, а именно — поражения периферических артерий и брюшного отдела аорты, а также сердечной недостаточности вследствие перенесенного инфаркта миокарда. Высокий риск ЖКК не должен являться рутинным основанием для отказа от патогенетически обоснованного назначения антитромботических препаратов. Предложенная модификация, а по сути — “расширение” критериев высокого риска, призваны способствовать реализации комплекса мероприятий (назначение ИПН, скрининговая ЭГДС, эрадикация *H. pylori*), направленных на профилактику ЖКК у больных с различными клиническими проявлениями атеротромбоза.

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

Литература/References

1. Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2019;40(24):1963-70. doi:10.1093/eurheartj/ehz104.
2. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025-34. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
3. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40(31):2632-53. doi:10.1093/eurheartj/ehz372.
4. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
5. Shakhmatova OO, Komarov AL, Korobkova VV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy “REGATTA” results). *Терапевтический архив*. 2020;92(9):30-8. (In Russ.) Шахматова О. О., Комаров А. Л., Коробкова В. В. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГИстра длительной Антитромботической Терапии — РЕГАТА). *Терапевтический архив*. 2020;92(9):30-8. doi:10.26442/00403660.2020.09.000699.
6. G  n  reux P, Giustino G, Witzenbichler B, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1036-45. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1323.
7. Shaikat A, Waheed S, Alexander E, et al. Etiology of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy. *J Dig Dis*. 2018;19:66-73. doi:10.1111/1751-2980.12575.
8. Koskinas KC, R  ber L, Zanchin T, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(5):e002053. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002053.
9. Jensen BES, Hansen JM, Larsen KS, et al. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(10):1118-25. doi:10.1097/meg.0000000000000934.
10. Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1158-65. doi:10.1056/NEJMcip1710945.
11. Jolobe OMP. The Association of Peptic Ulcer Disease and Abdominal Aortic Aneurysm. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(9):e724. doi:10.1016/j.amjmed.2019.03.047.
12. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
14. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):1-9. doi:10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179.
15. Clemens A, Strack A, Noack H, et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Annals of Medicine*. 2014;46:672-8. doi:10.3109/07853890.2014.952327.