

Шкалы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: место шкалы ОРАКУЛ

Бражник В.А.^{1,2}, Минушкина Л.О.¹, Аверкова А.О.¹, Зубова Е.А.², Хасанов Н.Р.³, Галявич А.С.³, Чичкова М.А.¹, Космачева Е.Д.⁴, Затеищikov Д.А.^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ. Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы». Москва; ³ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Казань; ⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Сравнить диагностическую ценность разных шкал оценки риска кровотечений в отечественной группе больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с использованием различных систем классификации тяжести кровотечений.

Материал и методы. В исследование включены больные из наблюдательного, открытого, многоцентрового исследования ОРАКУЛ II (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения). В представленный анализ вошли данные о 1502 больных с ОКС. Средний возраст — 65,7±12,9 лет. На визитах наблюдения (выписка из стационара, 25, 90, 180 и 360 сут. от индексного события) фиксировались все случаи кровотечений с описанием характера кровотечений, источника, тяжести, проводимого лечения и классификации по шкалам BARC, TIMI и ISTH.

Результаты. В период наблюдения кровотечения были зарегистрированы всего у 170 (11,3%) больных, в течение индексной госпитализации у 39 (2,6%), в течение года после индексной госпитализации у 131 (8,6%), у 19 (1,2%) больных регистрировались повторные кровотечения на нескольких визитах. Шкала ОРАКУЛ обладала наибольшей прогностической ценностью в отношении риска госпитальных кровотечений, превосходя по значимости такие шкалы как CRUSADE, ACTION-ICU, ACUITY, PARIS. Единственной шкалой с сопоставимой диагностической ценностью оказалась шкала Bleeding MACS. Следует отметить, что шкалы ORBIT и HASBLED обладали более низкой прогностической ценностью в отношении риска госпитальных кровотечений. В целом, все шкалы лучше предсказывали

большие кровотечения и несколько хуже — клинически значимые.

Заключение. Шкала риска кровотечений ОРАКУЛ выглядит наиболее приемлемым инструментом оценки риска кровотечений у больных после ОКС в условиях реальной отечественной клинической практики.

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

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование было инициативным и проводилось под руководством кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ. Внешние источники финансирования не использовались.

Поступила 23/08-2019

Получена рецензия 11/10-2019

Принята к публикации 10/04-2020



Для цитирования: Бражник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Галявич А.С., Чичкова М.А., Космачева Е.Д., Затеищikov Д.А. Шкалы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: место шкалы ОРАКУЛ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2333. doi:10.15829/1728-8800-2020-2333

Bleeding risk scales in patients with acute coronary syndrome: place of the ORACUL scale

Brazhnik V.A.^{1,2}, Minushkina L.O.¹, Averkova A.O.¹, Zubova E.A.², Khasanov N.R.³, Galyavich A.S.³, Chichkova M.A.¹, Kosmacheva E.D.⁴, Zateyshchikov D.A.^{1,2}

¹Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ²City Clinical Hospital № 51. Moscow; ³Kazan State Medical University. Kazan; ⁴Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

Aim. To compare the diagnostic value of different bleeding risk scales in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 1502 patients with ACS from the observational, open-label, multicenter trial ORACUL II. The mean age was 65,7±12,9 years. At follow-up visits (hospital discharge, 25, 90, 180 and 360 days from the index event), all cases of bleeding were recorded with a description of bleeding characteristics, source,

severity, treatment, and classification according to the BARC, TIMI, and ISTH scales.

Results. During the follow-up period, bleeding was recorded in only 170 (11,3%) patients: within the index hospitalization — in 39 (2,6%), within a year after the index hospitalization — in 131 (8,6%). In 19 (1,2%) patients, recurrent bleeding at several visits was recorded. In comparison with such scores as CRUSADE, ACTION-ICU, ACUITY, PARIS, the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: minushkina@mail.ru

Тел.: +7 (903) 673-89-76

[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; Аверкова А.О. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-8867-117X; Зубова Е.А. — врач, ORCID: 0000-0001-8377-1350; Хасанов Н.Р. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8582-708X; Галявич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197; Чичкова М.А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6962-3260; Космачева Е.Д. — зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5690-2482; Затеищikov Д.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики; зав. первичным сосудистым отделением, ORCID: 0000-0001-7065-2045].

ORACUL scale had the highest predictive value in relation to the in-hospital bleeding risk. The only scale with comparable diagnostic value was the BleemACS score. It should be noted that the ORBIT and HASBLED scores had a lower predictive value for the in-hospital bleeding risk. In general, all scores were better at predicting major bleeding and slightly worse for clinically relevant ones.

Conclusion. The ORACUL scale seems to be the most acceptable tool for assessing the bleeding risk in patients after ACS in actual clinical practice in Russia.

Key words: acute coronary syndrome, bleeding, mortality, risk score.

Relationships and Activities: none. The study was investigator-initiated and was conducted under the guidance of the Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics of the Central State Medical Academy (Moscow, Russia). No external funding was used.

Brazhnik V.A. ORCID: 0000-0003-4144-4719, Minushkina L.O.* ORCID: 0000-0002-4203-3586, Averkova A.O. ORCID: 0000-0002-8867-117X,

Zubova E.A. ORCID: 0000-0001-8377-1350, Khasanov N.R. ORCID: 0000-0001-8582-708X, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Chichkova M.A. ORCID: 0000-0002-6962-3260, Kosmacheva E.D. ORCID: 0000-0001-5690-2482, Zateyshchikov D.A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Corresponding author: minushkina@mail.ru

Received: 23/08-2019

Revision Received: 11/10-2019

Accepted: 10/04-2020

For citation: Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Averkova A.O., Zubova E.A., Khasanov N.R., Galyavich A.S., Chichkova M.A., Kosmacheva E.D., Zateyshchikov D.A. Bleeding risk scales in patients with acute coronary syndrome: place of the ORACUL scale. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2333. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2333

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТТ — антитромботическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ОРАКУЛ — Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, ACTION-ICU — Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network — Intensive Care Unit, ACUTY — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy, ACUTY-HORIZONS — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy and Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction, BleemACS — Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome, CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, HASBLED — Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly, ORBIT — Outcomes Registry for Better Informed Treatment, PARIS — Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients.

При ведении больных с острым коронарным синдромом (ОКС) все больше внимания уделяется проблеме профилактики кровотечений, что связано с выявленным значимым влиянием последних на прогноз ишемических событий [1]. Увеличивающаяся частота осложнений связана с необходимостью применения активной антитромботической терапии (АТТ) [2]. Постепенно внедряется в практику стратегия “избегания” кровотечений, направленная на профилактику геморрагических событий. Одной из ключевых частей такой стратегии считается разработка индивидуализированной тактики АТТ на основе оценки риска кровотечения, для чего разработано значительное число шкал [3]. В то же время, их диагностическая ценность в разных группах пациентов может существенно различаться. Разработанная шкала риска кровотечений ОРАКУЛ (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения) на основе результатов одноименного, наблюдательного исследования, показала хорошую диагностическую ценность (с-критерий — 0,762) [4]. Следует отметить, что для определения прогноза имеют значение не все кровотечения. При использовании классификации кровотечений по BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [5] увеличение риска повторных ишемических событий у больных с ОКС характерно для кровотечений класса 2 и выше, 1-й класс (незначительные кровотечения) существенно на риск неблагоприятных исходов не влияет [6]. Для кровотечений класса 3b их прогностическое значение было сопоставимо

со значением повторного инфаркта миокарда (ИМ), а после кровотечений класса 3с уровень смертности достоверно выше (!) чем после ИМ [7]. Для оценки тяжести кровотечений используют и другие классификационные схемы — TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [8, 9] и т.д. При этом одно и то же кровотечение, согласно разным классификациям, часто оценивается по-разному.

Целью настоящего исследования было сравнить диагностическую ценность разных шкал оценки риска кровотечений в отечественной группе больных с ОКС с использованием различных систем классификации тяжести кровотечений.

Материал и методы

В исследование включены больные из наблюдательного, открытого, многоцентрового исследования ОРАКУЛ II. Критерием для включения было наличие ОКС и показание к проведению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в текущую госпитализацию, вне зависимости от того, проведено ЧКВ или нет. Включение в исследование проводилось с 2014 по 2017гг. Подробно критерии включения описаны в предшествующих публикациях [10].

В представленный анализ вошли данные о 1502 больных, которые на момент написания работы имели хотя бы 1 визит наблюдения после включения в исследование. Критериями исключения были отсутствие согласия больного на участие в исследовании или невозможность контакта с больным после выписки.

Все пациенты должны были получать стандартную терапию на основании действующих рекомендаций. Из 1502 больных 560 (34,7%) чел. были включены в исследование в связи с ОКС с подъемом сегмента ST и 942

(64,3%) — в связи с ОКБ без подъема ST. Средний возраст больных составил $65,7 \pm 12,9$ лет. В обследованной группе было 894 (59,5%) мужчин и 608 (40,5%) женщин. Ишемическую болезнь сердца в анамнезе имели 1132 (74,7%) больных, ИМ — 466 (31,5%), артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе — 1320 (87,9%), хроническую сердечную недостаточность (СН) до настоящей госпитализации — 769 (51,2%), язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки — 216 (14,3%), онкологические заболевания в анамнезе — 131 (8,7%).

На визитах наблюдения (выписка из стационара, 25, 90, 180 и 360 сут. от индексного события) фиксировались все случаи кровотечений с описанием характера кровотечений, источника, тяжести, проводимого лечения и классификации по шкалам BARC, TIMI и ISTH.

Для референсной оценки риска кровотечений в представленном исследовании использована разработанная ранее авторами шкала ОРАКУЛ [4]. Расчет риска кровотечений проводится с использованием таких факторов как возраст, уровень гемоглобина при поступлении в стационар, скорость клубочковой фильтрации, наличие СН при индексном событии, анамнез язвенной болезни, проведение ЧКВ при индексной госпитализации и прием пероральных антикоагулянтов (таблица 1).

Для сравнения были выбраны шкалы риска, позволяющие оценить риск ранних кровотечений при ОКБ и ЧКВ: CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) [11], ACTION-ICU (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network — Intensive Care Unit) [12], AUCITY-HORIZONS (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy and Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) [13], а также отдаленных (постгоспитальных) кровотечений: BleeMACS (Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome [14], PARIS (Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens

in Stented Patients) [15]. Кроме того, протестирована прогностическая ценность в отношении риска кровотечений основных шкал оценки риска атеротромботических осложнений у больных с ОКБ — GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [16] и TIMI [17]. Проанализирована также прогностическая значимость шкал ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment) и HASBLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly), предназначенных для прогнозирования риска кровотечений на фоне приема антикоагулянтов. Следует отметить, что и в шкалах оценки атеротромботического риска, и в шкалах ORBIT и HASBLED часть учитываемых факторов риска являются общими (таблица 2). Это создает предпосылки для их использования вне основного назначения. Расширенное использование разных шкал для оценки риска кровотечений у больных после ОКБ ранее применялось и в других исследованиях [18, 19].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0 и MedCalc 18.5. Для непрерывных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному, а также рассчитаны 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.

Анализ диагностической точности тестируемых шкал проводился путем 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.

Тестируемый диагностический критерий оценивается как эффективный при значении нижней границы доверительного интервала AUC $> 0,5$ и p-уровне $< 0,05$. Интервал AUC от 0,9 до 1,0 соответствовал отличному качеству диагностического теста, от 0,8 до 0,9 — очень хорошему, от 0,7 до 0,8 — хорошему и от 0,6 до 0,7 — среднему качеству диагностического теста. При значении AUC $< 0,6$ диагностический тест считался неэффективным.

Сравнение прогностической точности разных шкал проводилось путем сравнения площади под ROC-кривыми по методу DeLong с использованием биномиальной экстракции данных.

Представленная работа является инициативным открытым наблюдательным многоцентровым исследованием, организованным кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД ПРФ.

Результаты

Кровотечения в исследовании ОРАКУЛ. В период наблюдения кровотечения были зарегистрированы всего у 170 (11,3%) больных, в течение индексной госпитализации — у 39 (2,6%), в течение года после индексной госпитализации — у 131 (8,6%), у 19 (1,2%) больных регистрировались повторные кровоте-

Таблица 1

Шкала ОРАКУЛ

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

Таблица 2

Шкалы геморрагического и ишемического риска, использованные в исследовании

Шкала	Параметры	Заболевание	Прогнозируемый исход	Характеристика исследования-прототипа		
				Количество больных	Возраст	Площадь под ROC-кривой
ACTION [12]	Возраст, креатинин, САД, ЧСС, гемоглобин, вес, пол, прием варфарина, сахарный диабет, СН, периферический атеросклероз	ОКС	Госпитальные большие кровотечения (снижение гемоглобина на 4 г/дл, внутричерепные, ретроперитонеальные кровотечения, переливание крови)	72131	64	0,73
CRUSADE [11]	Гематокрит, клиренс креатинина (Кокрофт-Голт), ЧСС, САД, периферический атеросклероз, сахарный диабет, СН, пол	ОКС	Госпитальные большие кровотечения (внутричерепные, ретроперитонеальные кровотечения, снижение Hct $\geq 12\%$, любое переливание крови)	71277	67	0,71
ACUITY-HORIZONS [13]	Возраст, пол, креатинин, лейкоциты, анемия, депрессия ST, АТТ	ОКС	Большие кровотечения по TIMI в течение 30 сут.	17421	62	0,74
PARIS [15]	Возраст, ИМТ, курение, анемия, клиренс креатинина, тройная АТТ	ЧКВ	Большие кровотечения (BARC 3-5) в течение 24 мес.	4190	65	0,73
BleeMACS [14]	Возраст, АГ, периферический атеросклероз, анамнез кровотечений, онкологические заболевания, креатинин, гемоглобин	ОКС+ЧКВ	Значимые кровотечения (TIMI II-III) в течение 12 мес.	10750	63,6	0,71
ORBIT [18]	Возраст, снижение гемоглобина, гематокрита, анемия, снижение СКФ, кровотечение в анамнезе, терапия антиагрегантами	Мерцательная аритмия	Большие кровотечения ISTH в течение 1 года	10132	75	0,67
HAS-BLED [19]	Возраст, АГ, нарушение функции почек, алкоголь, инсульт в анамнезе, кровотечение в анамнезе, терапия антиагрегантами	Мерцательная аритмия	Большие кровотечения ISTH в течение 1 года	3456	66,8	0,72
GRACE [16]	Возраст, САД, ЧСС, креатинин, СН, анамнез ИМ, динамика ST, ЧКВ, динамика маркеров повреждения миокарда	ОКС	Смерть в течение 6 мес.	15007	65	0,81 смерть 0,61 большие кровотечения
TIMI [17]	Возраст, САД, ЧСС, динамика ST, наличие факторов риска в анамнезе, применение АСК	ОКС	Смерть и ишемические события в течение 14 сут.	3910	65	0,65

Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ИМТ — индекс массы тела.

ния на нескольких визитах. В таблице 3 представлена характеристика частоты и тяжести кровотечений, оценённых по разным шкалам. Следует отметить, что при использовании разных шкал тяжесть кровотечений различалась — при оценке по шкале TIMI частота больших и клинически значимых кровотечений оказалась меньше, чем при оценке по шкалам BARC и ISTH.

Сопоставление прогностической ценности шкалы ОРАКУЛ с другими моделями расчета геморрагического риска при использовании разных критериев кровотечения

Шкала ОРАКУЛ обладала наибольшей прогностической ценностью в отношении риска госпитальных кровотечений, превосходя по значимости та-

кие шкалы как CRUSADE, ACTION-ICU, ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), PARIS. Единственной шкалой с сопоставимой диагностической ценностью оказалась шкала BleeMACS. Следует отметить, что шкалы ORBIT и HASBLED обладали более низкой прогностической ценностью в отношении риска госпитальных кровотечений. В целом, все шкалы лучше предсказывали большие кровотечения и несколько хуже — клинически значимые. Диагностическая ценность в отношении кровотечений, зарегистрированных после выписки из стационара, для всех шкал была ниже, чем для госпитальных кровотечений. Шкала ОРАКУЛ обладала хорошей диагностической ценностью в отношении постгоспитальных кровоте-

ний, площадь под ROC-кривой оказывалась максимальной среди всех шкал (таблицы 4-6).

Обсуждение

Геморрагические события у больных с ОКС могут быть одним из важнейших прогностически неблагоприятных факторов, которые часто предшествуют повторным ишемическим событиям [20]. В настоящее время в клинической практике используется несколько шкал оценки риска кровотечений; наиболее распространенные шкалы представлены в таблице 2. Следует обратить внимание, что факторы, используемые при расчете геморрагических рисков, зачастую одновременно являются факторами риска ишемических событий — это уровень артериального давления (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), возраст, функция почек, сопутствующие заболевания (АГ, сахарный диабет, периферический атеросклероз и пр.). В ряде исследований для оценки геморрагических рисков пытаются использовать и шкалы оценки риска ишемических событий — такие как GRACE и TIMI. В представленной работе сравнили диагностическую ценность этих шкал с разработанной авторами моделью расчета риска кровотечений.

В клинической практике шкала GRACE используется для оценки риска ишемических событий

у больных с ОКС без подъема сегмента ST. Расчет шкалы GRACE имеет принципиальное значение в выборе тактики ведения пациентов, поэтому используется у большинства больных. Сделана попыт-

Таблица 3

Частота развития и тяжесть кровотечений в исследовании ОПАКУЛ II

Шкала	Госпитальные кровотечения при индексной госпитализации	Все кровотечения за первый год наблюдения
BARC		
5 (фатальные)	1 (0,06%)	5 (0,3%)
4 (ассоциированные с АКШ)		2 (0,1%)
3 (большие)	8 (0,5%)	16 (1,06%)
2 (малые)	19 (1,3%)	43 (2,9%)
1 (незначимые)	11 (0,7%)	104 (6,9%)
TIMI		
III (большие)	5 (0,3%)	13 (0,8%)
II (малые)	24 (1,6%)	49 (3,3%)
I (незначительные)	10 (0,67%)	108 (7,2%)
ISTH		
Большие	10 (0,6%)	33 (2,2%)
Клинически-значимые небольшие	24 (1,6%)	58 (3,9%)
Не значимые	5 (0,3%)	79 (5,2%)

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование.

Таблица 4

Прогностическая ценность шкал оценки геморрагического риска (госпитального и внегоспитального) в реальной клинической практике (в исследовании ОПАКУЛ) при использовании различных критериев кровотечений

Шкала	BARC 2-5		BARC 3-5		TIMI III		TIMI II-III		ISTH большие		ISTH большие+значимые	
	AUC	95% CI	p*	AUC	95% CI	p	AUC	95% CI	p*	AUC	95% CI	p*
ОПАКУЛ	0,762	[0,727-0,795]		0,794	[0,761-0,825]		0,739	[0,712-0,764]		0,699	[0,658-0,737]	
CRUSADE	0,702	[0,665-0,737]	0,185	0,643	[0,604-0,680]	0,04	0,651	[0,616-0,684]	0,11	0,652	[0,609-0,690]	0,41
ACTION-ICU	0,524	[0,491-0,557]	0,002	0,605	[0,572-0,637]	0,01	0,502	[0,471-0,534]	0,049	0,565	[0,522-0,607]	0,03
ACUITY-HORIZONS	0,647	[0,617-0,675]	0,117	0,630	[0,600-0,659]	0,03	0,633	[0,607-0,659]	0,05	0,592	[0,558-0,624]	0,05
BleeMACS	0,642	[0,613-0,670]	0,032	0,693	[0,665-0,720]	0,32	0,661	[0,635-0,685]	0,47	0,624	[0,591-0,656]	0,13
PARIS	0,657	[0,628-0,684]	0,05	0,601	[0,572-0,630]	0,04	0,669	[0,643-0,695]	0,29	0,644	[0,611-0,675]	0,38
ORBIT	0,675	[0,630-0,718]	0,09	0,661	[0,616-0,705]	0,20	0,532	[0,485-0,579]	0,03	0,626	[0,580-0,671]	0,17
HASBLED	0,512	[0,465-0,559]	0,003	0,525	[0,478-0,572]	0,012	0,514	[0,467-0,561]	0,02	0,515	[0,467-0,562]	0,037
GRACE	0,609	[0,577-0,641]	0,003	0,561	[0,491-0,613]	0,004	0,507	[0,476-0,538]	0,01	0,586	[0,552-0,619]	0,02
TIMI	0,611	[0,580-0,641]	0,003	0,618	[0,587-0,649]	0,01	0,677	[0,649-0,704]	0,97	0,585	[0,551-0,617]	0,04

Прогностическая ценность

■ Отличная и очень хорошая ■ Хорошая □ Средняя ■ Низкая ■ Нет ценности ■ Не вычисляема
Примечание: p* — по сравнению с AUC для шкалы ОПАКУЛ. CI — доверительный интервал. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 5

Прогностическая ценность шкал оценки риска госпитальных кровотечений

Шкала	BARC 2-5		BARC 3-5		TIMI III		TIMI II-III		ISTH большие		ISTH большие+значимые	
	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*
ОПАКУЛ	0,777 [0,739-0,812]		0,951 [0,929-0,967]		0,586 [0,543-0,628]		0,713 [0,673-0,751]		0,620 [0,578-0,662]		0,658 [0,616-0,698]	
CRUSADE	0,746 [0,707-0,782]	0,75	0,688 [0,647-0,727]	0,0003	0,519 [0,476-0,562]	0,77	0,688 [0,647-0,727]	0,78	0,728 [0,688-0,765]	0,34	0,669 [0,628-0,709]	0,87
ACTION-ICU	0,676 [0,635-0,716]	0,67	0,802 [0,766-0,835]	0,001	0,599 [0,556-0,641]	0,94	0,595 [0,552-0,637]	0,26	0,649 [0,607-0,690]	0,91	0,545 [0,502-0,588]	0,08
ACUITY-HORIZONS	0,750 [0,711-0,786]	0,77	0,604 [0,561-0,646]	0,0001	0,561 [0,518-0,604]	0,92	0,645 [0,602-0,685]	0,71	0,617 [0,574-0,658]	0,75	0,585 [0,542-0,627]	0,12
BleeMACS	0,817 [0,782-0,849]	0,34	0,996 [0,987-1,000]	0,99	0,817 [0,782-0,849]	0,50	0,769 [0,731-0,804]	0,32	0,784 [0,747-0,818]	0,82	0,693 [0,653-0,732]	0,34
PARIS	0,717 [0,677-0,755]	0,54	0,610 [0,567-0,652]	0,001	0,550 [0,507-0,593]	0,84	0,675 [0,633-0,714]	0,31	0,650 [0,609-0,691]	0,42	0,647 [0,605-0,688]	0,78
ORBIT	0,662 [0,616-0,706]	0,017			0,585 [0,538-0,631]	0,8	0,660 [0,614-0,703]	0,20	0,511 [0,464-0,558]	0,048	0,661 [0,615-0,704]	0,82
HASBLED	0,575 [0,528-0,621]	0,009			0,549 [0,502-0,596]	0,69	0,514 [0,467-0,561]	0,005	0,594 [0,548-0,640]	0,95	0,505 [0,458-0,552]	0,005
GRACE	0,678 [0,646-0,726]	0,42	0,694 [0,653-0,733]	0,0003	0,567 [0,524-0,610]	0,92	0,646 [0,604-0,686]	0,41	0,701 [0,660-0,740]	0,54	0,614 [0,571-0,655]	0,45
TIMI	0,798 [0,762-0,831]	0,081	0,626 [0,584-0,667]	0,003	0,718 [0,678-0,755]	0,23	0,678 [0,637-0,718]	0,82	0,718 [0,678-0,756]	0,99	0,636 [0,593-0,676]	0,66

Прогностическая ценность

 Отличная и очень хорошая
 Хорошая
 Средняя
 Низкая
 Нет ценности
 Не вычисляема

Примечание: p* — по сравнению с AUC для шкалы ОПАКУЛ. CI — доверительный интервал. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 6

Прогностическая ценность шкал оценки риска кровотечений, зарегистрированных в течение 1 года после индексной госпитализации

Шкала	BARC 2-5		BARC 3-5		TIMI III		TIMI II-III		ISTH большие		ISTH большие+значимые	
	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*	AUC 95% CI	p*
ОПАКУЛ	0,748 [0,692-0,798]		0,769 [0,714-0,817]		0,722 [0,687-0,755]		0,693 [0,652-0,731]		0,633 [0,596-0,668]		0,674 [0,633-0,713]	
CRUSADE	0,665 [0,606-0,720]	0,26	0,609 [0,549-0,667]	0,14	0,729 [0,690-0,766]	0,91	0,613 [0,570-0,654]	0,24	0,604 [0,562-0,645]	0,63	0,587 [0,545-0,629]	0,11
ACTION-ICU	0,542 [0,481-0,601]	0,01	0,503 [0,443-0,564]	0,03	0,638 [0,596-0,678]	0,06	0,516 [0,473-0,559]	0,02	0,531 [0,488-0,573]	0,28	0,530 [0,488-0,573]	0,01
ACUITY-HORIZONS	0,687 [0,629-0,741]	0,47	0,676 [0,617-0,730]	0,40	0,755 [0,717-0,790]	0,62	0,611 [0,568-0,652]	0,31	0,582 [0,540-0,624]	0,49	0,605 [0,563-0,647]	0,27
BleeMACS	0,546 [0,509-0,583]	0,05	0,643 [0,597-0,669]	0,37	0,546 [0,527-0,601]	0,05	0,509 [0,472-0,546]	0,02	0,575 [0,549-0,602]	0,06	0,549 [0,523-0,576]	0,06
PARIS	0,615 [0,578-0,651]	0,43	0,633 [0,596-0,669]	0,38	0,643 [0,607-0,678]	0,40	0,551 [0,513-0,588]	0,59	0,595 [0,558-0,632]	0,43	0,525 [0,488-0,562]	0,012
ORBIT	0,607 [0,570-0,643]	0,30	0,647 [0,611-0,683]	0,40	0,654 [0,617-0,689]	0,39	0,530 [0,493-0,568]	0,03	0,613 [0,576-0,649]	0,77	0,523 [0,485-0,560]	0,10
HASBLED	0,517 [0,475-0,559]	0,008	0,555 [0,513-0,597]		0,508 [0,466-0,551]	0,02	0,548 [0,506-0,590]	0,10	0,566 [0,524-0,608]	0,06	0,540 [0,497-0,582]	0,08
GRACE	0,552 [0,515-0,589]	0,04	0,579 [0,541-0,615]	0,012	0,512 [0,475-0,550]	0,05	0,555 [0,518-0,592]	0,64	0,526 [0,489-0,563]	0,024	0,500 [0,463-0,538]	0,03
TIMI	0,508 [0,470-0,545]	0,01	0,591 [0,553-0,627]	0,25	0,550 [0,513-0,588]	0,07	0,544 [0,507-0,582]	0,58	0,521 [0,483-0,558]	0,21	0,500 [0,463-0,537]	0,05

Прогностическая ценность

 Отличная и очень хорошая
 Хорошая
 Средняя
 Низкая
 Нет ценности
 Не вычисляема

Примечание: p* — по сравнению с AUC для шкалы ОПАКУЛ. CI — доверительный интервал. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ка оценить, существует ли возможность ее использования и для оценки риска кровотечений, особенно с учетом наличия у тромботических и геморрагических осложнений общих факторов риска (возраст, функция почек). Шкала GRACE обладала хорошей прогностической ценностью в отношении риска больших и малых кровотечений и недостаточной по отношению к кровотечениям 3-5 типа по BARC. Ранее было показано, что шкала GRACE может обладать даже большей диагностической ценностью, чем шкала CRUSADE [21]. В метаанализе 9 исследований, включавшем >13700 больных с ОКС, шкала GRACE по отношению к риску кровотечений была сопоставима со шкалами ACTION, CRUSADE и ACUITY [22].

Оценка риска по шкале TIMI, использующейся для стратификации риска осложнений ОКС в первые 14 сут. от момента госпитализации, коррелирует не только с риском ишемических осложнений, но и с риском кровотечений. У больных высокого риска по шкале TIMI риск кровотечений в >4 раза выше, чем у больных из группы низкого риска [23]. С-критерий в отношении риска больших кровотечений для шкалы TIMI достигает 0,71 [24]. В настоящем исследовании — несколько меньше — 0,61.

Для предсказания риска больших кровотечений после выписки из стационара использовали и шкалы, изначально разработанные для оценки риска внутригоспитальных кровотечений — CRUSADE, ACTION и ACUITY-HORIZONS. Эти шкалы неоднократно валидировались на внешних когортах пациентов с ОКС. Так, по результатам итальянского регистра больных с ОКС, площадь под ROC-кривой для шкалы CRUSADE составила 0,69, а для ACUITY-HORIZONS — 0,73 [3]. В китайском регистре по наблюдению за больными после ОКС для шкал CRUSADE и ACUITY-HORIZONS величина с-критерия по отношению к риску больших кровотечений после выписки из стационара составила 0,579 и 0,591, соответственно [25]. Шкала CRUSADE лучше предсказывает риск больших кровотечений в течение 1 мес. после ЧКВ у больных после ОКС, чем тестирование остаточной активности тромбоцитов методом VerifyNow — с-критерий для шкалы CRUSADE — 0,81, а для тестирования агрегации тромбоцитов — 0,61 [26].

CRUSADE является одной из самых точных шкал риска кровотечений — ее чувствительность составляет 80%, специфичность — 73% [27]. Шкала ОПАКУЛ оказалась сопоставимой с CRUSADE по специфичности, но уступала по чувствительности. Диагностическая ценность шкалы CRUSADE в этом исследовании оказалась несколько ниже по отношению к большим кровотечениям, развившимся в течение года. У больных с ОКС и сопутствующей патологией ценность шкал может снижаться. Если

для всех больных с ОКС площадь под ROC-кривой составляет 0,71, то у больных с хронической болезнью почек она ниже — 0,65 [28]. У больных >75 лет шкала CRUSADE теряет прогностическую ценность (с-критерий 0,51), хотя шкала GRACE сохраняет достаточную прогностическую ценность по отношению к риску смерти и ИМ [29].

Шкала PARIS в оригинальном исследовании показала высокую прогностическую ценность в отношении больших кровотечений (с-критерий — 0,71) [30]. В представленном исследовании шкала PARIS позволяла достоверно оценивать риск и больших, и малых кровотечений, хотя ее диагностическая ценность и была ниже, чем для разработанной авторами шкалы.

Одной из новых шкал риска, созданной для оценки риска кровотечений у больных с ОКС является шкала BleeMACS, разработанная на основе одноименного регистра, включавшего 15401 больного с ОКС, которые наблюдались в 15 стационарах 10 стран Америки, Европы и Азии. Все больные перенесли ЧКВ. Средний возраст больных в регистре составил 63,6 года, что близко к возрасту больных в настоящем регистре. Частота больших кровотечений по BARC в 1-й год после выписки из стационара составила 3,6 на 100 больных в год (в этом регистре таких больных было меньше — 1,3%). Шкала BleeMACS включает такие факторы как возраст, уровень креатинина, анамнез кровотечений и онкологических заболеваний, уровень гемоглобина, анамнез АГ и сосудистых заболеваний. Внешняя валидация шкалы была проведена на когорте больных с ОКС SWEDENEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies Registry), включающей 96239 больных с ОКС после ЧКВ и 93150 больных, которым ЧКВ не выполнялось. В оригинальном исследовании с-критерий составил 0,71, в когорте SWEDENEHEART 0,63 для больных после ЧКВ и 0,61 для больных без ЧКВ, что демонстрирует хорошую предсказательную способность и адекватную классификацию ($p > 0,2$ по тесту Хосмера-Лемешоу) [14]. В настоящем исследовании диагностическая ценность шкалы Blee-MACS составила 0,691 по отношению к большим кровотечениям и оказалась единственной шкалой, сопоставимой по диагностической ценности со шкалой ОПАКУЛ. В отношении больших и малых кровотечений диагностическая ценность Blee-MACS была достоверно меньше.

Заключение

Таким образом, шкала риска кровотечений ОПАКУЛ выглядит наиболее приемлемым инструментом оценки риска кровотечений у больных после ОКС в условиях реальной отечественной клинической практики.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование было инициативным и проводилось под руководством кафедры терапии, кардиологии и функцио-

нальной диагностики ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” УД ПРФ. Внешние источники финансирования не использовались.

Литература/References

1. 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;132:163-71. doi:10.1159/000430838.
2. Zocca P, Kok MM, van der Heijden LC, et al. High bleeding risk patients with acute coronary syndromes treated with contemporary drug-eluting stents and Clopidogrel or Ticagrelor: Insights from CHANGE DAPT. *Int J Cardiol*. 2018;268:11-17. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.116.
3. 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 Circ. 2018;28(4):567-74. doi:10.1016/j.hlc.2018.02.012.
4. Brazhnik VA, Minushkina LO, Guliev RR, et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. *Russ J Cardiol*. 2019;(3):7-16. (In Russ.) Бражник В. А., Минушкина Л. О., Гулиев Р. Р. и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(3):7-16. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-7-16.
5. 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;123:2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
6. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina 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;38(11):804-10. doi:10.1093/eurheartj/ehw525.
7. 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;71(10):829-36. doi:10.1016/j.rec.2018.02.008.
8. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1200-6. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.056.
9. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
10. 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. doi:10.14300/mnnc.2017.12001.
11. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
12. 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®-GWTG™. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1136-43. doi:10.1016/j.amjcard.2010.12.009.
13. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2556-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.076.
14. Raposeiras-Roubin S, Faxén J, Íñiguez-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;254:10-5. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.103.
15. 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. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.064.
16. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33. doi:10.1001/jama.291.22.2727.
17. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42. doi:10.1001/jama.284.7.835.
18. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv476.
19. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi:10.1378/chest.10-0134.
20. 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;186:91-9. doi:10.1016/j.ahj.2017.01.010.
21. 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;117(7):1047-54. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.048.
22. Taha S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Accuracy of bleeding scores for patients presenting with myocardial infarction: a meta-analysis of 9 studies and 13759 patients. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2015;11(3):182-90. doi:10.5114/pwki.2015.54011.
23. Amlani S, Nadarajah T, Afzal R, et al. Mortality and morbidity following a major bleed in a registry population with acute ST elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(4):434-40. doi:10.1007/s11239-010-0462-8.
24. Nicolau JC, Moreira HG, Baracoli LM, et al. The bleeding risk score as a mortality predictor in patients with acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):511-8. doi:10.5935/abc.20130223.
25. Zhao XY, Li JX, Tang XF, et al. Evaluation of CRUSADE and ACUITY-HORIZONS Scores for Predicting Long-term Out-of-Hospital Bleeding after Percutaneous Coronary Interventions. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(3):262-7. doi:10.4103/0366-6999.223858.
26. Bang J, Choi SY, Kim MH, et al. CRUSADE Score is Superior to Platelet Function Testing for Prediction of Bleeding in Patients Following Coronary Interventions. *EBioMedicine*. 2017;21:213-7. doi:10.1016/j.ebiom.2017.05.010.
27. Al-Daydamony MM, Farag EM. CRUSADE bleeding score as a predictor of bleeding events in patients with acute coronary syndrome in Zagazig University Hospital. *Indian Heart J*. 2016;68(5):632-8. doi:10.1016/j.ihj.2016.03.007.
28. Sánchez-Martínez M, Flores-Blanco PJ, López-Cuenca ÁA, et al. Evaluation of the CRUSADE Risk Score for Predicting Major Bleeding in Patients with Concomitant Kidney Dysfunction and Acute Coronary Syndromes. *Cardiorenal Med*. 2017;7(3):179-87. doi:10.1159/000455102.
29. Faustino A, Mota P, Silva J; researchers from the National Registry of Acute Coronary Syndromes, Portuguese Cardiology Society. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(10):617-27. doi:10.1016/j.repc.2014.01.025.
30. 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;13(16):1914-22. doi:10.4244/EIJ-D-17-00550.