

Какую шкалу лучше использовать для оценки риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в российской популяции?

Шахматова О.О.¹, Комаров А.А.¹, Эргашева У.П.¹, Коробкова В.В.¹, Минушкина Л.О.³, Бражник В.А.^{3,4}, Затейщиков Д.А.^{3,4}, Яровая Е.Б.^{1,2}, Панченко Е.П.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России. Москва;

²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва; ³ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УД Президента РФ. Москва; ⁴ГБУЗ "Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ". Москва, Россия

Цель. Оценить и сопоставить между собой прогностическую ценность различных шкал в отношении риска развития кровотечения (ЖКК) из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в российской популяции.

Материал и методы. В исследование включались пациенты со стабильной ИБС — участники проспективного одноцентрового регистра РЕГАТА-1 (РЕГистр Антитромботической Терапии). Оценивалось число баллов по "эталонной" шкале Европейского Общества кардиологов (ЕОК) 2015, универсальным шкалам геморрагического риска PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy), ABC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk) и REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), а также по двум отечественным шкалам — специализированной для ЖКК шкале РЕГАТА и шкале ОРАКУЛ (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения), исходно разработанной для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Результаты. Включено 623 пациента, медиана возраста 60 [53, 68] лет, 78,7% мужчин. За 2,5 [1,1-14,7] года наблюдения частота больших и клинически значимых ЖКК составила 1,9 случаев/100 человек/год. Достаточной предсказательной ценностью в отношении ЖКК обладали шкалы РЕГАТА — Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC AUC) 0,865, $p < 0,0001$, F1 мера 0,4; ЕОК 2015 — ROC AUC 0,791, $p < 0,0001$, F1 0,243; PRECISE-DAPT — ROC AUC 0,713, $p = 0,001$, F1 0,397 и ABC HBR — ROC AUC 0,743, $p < 0,01$, F1 мера 0,432. Наибольшей предсказательной значимостью характеризуется шкала РЕГАТА ($p < 0,05$ при всех попарных сравнениях). Оригинальная шкала ОРАКУЛ (ROC AUC 0,507, $p = 0,9$, F1 0,150) и шкала REACH (ROC AUC 0,572, $p = 0,164$, F1 0,177) статистически значимо не предсказывали риск ЖКК. Выявленные закономерности сохранялись и при анализе с созданием бинар-

ных величин "высокий риск/отсутствие высокого риска" для каждой из шкал. Шкала ОРАКУЛ в модифицированном для стабильной ИБС варианте после рекалибровки при использовании бинарного анализа не уступала шкалам ЕОК 2015, PRECISE-DAPT и ABC-HBR, ROC AUC для нее составил 0,645 ($p = 0,002$).

Заключение. Универсальные шкалы PRECISE-DAPT и ABC-HBR могут использоваться для оценки риска ЖКК наравне со шкалой ЕОК 2015 у пациентов со стабильной ИБС. Наилучшей предсказательной способностью обладает отечественная шкала РЕГАТА, однако ее ограничением является отсутствие внешней валидации. Модификация и рекалибровка шкалы ОРАКУЛ существенно повышает ее предсказательную ценность у пациентов со стабильной ИБС.

Ключевые слова: кровотечение, ишемическая болезнь сердца, шкала риска, валидация, рекалибровка, РЕГАТА.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/01-2024

Рецензия получена 22/01-2024

Принята к публикации 28/02-2024



Для цитирования: Шахматова О.О., Комаров А.А., Эргашева У.П., Коробкова В.В., Минушкина Л.О., Бражник В.А., Затейщиков Д.А., Яровая Е.Б., Панченко Е.П. Какую шкалу лучше использовать для оценки риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в российской популяции? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(4):3915. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3915. EDN DFQIQK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

[Шахматова О.О.* — к.м.н., н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-4616-1892, Комаров А.А. — д.м.н., в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Эргашева У.П. — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-8941-7870, Коробкова В.В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3536-9177, Минушкина Л.О. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4203-3586, Бражник В.А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, главный врач, ORCID: 0000-0003-4144-4719, Затейщиков Д.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, зав. первичным сосудистым отделением, ORCID: 0000-0001-7065-2045, Яровая Е.Б. — д.ф.-м.н., в.н.с. научно-организационного отдела, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Панченко Е.П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-1174-2574].

Which scale is best to assess the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease in the Russian population?

Shakhmatova O. O.¹, Komarov A. L.¹, Ergasheva U. P.¹, Korobkova V. V.¹, Minushkina L. O.³, Brazhnik V. A.^{3,4}, Zateyshchikov D. A.^{3,4}, Yarovaya E. B.^{1,2}, Panchenko E. P.¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³Central State Medical Academy, Moscow; ⁴N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia

Aim. To evaluate and compare the prognostic value of various scales on the risk of upper gastrointestinal bleeding (GIB) in patients with stable coronary artery disease (CAD) in the Russian population.

Material and methods. The study included patients with stable CAD — participants of the REGATTA-1 prospective single-center registry. The number of points was assessed according to the reference score of the 2015 European Society of Cardiology (ESC), PRECISE-DAPT, ABC-HBR and REACH scores, as well as two Russian scores — the REGATTA score and the ORACUL score, originally developed for patients with acute coronary syndrome (ACS).

Results. A total of 623 patients were included (median age 60 [53, 68] years; men — 78,7%). Over 2,5 [1,1-14,7]-year follow-up, the incidence of major and clinically significant GIBs was 1,9 cases/100 people/year. There were following score with sufficient predictive value: REGATTA — Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC AUC) 0,865, $p < 0,0001$, F1 measure 0,4; ESC 2015 — ROC AUC 0,791, $p < 0,0001$, F1 measure 0,243; PRECISE-DAPT — ROC AUC 0,713, $p = 0,001$, F1 measure 0,397, and ABC HBR — ROC AUC 0,743, $p < 0,01$, F1 measure 0,432. The REGATTA score is characterized by the greatest predictive significance ($p < 0,05$ for all pairwise comparisons). The original ORACUL scale (ROC AUC 0,507, $p = 0,9$, F1 measure 0,150) and the REACH scale (ROC AUC 0,572, $p = 0,164$, F1 0,177) did not significantly predict the GIB risk. The identified patterns maintained when analyzed with binary values "high risk/no high risk" for each of the scales. Modified ORACUL scale for stable coronary artery disease after recalibration using binary analysis was not inferior to the ESC 2015, PRECISE-DAPT and ABC-HBR scales (ROC AUC — 0,645 ($p = 0,002$)).

Conclusion. The universal PRECISE-DAPT and ABC-HBR scales can be used to assess the GIB risk of along with the 2015 ESC score in patients with stable coronary artery disease. The Russian REGATTA

score has the best predictive ability, but its limitation is the lack of external validation. Modification and recalibration of the ORACUL scale significantly increases its predictive value in patients with stable coronary artery disease.

Keywords: bleeding, coronary artery disease, risk scale, validation, recalibration, REGATTA.

Relationships and Activities: none.

Shakhmatova O. O.* ORCID: 0000-0002-4616-1892, Komarov A. L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Ergasheva U. P. ORCID: 0000-0001-8941-7870, Korobkova V. V. ORCID: 0000-0003-3536-9177, Minushkina L. O. ORCID: 0000-0002-4203-3586, Brazhnik V. A. ORCID: 0000-0003-4144-4719, Zateyshchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-1174-2574.

*Corresponding author: olga.shakhmatova@gmail.com

Received: 12/01-2024

Revision Received: 22/01-2024

Accepted: 28/02-2024

For citation: Shakhmatova O. O., Komarov A. L., Ergasheva U. P., Korobkova V. V., Minushkina L. O., Brazhnik V. A., Zateyshchikov D. A., Yarovaya E. B., Panchenko E. P. Which scale is best to assess the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease in the Russian population? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(4):3915. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3915. EDN DFQIQK

AK — антикоагулянты, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ROC AUC — area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой), шкала ОРАКУЛ — Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации Лечение, шкала ОРАКУЛм — модифицированная шкала ОРАКУЛ, шкала РЕГАТА — Регистр Антитромботической Терапии, PRECISE-DAPT — PREDicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subseQuent Dual Anti Platelet Therapy, ABC-HBR — Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, REACH — Reduction of Atherothrombosis for Continued Health.

Введение

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — самый частый источник кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих антитромботическую терапию. Кровотечения из верхних отделов ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК)), как правило, более тяжелые и ассоциируются с существенным повышением риска смерти [1, 2]. Профилактика кровотечений (ЖКК) из верхних отделов ЖКТ не ограничивается назначением ингибиторов протонной помпы (ИПП). Так, пациентам с высоким риском ЖКК показаны скрининг и эрадикация *H. pylori* [3]. Целесообразным может являться проведение плановых эзофагогастродуоденоскопий в рамках диспансерного наблюдения. Метаанализ PANTER (P2Y₁₂ inhibitor

or Aspirin moNoThERapy as secondary prevention in patients with coronary artery disease: in individual patient data meta-analysis) и исследование HOST-EXAM (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis — Extended Antiplatelet Monotherapy) показали, что выбор клопидогрела вместо ацетилсалициловой кислоты у пациентов со стабильной ИБС ассоциируется с меньшим риском больших кровотечений, в т.ч. ЖКК [4]. Наконец, у пациентов с особенно высоким риском ЖКК в ряде ситуаций оправданным подходом может быть отказ от некоторых плановых оперативных вмешательств, которые влекут за собой интенсификацию антитромботической терапии; чаще всего речь идет о чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). Таким образом, точная стратификация риска ЖКК

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) — самые частые клинически значимые осложнения антитромботической терапии, которые потенциально могут быть предотвращены. Оптимальные подходы к стратификации риска ЖКК изучены недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- Достаточной предсказательной ценностью (ROC AUC >0,7) в отношении риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в российской популяции помимо официально рекомендованной к использованию шкалы Европейского общества кардиологов 2015г обладает отечественная шкала РЕГАТА, а также универсальные шкалы геморрагического риска PRECISE-DAPT и ABC-HBR.
- Наибольшей предсказательной ценностью характеризуется шкала РЕГАТА.

Key messages

What is already known about the subject?

- Gastrointestinal bleeding (GIB) is the most common clinically significant complication of antithrombotic therapy, which can potentially be prevented. Optimal approaches to GIB risk stratification have not been sufficiently studied.

What might this study add?

- In addition to the officially recommended scale of the European Society of Cardiology 2015, the Russian REGATTA scale has sufficient predictive value (ROC AUC >0,7) regarding the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease in the Russian population, as well as universal PRECISE-DAPT and ABC-HBR bleeding risk scores.
- The REGATTA score has the greatest predictive value.

у пациентов с ИБС представляется клинически значимой задачей.

С 2015г общепринятым подходом к оценке риска ЖКК является предложенная Европейским Обществом Кардиологов (ЕОК) шкала риска, учитывающая возраст, гастроэнтерологический анамнез, а также избыточное употребление алкоголя и прием ряда препаратов — нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), стероидов, антикоагулянтов (АК) [5]. Данная шкала характеризуется некоторыми ограничениями: она не учитывает общие факторы риска кровотечений, а целый ряд включенных в нее показателей трудно объективизировать. В НМИЦ кардиологии по результатам РЕГистра Антитромботической Терапии (РЕГАТА) была создана одноименная шкала риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС, учитывающая гастроэнтерологические факторы риска и сердечно-сосудистую коморбидность, влияющую на вероятность геморрагических осложнений [6]. Шкала учитывает такие параметры, как возраст, анамнез язвенной болезни и эрозивного поражения верхних отделов ЖКТ, анамнез ЖКК, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), периферический атеросклероз, прием АК, НПВС и стероидов.

Кроме того, существуют универсальные шкалы геморрагического риска, которые могут быть использованы у пациентов со стабильной ИБС. Больше всего таких шкал разработано для пациентов, перенесших ЧКВ, наиболее распространенными из них являются PRECISE-DAPT (PREdicting

bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy) [7] и ARC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk) [8]. Шкала REACH (REDuction of Atherothrombosis for Continued Health) [9] была разработана для оценки риска кровотечений у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза и не ограничивается пулом больных, перенесших инвазивное лечение. Насколько хорошо универсальные шкалы предсказывают ЖКК, неизвестно. Более того, данные шкалы ранее не были валидированы в российской популяции пациентов со стабильной ИБС.

К сожалению, в настоящее время нет общепризнанных российских шкал для оценки риска кровотечения у пациентов со стабильной ИБС. Однако существует хорошо валидированная шкала ОРАКУЛ (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения) [10, 11], разработанная для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), и продемонстрировавшая высокую предсказательную ценность не только на госпитальном этапе, но и в течение последующих 6 мес. [12]. Насколько она применима для предсказания риска ЖКК у стабильных пациентов, в т.ч. при условии некоторой модификации, неизвестно.

Цель исследования — оценить и сопоставить между собой прогностическую ценность различных шкал в отношении риска развития кровотечения (ЖКК) из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в российской популяции.

Таблица 1

Определение точности, полноты и F1-меры шкал риска кровотечений для оценки их предсказательной ценности

Показатель	Определение	Формула для расчета
Полнота (recall)	Доля пациентов, для которых кровотечение было предсказано шкалой, от всех пациентов, которые перенесли кровотечение	ИП/ИП+ЛО
Точность (precision)	Доля пациентов, которые действительно перенесли кровотечение, от всех пациентов, для которых оно было предсказано шкалой	ИП/ИП+ЛП
F1 мера	Среднее гармоническое от полноты и точности	$(2 \times \text{точность} \times \text{полнота}) / (\text{точность} + \text{полнота})$

Примечание: ИП — истинно положительный случай, ЛО — ложноотрицательный случай, ЛП — ложноположительный случай. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$ (двусторонний критерий).

Материал и методы

Для проведения исследования были отобраны пациенты, включенные в одноцентровый проспективный регистр длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1 (Регистрационный номер клинического исследования: № NCT04347200 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04347200>)). Работа выполнена при частичном финансировании за счет государственного задания на НИР (регистрационный № НИОКТР 121030900331-3). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В регистр РЕГАТА-1 включались пациенты с ангиографически верифицированной стабильной ИБС без противопоказаний к длительной антитромботической терапии. Вследствие того, что набор пациентов проводился в специализированном кардиологическом стационаре, большинство пациентов было включено после плановых ЧКВ. Медиана длительности наблюдения составила 2,5 (1,1-14,7) года. Более подробно критерии включения и невключения в регистр, ход исследования представлены в наших предшествующих публикациях [2, 6].

Из участников регистра ($n=934$) для данного исследования были отобраны те пациенты, для которых в полном объеме была доступна полученная на этапе включения информация, необходимая для применения всех шкал риска. Конечной точкой являлось развитие большого или клинически значимого кровотечения из верхних отделов ЖКТ, соответствующего критериям BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 2-5.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ MedCalc (версия 19.6.4). Значения непрерывных величин представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25-Q75], категориальные величины представлены в виде частоты встречаемости (%).

Шкалы РЕГАТА, ЕОК 2015, REACH, PRECISE-DAPT и ABC-NBR оценивались только в оригинальном виде. Шкала ОРАКУЛ оценивалась как в практически оригинальном, так и в модифицированном нами варианте (ОРАКУЛм) для адаптации к использованию у стабильных пациентов. В приближенном к оригинальному варианту шкалы пациентам с ХСН II-IV функционального класса присваивалось такое же чис-

ло баллов, как пациентам с наличием острой сердечной недостаточности Killip II-IV в оригинальной шкале. В дополнительно модифицированной шкале также изменено присвоение баллов за прием АК: 18 баллов при условии монотерапии АК, 36 — комбинации АК и антиагрегантов (в оригинальной шкале баллы присваивались только за комбинацию, поскольку диагноз ОКС не предполагал возможности проведения монотерапии).

Оценка прогностической значимости шкал и определение отрезных уровней числа баллов, определяющих высокий риск ЖКК, проводилась методом анализа кривых ошибок. Отрезные значения для шкал (и соответствующие им значения чувствительности и специфичности) определялись с достижением максимального значения индекса Юдена. Попарное сравнение площадей под ROC-кривыми (ROC AUC) проводилось методом Делонга. Также для каждой из шкал оценивались такие показатели, как точность, полнота и F1 мера (таблица 1).

Результаты

В исследование было включено 623 пациента. В таблице 2 представлена их исходная характеристика. Подавляющее большинство пациентов (95,9%) были включены после проведения планового ЧКВ, что обуславливало прием двойной антитромботической терапии (ДАТ) в течение 6-12 мес. Предварительный отбор и подготовка пациентов для проведения планового инвазивного вмешательства стал причиной относительно низкой частоты анемии, тромбоцитопении, приема НПВС и стероидов. Исходно в исследование не включали пациентов с показаниями к длительной терапии АК, однако при появлении показаний во время наблюдения такие пациенты не исключались. Этой особенностью дизайна обусловлено низкое число пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (4,4%). Напротив, язвенная болезнь желудка и ДПК, а также эрозии верхнего отдела ЖКТ в анамнезе встречались часто — в 17,7 и 31,0% случаев, соответственно.

Частота ЖКК во всей когорте ($n=934$) составила 1,9 случаев/100 пациентов/год. В данном исследовании анализировалось 43 эпизода ЖКК, из них 31 был верифицирован по данным эзофагогастро-

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	490 (78,7)
Возраст, годы, Ме (Q25; Q75)	60 (53; 68)
Сердечно-сосудистые заболевания, оказывающие влияние на риск кровотечений:	
Артериальная гипертензия, n (%)	550 (88,3)
Периферический атеросклероз и/или аневризма брюшной аорты, n (%)	127 (20,4)
ЧКВ во время индексной госпитализации, n (%)	599 (96,1)
ХСН II-IV ФК, n (%)	44 (7,1)
Ишемический инсульт >6 мес. назад, n (%)	31 (5,0)
Прочие факторы риска кровотечений:	
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК, n (%)	108 (17,3)
Эрозии пищевода/желудка/ДПК в анамнезе, n (%)	191 (30,6)
ЖКК в анамнезе, n (%)	5 (0,8)
Хроническая болезнь почек	
— III стадии, n (%)	48 (7,7)
— IV стадии, n (%)	3 (0,5)
Гемоглобин <110 г/л, n (%)	10 (1,6)
Гемоглобин 11-11,9 г/л для женщин и 11-12,9 г/л для мужчин, n (%)	42 (6,7)
Лейкоциты, млн/мкл, Ме (Q25; Q75)	7,0 (6,0; 8,4)
Тромбоциты <100 тыс./мкл, n (%)	1 (0,2)
Сахарный диабет, n (%)	129 (20,7)
Курение (в настоящее время/в прошлом), n (%)	139 (22,3)/217 (34,8)
Активный рак, n (%)	2 (0,4)
Прием НПВС и/или глюкокортикоидов ≥7 дней, n (%)	4 (0,6)
АК, n (%)	28 (4,4)
ИПП, n (%)	216 (34,7)

Примечание: АК — антикоагулянты, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения, ИПП — ингибиторы протонной помпы, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

дуоденоскопии, 12 диагностированы ретроспективно по типичным симптомам (мелена, гематемезис или их сочетание).

В таблице 3 представлено число случаев ЖКК, верно и неверно предсказанных каждой из изученных шкал при использовании оригинальных отрезных значений числа баллов, определяющих высокий риск геморрагических осложнений. Наибольшими значениями F1-меры характеризовались шкалы REGATA, ABC-HBR и PRECISE-DAPT.

По данным ROC-анализа достаточной предсказательной ценностью (ROC AUC >0,7) в отношении риска ЖКК обладали шкалы REGATA, ЕОК 2015, ABC-HBR и PRECISE-DAPT, в то время как шкалы REACH, ОРАКУЛ и модифицированная шкала ОРАКУЛм таковой не обладали (рисунок 1). Шкала ОРАКУЛм характеризовалась относительно низкими значениями ROC AUC (0,612), однако уровень p был <0,05. Шкала REGATA достоверно превосходила все прочие шкалы по предсказательной ценности; ROC AUC для шкал ЕОК, PRECISE-DAPT и ABC-HBR между собой достоверно не различались (таблица 4). Шкала ABC-HBR превосходила шкалы REACH и ОРАКУЛм, шкала PRECISE-DAPT — шкалу REACH. Достоверных различий по ROC AUC между шкалами PRECISE-DAPT и ОРАКУЛм не выявлено.

При введении поправки Холма-Бонферрони на множественность сравнений (с учетом 15-и парных сравнений) нивелируется достоверность различий между шкалами REGATA и ЕОК 2015, а также между шкалами ABC-HBR и ОРАКУЛм. В соответствии с проведенными расчетами, уровни p -значений, ниже которых отвергается гипотеза об отсутствии различий между шкалами, составили для сравнения REGATA vs ЕОК 2015 0,0083 (фактическое 0,018), для сравнения ABC-HBR vs ОРАКУЛм 0,0071 (фактическое 0,015).

Описанные выше результаты ROC-анализа были получены при учете всего спектра числа баллов по каждой из шкал. В реальной клинической практике врачи чаще оперируют категориями "есть высокий риск кровотечения/нет высокого риска кровотечения". Ориентируясь на такой прагматический подход, мы сформировали соответствующую качественную бинарную переменную для каждой из шкал и провели повторный ROC-анализ.

По результатам ROC-анализа, выполненного с учетом всего спектра числа баллов (рисунок 1), отрезное значение числа баллов, определяющее высокий риск ЖКК, для части шкал отличалось от оригинального варианта: для ЕОК 2015 >2 баллов вместо >1, для шкалы ABC-HBR достаточно было наличия одного малого фактора риска, для шкалы

Таблица 3

Истинные положительные и отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные случаи предсказания ЖКК изучаемыми шкалами

Показатель	РЕГАТА	ЕОК 2015	PRECISE-DAPT	ABC-HBR	REACH	ОРАКУЛм	ОРАКУЛ
Истинно положительный случай (ЖКК предсказано верно)	34	30	24	20	20	7	5
Истинно отрицательный случай (отсутствие ЖКК предсказано верно)	487	397	526	550	376	545	552
Ложноположительный (предсказанное ЖКК не произошло)	93	183	54	30	204	35	28
Ложноотрицательный (ЖКК произошло, шкала оценивала риск как низкий)	9	13	19	23	23	36	38
Полнота (recall)	0,791	0,698	0,558	0,465	0,465	0,116	0,163
Точность (precision)	0,268	0,141	0,308	0,400	0,096	0,152	0,194
F1 мера	0,40	0,234	0,397	0,432	0,15	0,13	0,177

Примечание: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, РЕГАТА — РЕГистр Антитромботической Терапии, ОРАКУЛм — модифицированная шкала ОРАКУЛ (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения), PRECISE-DAPT — PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subseQuent Dual Anti Platelet Therapy, ABC-HBR — Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, REACH — REduction of Atherothrombosis for Continued Health.

Таблица 4

Попарное сравнение предсказательной ценности шкал в отношении риска ЖКК

Сравниваемые шкалы	z-статистика	p
Различия между шкалами достоверны		
РЕГАТА vs ЕОК 2015	2,36	0,018
РЕГАТА vs ABC-HBR	2,73	0,006
РЕГАТА vs PRECISE-DAPT	3,36	0,0008
РЕГАТА vs REACH	5,75	<0,0001
РЕГАТА vs ОРАКУЛм	4,48	<0,0001
ЕОК 2015 vs REACH	4,07	<0,0001
ЕОК 2015 vs ОРАКУЛм	2,94	0,003
ABC-HBR vs REACH	3,22	0,001
ABC-HBR vs ОРАКУЛм	2,44	0,015
PRECISE-DAPT vs REACH	3,09	0,002
Различия недостоверны		
ЕОК 2015 vs ABC-HBR	1,14	0,253
ЕОК 2015 vs PRECISE-DAPT	1,69	0,092
ABC-HBR vs PRECISE-DAPT	0,57	0,566
PRECISE-DAPT vs ОРАКУЛм	1,56	0,119
REACH vs ОРАКУЛм	0,71	0,479

Примечание: ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, РЕГАТА — РЕГистр Антитромботической Терапии, ОРАКУЛ — ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения, ОРАКУЛм — модифицированная шкала ОРАКУЛ, PRECISE-DAPT — PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subseQuent Dual Anti Platelet Therapy, ABC-HBR — Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, REACH — REduction of Atherothrombosis for Continued Health.

ОРАКУЛм >68 баллов. Была выполнена соответствующая рекалибровка шкал ABC-HBR и ОРАКУЛм. Шкала ЕОК рекалибровке не подвергалась, по-

Таблица 5

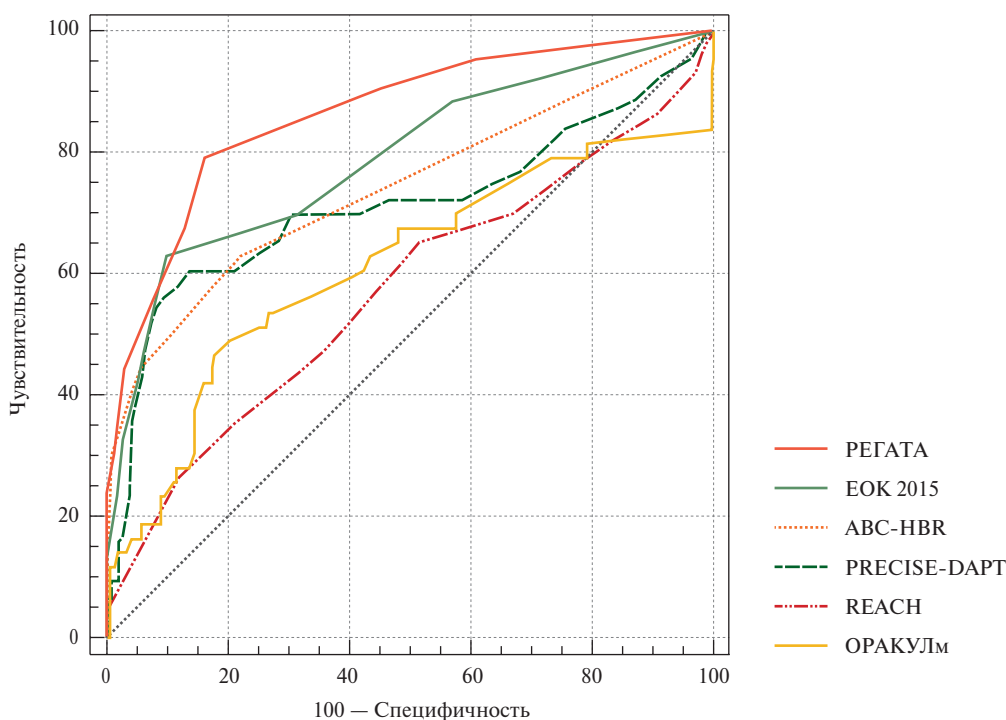
Истинные положительные и отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные случаи предсказания ЖКК шкалами после их рекалибровки

	ABC-HBRp	ОРАКУЛмр
Истинно положительный случай	27	20
Истинно отрицательный случай	469	478
Ложноположительный	111	102
Ложноотрицательный	16	23
Полнота (recall)	0,628	0,465
Точность (precision)	0,196	0,164
F1 мера	0,298	0,242

Примечание: ЖКК — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ОРАКУЛмр — рекалиброванная модифицированная шкала ОРАКУЛ (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения), ABC-HBRp — рекалиброванная шкала ABC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk).

скольку в настоящее время условно принята за эталонную и именно в таком варианте представлена в действующих клинических рекомендациях.

Изменение предсказательной ценности рекалиброванных шкал при использовании бинарной переменной "высокий риск/отсутствие высокого риска" по данным ROC-анализа представлено на рисунке 2. Для шкалы ОРАКУЛм был выявлен достоверный прирост ROC AUC (z-статистика 2,44, p=0,0145). После рекалибровки факт установки высокого риска кровотечений по шкале ОРАКУЛмр (рекалиброванная шкала ОРАКУЛм) достоверно ассоциировался с частотой реальных кровотечений, причем эта шкала перестала уступать по пред-



	ROC AUC	Чувствительность	Специфичность	Уровень p
— REGATA	0,865	79,1%	84,0%	<0,0001
— EOK 2015	0,791	62,8%	90,3%	<0,0001
... ABC-HBR	0,743	62,8%	78,1%	<0,001
- - - PRECISE-DAPT	0,713	55,8%	91,0%	0,001
- · - · REACH	0,572	25,6%	88,8%	0,164
— OPAKULm	0,612	46,5%	82,4%	0,042
— OPAKUL	0,507	79,1%	30,0%	0,900

Рис. 1 Оценка предсказательной ценности шкал методом анализа ROC-кривых.

Примечание: AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой). Шкала OPAKUL представлена только в табличном виде, шкала REGATA — РЕГистр Антитромботической Терапии, EOK — Европейское общество кардиологов, OPAKULm — модифицированная шкала OPAKUL (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения), PRECISE-DAPT — PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy, ABC-HBR — Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, REACH — REDuction of Atherothrombosis for Continued Health. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

сказательной ценности шкалам EOK, PRECISE-DAPT и ABC-HBR. В таблице 5 представлено число верно и неверно предсказанных случаев ЖКК после проведения рекалибровки шкал. Для шкалы OPAKULm рекалибровка сопровождалась существенным приростом F1 меры с 0,13 до 0,242. Для шкалы ABC-HBR рекалибровка не сопровождалась достоверным приростом ROC AUC (z статистика 0,331, $p=0,741$), а F1 мера существенно снизилась, в связи с чем рекалибровка этой шкалы для российской популяции не представляется целесообразной.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что достаточной предсказательной ценностью в отношении риска ЖКК с ROC-AUC >0,7 у пациентов со ста-

бильной ИБС помимо официально рекомендованной к использованию шкалы EOK 2015г обладает российская шкала REGATA, а также универсальные шкалы геморрагического риска для пациентов с ИБС — PRECISE-DAPT и ABC-HBR. Наибольшей предсказательной ценностью обладает шкала REGATA. Эти закономерности сохранялись и при анализе с созданием бинарных величин "высокий риск/отсутствие высокого риска" для каждой из шкал. Отечественная шкала OPAKUL в модифицированном для стабильной ИБС варианте после проведения рекалибровки не уступала шкалам EOK 2015, PRECISE-DAPT и ABC-HBR с точки зрения предсказательной ценности ($p>0,05$). Приблизненный к оригинальному вариант шкалы OPAKUL без модификации присвоения числа баллов за антикоагулянтную терапию, а также шкала

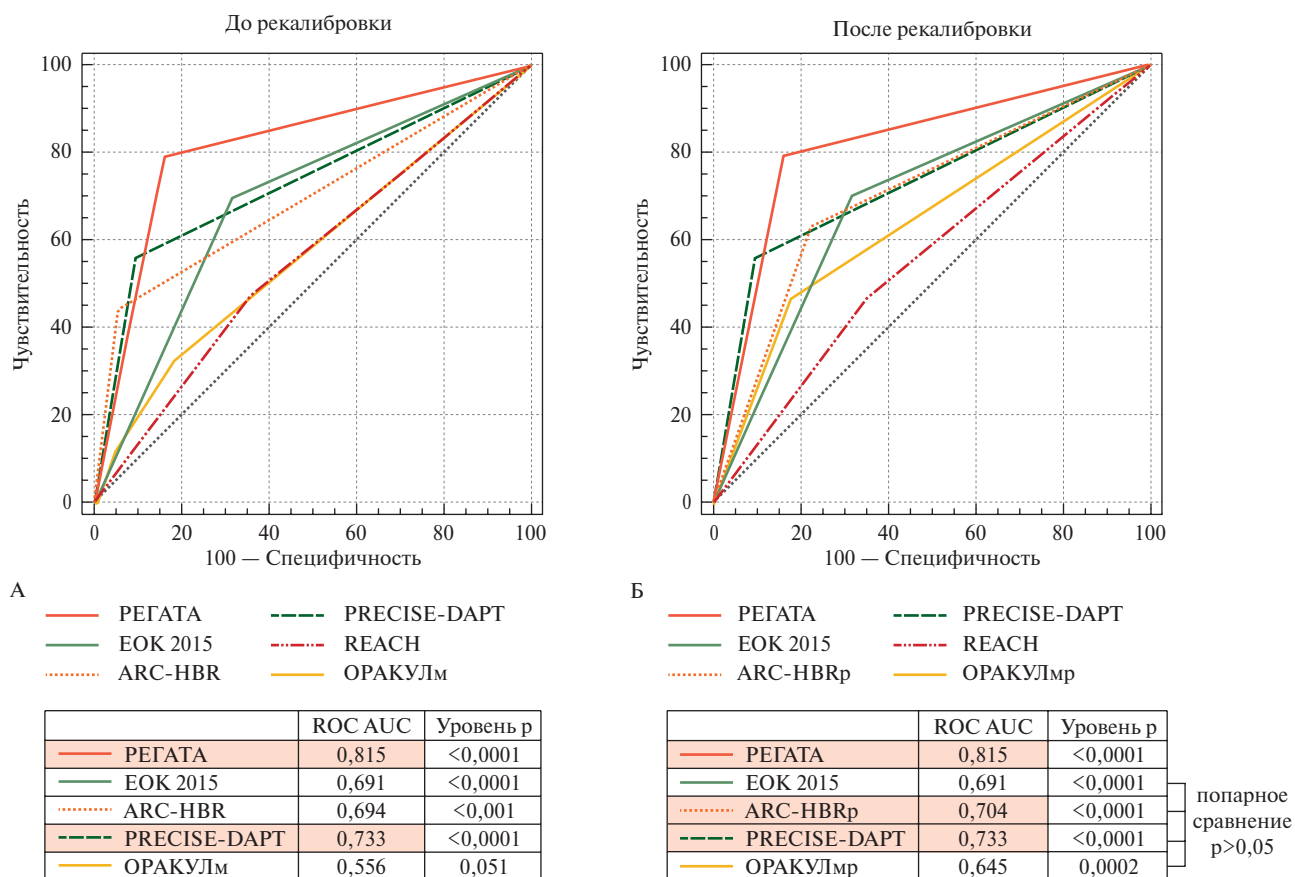


Рис. 2 Оценка предсказательной ценности шкал методом анализа ROC-кривых после их рекалибровки. Примечание: AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой). ЕОК — Европейское общество кардиологов, шкала РЕГАТА — РЕГистр Антитромботической Терапии, ОРАКУЛмр — рекалиброванная модифицированная шкала ОРАКУЛ (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения), PRECISE-DAPT — PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy, АРС-НВРр — рекалиброванная шкала АРС-НВР (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, REACH — REduction of Atherothrombosis for Continued Health). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

REACH статистически достоверно не предсказывали риск ЖКК.

Насколько нам известно, нами впервые была проведена сравнительная оценка предсказательной ценности различных шкал в отношении риска ЖКК у пациентов со стабильной ИБС. Особенностью исследования являлось включение в анализ как универсальных шкал геморрагического риска, так и специализированных инструментов для предсказания риска ЖКК, учитывающих гастроэнтерологический анамнез. Для пациентов с ОКС опубликованы отдельные работы, в которых сравнивается предсказательная ценность универсальных шкал риска кровотечений для острых пациентов (CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines, ACTION — Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network и ACUITY-HORIZONS — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy and Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute

Myocardial Infarction) со специализированными шкалами риска ЖКК (например, шкалы GIB — GastroIntestinal Bleeding, учитывающей анамнез язвенной болезни) [13], причем последняя лучше предсказывала ЖКК. Но эта закономерность работает не всегда: например, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в работе Lv M, et al. (2023) предсказательная ценность универсальной шкалы HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol concomitantly) в отношении больших ЖКК не уступала аналогичным показателям специализированной шкалы New score, учитывающей язвенную болезнь: ROC AUC составили, соответственно, 0,69 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,65-0,72) и 0,65 (95% ДИ: 0,61-0,68) [14].

Единой позиции относительно оптимального типа шкал риска кровотечений — универсальных или специализированных для основных локализаций геморрагий — на сегодняшний день нет. С одной стороны, для работы практического врача значительно удобнее использовать универсальную

шкалу риска кровотечений для тех или иных категорий кардиологических пациентов (или для тех или иных вариантов антитромботической терапии). С другой стороны, универсальные шкалы могут недоучесть специфические, "локальные" факторы риска. У существующих на сегодня специализированных шкал есть свои ограничения — очень часто они концентрируются только на "локальных" факторах риска без учета коморбидности. Так, шкала риска ЖКК ЕОК 2015 подробно учитывает гастроэнтерологический анамнез и лекарственные препараты, которые повреждают слизистую, но из общих факторов риска включает только возраст [5], что, возможно, послужило причиной того, что она уступила шкале РЕГАТА в нашем исследовании, особенно при оценке в бинарном варианте. С нашей точки зрения, оптимальной опцией является использование специализированных шкал, учитывающих как "локальные", так и общие факторы риска кровотечений. Такой подход был реализован в шкале РЕГАТА, а также, например, в шкале риска ЖКК для пациентов с ОКС GIB [13], шкале Alfafa-DOAC-GIB (Alfafa-Direct Oral AntiCoagulant-GastroIntestinal Bleeding) для пациентов с ФП, получающих прямые оральные АК [14], а также в разработанной нашими коллегами из Узбекистана шкале оценки риска рецидива гастродуоденальных язвенных кровотечений в общей популяции пациентов, учитывающей кардиальную коморбидность [15].

Насколько нам известно, нами впервые была проведена оценка предсказательной ценности универсальных шкал PRECISE-DAPT, ABC-HBR, REACH и ОРАКУЛ в отношении кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС.

Наиболее изучена в этом отношении оказалась шкала ABC-HBR — есть данные о ее высокой предсказательной ценности в отношении всех ЖКК (включая нижние отделы ЖКТ) у пациентов, перенесших ЧКВ (анализировались смешанные когорты ОКС + стабильная ИБС). Так, в японском ретроспективном исследовании, включившем пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием 2 поколения, высокий риск по шкале ABC-HBR ассоциировался со значительно более высокой частотой развития больших и клинически значимых ЖКК: за 7 лет наблюдения частота событий составила 6,3 vs 1,9%, соответственно, ($p < 0,001$). Пациенты со стабильной ИБС составляли порядка 60% изученной когорты, 56% кровотечений развилось из верхних отделов ЖКТ [16]. В метаанализе Silverio A, et al. (2022) была выполнена валидация шкалы ABC-HBR в отношении суммарного риска кровотечений, а также наиболее клинически значимых вариантов геморрагий у пациентов, которым было выполнено ЧКВ ($n=30321$).

Доля пациентов со стабильной ИБС варьировала от исследования к исследованию, в среднем составляя чуть больше половины. Следует отметить, что предсказательная ценность шкалы в отношении суммарной частоты больших кровотечений оказалась не так высока — ROC AUC составил 0,64 (95% ДИ: 0,60-0,68). ROC AUC для ЖКК не представлен, однако известно, что у пациентов с высоким риском по шкале ABC-HBR относительный риск развития всех больших ЖКК (без уточнения локализации) составил 3,43 (95% ДИ: 2,81-4,19) [17]. Шкала ОРАКУЛ в оригинальном варианте также была разработана для предсказания риска любых кровотечений, причем ЖКК составляли только ~20% от всех зарегистрированных в базе данных эпизодов геморрагий [10]. Возможно, это и обуславливает необходимость модификации и рекалибровки шкалы для использования в другой клинической ситуации и с другой целью. Интересно, что предсказательная ценность шкалы ЕОК 2015 в отношении ЖКК была оценена только для пациентов с ОКС [18]. Для пациентов со стабильной ИБС такой анализ был осуществлен нами впервые, и было показано, что эта шкала не имеет преимуществ перед универсальными шкалами геморрагического риска.

Еще одна задача, которая была решена в нашем исследовании — валидация в российской популяции шкал, разработанных в западных популяциях. Зачастую шкалы, разработанные некоторое время назад на одной популяции, оказываются мало применимы для другой. Это может быть обусловлено и особенностями самой популяции, и изменением подходов к лечению. Самый известный пример такой ситуации — когда шкала риска, разработанная на основе Фремингемского исследования, существенно переоценила частоту развития ИБС у европейских пациентов [19]. Насколько нам известно, нами впервые были валидированы в российской популяции шкалы ABC-HBR и ЕОК 2015. Шкалы PRECISE-DAPT и REACH в российской популяции были валидированы у больных с ОКС [20, 21]. Также шкала PRECISE-DAPT использовалась в оценке риска кровотечений в наблюдательном исследовании [22], включавшем пациентов с ФП и ИБС, получающих многокомпонентную терапию, обязательно включающую АК. В этом исследовании отрезная точка для высокого риска кровотечений отличалась от оригинальной шкалы и составила 30 баллов. Для российских пациентов со стабильной ИБС, получающих преимущественно ДАТ, шкала PRECISE-DAPT была оценена нами впервые; в нашем исследовании отрезная точка высокого риска ЖКК полностью совпала с оригинальной шкалой и составила >25 баллов.

Приемом, позволяющим повысить предсказательную ценность шкалы при ее адаптации к иной популяции, является ее модификация и рекали-

бровка — изменение числа присваиваемых баллов за факторы риска и/или отрезной точки. Например, китайскими исследователями было показано, что в их популяции для пациентов с ИБС >75 лет целесообразно использовать для шкалы PRECISE-DAPT отрезную точку >33 баллов, что позволило повысить ROC AUC с 0,608 до 0,676 ($p=0,03$) [23]. В нашем исследовании модификации и рекалибровке была подвергнута отечественная шкала ОРАКУЛ [10], исходно разработанная для пациентов с ОКС. Нами было показано, что при небольшой адаптации шкалы для стабильных пациентов и рекалибровке со смещением отрезной точки до 68 баллов, которая совпала с границей умеренного риска кровотечений в оригинальной шкале ОРАКУЛ, этот инструмент не уступает по предсказательной ценности в отношении риска ЖКК шкалам ЕОК 2015, PRECISE-DAPT и ABC-HBR.

На наш взгляд, отдельного обсуждения заслуживает то обстоятельство, что даже шкалы с высоким предиктивным уровнем в нашем исследовании предсказывали более высокий риск ЖКК, чем был выявлен в действительности. Мы полагаем, что это могло быть связано с активной модификацией факторов риска в когорте пациентов, госпитализированных на момент включения в специализированный кардиологический стационар, малой частотой приема АК, а также с достаточно высокой частотой назначения ИПП (34,7%). Поскольку исследование

имело характер регистра, авторский коллектив не вмешивался в проводимую терапию, однако она была подробно проанализирована. Было показано [2, 6], что ИПП примерно с равной частотой назначались как пациентам с высоким риском кровотечений по ЕОК 2015, так и просто в связи с фактом проведения ДАТ, что отражает отсутствие единой позиции экспертов по этому вопросу в действующих на момент включения пациентов клинических рекомендациях.

Основным ограничением нашего исследования является отсутствие внешней валидации шкалы РЕГАТА.

Заключение

Приемлемыми инструментами для оценки риска ЖКК у российских пациентов со стабильной ИБС являются специализированные шкалы ЕОК 2015 и РЕГАТА, а также универсальные шкалы геморрагического риска PRECISE-DAPT и ABC-HBR. Отечественная шкала ОРАКУЛ, исходно разработанная для пациентов с ОКС, при определенных модификациях также может быть использована с этой целью. Наибольшей предсказательной ценностью характеризуется шкала РЕГАТА, однако она требует внешней валидации.

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

Литература/References

1. Sarajlic P, Simonsson M, Jernberg T, et al. Incidence, associated outcomes, and predictors of upper gastrointestinal bleeding following acute myocardial infarction: a SWEDEHEART-based nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(5):483-91. doi:10.1093/ehjcvp/pvab059.
2. Shakhmatova OO, Komarov AL, Korobkova VV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy "REGATA" results). *Terapevticheskii arkhiv.* 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 Анти тромботической Терапии — РЕГАТА). *Терапевтический архив.* 2020;92(9):30-8. doi:10.26442/00403660.2020.09.000699.
3. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;8:gutjnl-2022-327745. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.
4. Kang J, Park KW, Lee H, et al. Aspirin Versus Clopidogrel for Long-Term Maintenance Monotherapy After Percutaneous Coronary Intervention: The HOST-EXAM Extended Study. *Circulation.* 2023;147(2):108-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062770.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
6. Komarov AL, Shakhmatova OO, Korobkova VV, et al. 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.) Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В. и др. 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.
7. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. 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(10073):1025-34. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
8. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2019;140(3):240-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167.
9. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of athero-

- thrombosis. *Eur Heart J.* 2010;31(10):1257-65. doi:10.1093/eurheartj/ehq021.
10. Brazhnik VA, Minushkina LO, Guliev RR, et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. *Russian Journal of Cardiology.* 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.
 11. Brazhnik VA, Minushkina LO, Averkova AO, et al. Bleeding risk scales in patients with acute coronary syndrome: place of the ORACUL scale. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2333. (In Russ.) Бражник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О. и др. 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.
 12. Minushkina LO, Erlikh AD, Brazhnik VA, et al. External validation of the ORACLE bleeding risk score using the database of the RECORD 3 registry. *Kardiologija.* 2019;59(12):5-10. (In Russ.) Минушкина Л.О., Эрлих А.Д., Бражник В.А. и др. Внешняя валидация шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ с помощью базы данных регистра РЕКОРД 3. *Кардиология.* 2019;59(12):5-10. doi:10.18087/cardio.2019.12.n677.
 13. Zheng W, Zhang YJ, Liu R, et al. Prediction of gastrointestinal bleeding events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: An observational cohort study (STROBE compliant). *Medicine (Baltimore).* 2020;99(30):e21312. doi:10.1097/MD.00000000000021312.
 14. Lv M, Jiang S, Wu T, et al. A new model to predict the risk of major gastrointestinal bleeding in patients on direct oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban). *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(1):253-60. doi:10.1111/bcp.15491.
 15. Melnyk IV, Soliev SB. The original scale prediction of recurrence risk of gastroduodenal ulcer bleeding. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;186(2):72-8. (In Russ.) Мельник И.В., Солиев С.Б. Оригинальная шкала прогнозирования риска развития рецидива кровотечения при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;186(2):72-8. doi:10.31146/1682-8658-ecg-186-2-72-78.
 16. Taguchi Y, Miura K, Shima Y, et al. Gastrointestinal and Intracranial Bleeding Events After Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation — Their Association With High Bleeding Risk, Predictors, and Clinical Outcomes. *Circ J.* 2022;86(5):775-83. doi:10.1253/circj.CJ-21-0620.
 17. Silverio A, Di Maio M, Buccheri S, et al. Validation of the academic research consortium high bleeding risk criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis of 10 studies and 67,862 patients. *Int J Cardiol.* 2022;347:8-15. doi:10.1016/j.ijcard.2021.11.015.
 18. 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. *Eur Heart J.* 2019;40(24):1963-70. doi:10.1093/eurheartj/ehz104.
 19. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, et al. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart.* 1999;81(1):40-6. doi:10.1136/hrt.81.1.40.
 20. Sedykh DY, Kashtalap VV, Velieva RM, et al. Possibilities of PRECISE-DAPT Score for Risk Prediction of Ischemic and Hemorrhagic Events in ST-Elevated Myocardial Infarction (According to the Data of the Registry Study in Kemerovo). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):806-12. (In Russ.) Седых Д.Ю., Кашталап В.В., Велиева Р.М. и др. Возможности шкалы PRECISE-DAPT в прогнозировании риска ишемических и геморрагических событий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (по данным регистрового исследования г. Кемерово). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(6):806-12. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-806-812.
 21. Kochergina AM, Leonova VO, Kashtalap VV. Assessment of risk of bleeding in myocardial infarction with ST segment elevation. *Siberian Medical Review.* 2018;(5):17-24. (In Russ.) Кочергина АМ, Леонова ВО, Кашталап ВВ. Оценка риска кровотечений при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(5):17-24. doi:10.20333/2500136-2018-5-17-24.
 22. Krivosheeva EN, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Prediction-Determining Outcomes and Their Predictors in Atrial Fibrillation Patients Receiving Multicomponent Antithrombotic Therapy in Real Clinical Practice. *Kardiologija.* 2020;60(8):33-45. (In Russ.) Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и др. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию в условиях клинической практики. *Кардиология.* 2020;60(8):33-45. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1123.
 23. Qian Y, Xu B, Qian X, et al. Incidence and Risk Factors for Antiplatelet Therapy-Related Bleeding Complications Among Elderly Patients After Coronary Stenting: A Multicenter Retrospective Observation. *Front Pharmacol.* 2021;12:661619. doi:10.3389/fphar.2021.661619.