

© Коллектив авторов, 2020  
УДК 615.272.4  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15110>  
ISSN – 2073-8137

## ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАЗНЫХ ШКАЛ ОЦЕНКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО РИСКА У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В. А. Бражник<sup>1, 2</sup>, Л. О. Минушкина<sup>2</sup>, Н. Р. Хасанов<sup>3</sup>, Е. Д. Космачева<sup>4</sup>,  
М. А. Чичкова<sup>2</sup>, О. И. Боева<sup>5</sup>, Е. А. Карманчикова<sup>6</sup>, Д. А. Затеищиков<sup>1, 2</sup>

- <sup>1</sup> Городская клиническая больница № 51, Москва, Российская Федерация
- <sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России, Москва, Российская Федерация
- <sup>3</sup> Казанский государственный медицинский университет, Российская Федерация
- <sup>4</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация
- <sup>5</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация
- <sup>6</sup> Краевая клиническая специализированная психиатрическая больница № 1, Ставрополь, Российская Федерация

## BLEEDING RATE AND DIAGNOSTIC VALUE OF DIFFERENT HEMORRHAGIC RISK SCORES IN CERTAIN CLINICAL GROUPS OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Brazhnik V. A.<sup>1, 2</sup>, Minushkina L. O.<sup>2</sup>, Khasanov N. R.<sup>3</sup>, Kosmacheva E. D.<sup>4</sup>,  
Chichkova M. A.<sup>2</sup>, Boeva O. I.<sup>5</sup>, Karmanchikova E. A.<sup>6</sup>, Zateyshchikov D. A.<sup>1, 2</sup>

- <sup>1</sup> City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russian Federation
- <sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation
- <sup>3</sup> Kazan State Medical University, Russian Federation
- <sup>4</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
- <sup>5</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation
- <sup>6</sup> Regional Clinical Specialized Psychiatric Hospital № 1, Stavropol, Russian Federation

Целью данного исследования было изучение диагностической ценности разных шкал оценки риска кровотечений у больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома (ОКС), в разных клинических группах. Исследование выполнено на основе базы данных пациентов, включенных в российское наблюдательное исследование ОРАКУЛ II. Всего в исследование было включено 1803 больных (средний возраст 64,9±12,78 лет, 1120 (62,1 %) мужчин). Диагноз ОКС с подъемом сегмента ST был установлен у 682 (37,8 %) пациентов, 1584 (87,9 %) больных страдали артериальной гипертензией (АГ), 410 (22,7 %) – сахарным диабетом, 99 больных имели стеноз аортального клапана, 465 – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в связи с данным эпизодом ОКС было проведено у 924 больных. За время наблюдения у 177 больных были зарегистрированы кровотечения, у 65 из них – значимые, у 24 – серьезные. Частота серьезных и значимых кровотечений увеличивалась с возрастом и при нарушении функции почек. У пациентов, перенесших ЧКВ, частота значимых, но несерьезных кровотечений оказалась выше. Диагностическая ценность всех изученных шкал была невысокой у лиц старше 75 лет. Значимость шкалы ОРАКУЛ для прогнозирования риска кровотечений в этой группе оказалась достоверно выше, чем шкалы CRUSADE (AUC 0,706 [0,653–0,755] и 0,509 [0,438–0,580], p<0,05). Шкала ОРАКУЛ имела преимущества перед шкалой CRUSADE у больных с сахарным диабетом (AUC 0,803 [0,749–0,850] и 0,600 [0,524–0,673], p<0,05), а также у больных со снижением функции почек (AUC 0,693 [0,644–0,739] и 0,510 [0,443–0,577], p<0,05). Таким образом, в некоторых клинических группах (старшего возраста, при наличии сахарного диабета или сниженной функции почек) может снижаться диагностическая ценность стандартных шкал оценки риска. Шкала ОРАКУЛ, разработанная и валидированная в условиях российской клинической практики, является универсальным инструментом, пригодным для применения у всех категорий больных ОКС.

*Ключевые слова:* острый коронарный синдром, кровотечения, шкала риска, возраст, сахарный диабет, функция почек

The aim of this study was to study the diagnostic value of different scales for assessing the risk of bleeding in patients after an episode of acute coronary syndrome (ACS) in different clinical groups. The study based on data of 1803 patients included in the Russian observational study ORACLE II. 1120 (62.1 %) were men, the mean age was 64.9±12.78 years, 682 (37.8 %)

patients had ST-segment elevation ACS. 1584 (87.9 %) patients had hypertension, 410 (22.7 %) patients – diabetes mellitus, 99 patients had aortic valve stenosis, in 465 – GFR was below 60 ml/min/1.73 cm<sup>2</sup>. Percutaneous coronary intervention (PCI) in connection with this episode of ACS was performed in 924 patients. During the one-year follow-up, bleeding occurred in 177 patients, including 65 significant and 24 major ones. The incidence of major and significant bleeding increased with age and with impaired renal function. In patients who received PCI, the incidence of significant, but not major, bleeding was higher. The diagnostic value of all verified risk scores except the ORACLE score was low in people over 75 years old. The significance of the ORACLE risk score for predicting the risk of bleeding in this group was significantly higher than that of the CRUSADE risk score (AUC 0.706 [0.653–0.755] and 0.509 [0.438–0.580],  $p < 0.05$ ). The ORACLE risk score had advantages over the CRUSADE scale in patients with diabetes mellitus (AUC 0.803 [0.749–0.850] and 0.600 [0.524–0.673],  $p < 0.05$ ) and in patients with impaired renal function (AUC 0.693 [0.644–0.739] and 0.510 [0.443–0.577],  $p < 0.05$ ). Thus, in some clinical groups (older age, diabetes mellitus or reduced kidney function), the diagnostic value of standard risk assessment scales may decrease. The ORACLE risk score, developed and validated in the routine clinical practice of our country, is a universal tool suitable for use in all categories of ACS patients.

*Keywords:* acute coronary syndrome, bleeding, risk scale, age, diabetes mellitus, renal function

**Для цитирования:** Бражник В. А., Минушкина Л. О., Хасанов Н. Р., Космачева Е. Д., Чичкова М. А., Боева О. И., Карманчикова Е. А., Затеищиков Д. А. ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАЗНЫХ ШКАЛ ОЦЕНКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО РИСКА У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):469-475. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15110>

**For citation:** Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Khasanov N. R., Kosmacheva E. D., Chichkova M. A., Boeva O. I., Karmanchikova E. A., Zateyshchikov D. A. BLEEDING RATE AND DIAGNOSTIC VALUE OF DIFFERENT HEMORRHAGIC RISK SCORES IN CERTAIN CLINICAL GROUPS OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):469-475. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15110> (In Russ.)

АГ – артериальная гипертензия  
ОКС – острый коронарный синдром  
СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

**К**ровотечение – одно из ключевых и закономерных осложнений, развивающееся при лечении больных ОКС. При этом требуется применение сочетанного антитромботического лечения, причем его стандартом является назначение наиболее активных антитромбоцитарных лекарств (тикагрелора или прасугрела) в дополнение к аспирину. В связи с этим оценка геморрагического риска является важным компонентом разработки индивидуализированной тактики лечения больного ОКС. К настоящему времени создано несколько прогностических шкал, различающихся как по набору факторов риска, по способам оценки кровотечения, так и по тому, на каком материале данная шкала получена. Шкала CRUSADE [1], которая используется наиболее часто, была разработана в условиях применения других стандартов лечения – не применялись активные антитромбоцитарные лекарства, не было практики применения антикоагулянтов в сочетании с дезагрегантами у больных мерцательной аритмией и т. п. У больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство – как плановое, так и экстренное, для определения длительности двойной антитромбоцитарной терапии в последнее время часто предлагается использовать шкалу PRECISE-DAPT [2]. Имеются и другие шкалы, в том числе разработанная нами [3] и валидированная на независимой выборке регистра РЕКОРД [4] шкала риска кровотечений ОПАКУЛ. Главной проблемой этих прогностических инструментов является скудность информации, касающейся их применимости в отдельных группах больных, в которых заведомо отличается тактика ведения или геморрагический риск исходно увеличен.

Целью данного исследования было изучение диагностической ценности разных шкал оценки риска

кровотечений у больных, перенесших эпизод ОКС, в разных клинических группах.

**Материал и методы.** Сравнение диагностической ценности разных шкал оценки риска кровотечений проводилось на материале когорты больных, включенных в 2014–2017 гг. в российское многоцентровое исследование ОПАКУЛ II (ClinicalTrials.org ID NCT04068909), проводившееся на базе 4 стационаров Москвы, Астрахани, Краснодара и Казани. Критерием включения пациента в исследование было наличие у него ОКС, требующего проведения реваскуляризации в данную госпитализацию (независимо от того выполнялось ли чрескожное вмешательство или нет). Подробно протокол исследования описан нами ранее [5].

Всего в исследование было включено 1803 больных (1120 (62,1 %) – мужчины, средний возраст 64,9±12,78 лет). 682 (37,8 %) пациента имели ОКС с подъемом сегмента ST. 1584 (87,9 %) больных страдали артериальной гипертензией, 1300 (72,1 %) имели ишемическую болезнь сердца до включения в исследование, 529 (29,3 %) – инфаркт миокарда, 410 (22,7 %) – сахарный диабет (СД), 498 (27,6 %) больных были курильщиками, 907 (50,3 %) страдали от сердечной недостаточности до включения в исследование. Стеноз аортального клапана диагностирован у 99 больных. 924 пациента подверглись чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) в связи с данным эпизодом ОКС.

Пациенты наблюдались в исследовании в течение года. Сбор информации о наличии неблагоприятных исходов проводился на 25, 90, 180 и 360 день после выписки из стационара. Фиксировалась информация о кровотечениях, их тяжести, исходах, проводимом лечении. Тяжесть кровотечений оценивалась по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [6].

В разных клинических подгруппах было проведено сравнение прогностической ценности шкал оцен-

ки геморрагического риска при ОКС – ACTION-ICU [7], CRUSADE [1], ACUITY-HORIZONS [7], BleeMACS [8] и PARIS [9]. Также оценивалась диагностическая ценность разработанной нами шкалы ОРАКУЛ. В настоящем исследовании проводилось сравнение диагностической ценности разных шкал по отношению к клинически значимым кровотечениям (BARC 2–5 типа).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов статистических программ SPSS 23.0 и MedCalc 19.4.0. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ). Дискретные величины сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение прогностической точности разных шкал проводилось путем сравнения площади под ROC-кривыми по методу

DeLong с использованием биномиальной экстракции данных.

**Результаты и обсуждение.** За период наблюдения кровотечения были зарегистрированы всего у 177 из 1803 больных (9,81 %), в том числе в течение индексной госпитализации – у 40 (2,2 %), в течение года после индексной госпитализации – у 137 (7,59 %), у 23 (1,27 %) больных регистрировались повторные кровотечения на нескольких визитах. Значимые кровотечения (типы 2–5 по BARC) были зарегистрированы за период наблюдения у 65 больных, серьезные – у 24.

Проанализирована частота кровотечений и прогностическая ценность разных шкал риска в основных клинических группах. В таблице 1 представлена частота клинически значимых (BARC 2–5) и серьезных (BARC 3–5) кровотечений в разных клинических группах.

Таблица 1

**Частота клинически значимых и серьезных кровотечений, зарегистрированных в течение года после ОКС, в исследуемых подгруппах**

Группы	Клинически значимые кровотечения (BARC 2–5)	<i>p</i>	Серьезные кровотечения (BARC 3–5)	<i>p</i>
<b>Возраст</b>				
Больные мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет (n=456)	7 (1,5 %)	0,002	3 (0,6 %)	0,034
Больные мужчины 55–74 лет, женщины 60–74 лет (n=851)	29 (3,3 %)		10 (1,1 %)	
Старше 74 лет (496)	29 (5,7 %)		11 (2,2 %)	
<b>Сахарный диабет</b>				
Нет (n=1393)	46 (4,0 %)	0,317	14 (1,22 %)	0,114
Да (n=410)	19 (4,8 %)		10 (2,3 %)	
<b>СКФ</b>				
Больные со СКФ >60 мл/мин/1,73 м кв. (n=1338)	36 (2,7 %)	0,005	14 (0,7 %)	0,007
Больные со СКФ <60 мл/мин/1,73 м кв. (n=465)	29 (6,2 %)		10 (2,2 %)	
<b>ЧКВ</b>				
Нет (n=879)	21 (2,4 %)	0,007	12 (1,4 %)	0,902
Да (n=924)	44 (4,8 %)		12 (1,3 %)	
<b>Аортальный стеноз*</b>				
Нет (n=1311)	48 (3,6 %)	0,512	16 (1,22 %)	0,146
Да (n=99)	5 (5,1 %)		3 (3,03 %)	

\* По данным ЭхоКГ.

Как видно в таблице 1, частота значимых и серьезных кровотечений достоверно увеличивается с возрастом. Существенно выше оказалась частота кровотечений у больных со снижением СКФ. У больных, получивших в связи с первичным событием ЧКВ, частота значимых кровотечений была достоверно выше, но частота серьезных не отличалась. Не было показано достоверных различий в частоте кровотечений у больных в группах с наличием сахарного диабета и аортального стеноза.

Также для этих подгрупп проведено сравнение диагностической ценности различных шкал оценки геморрагического риска, разработанных для пациентов с ОКС (табл. 2).

Как видно, большинство шкал имеют достаточно низкую диагностическую ценность в пожилом возрасте. Особенно существенное снижение диагностической ценности в старшей возрастной группе было показано для шкалы CRUSADE, которая используется для оценки риска кровотечений согласно действующим рекомендациям. Разработанная нами шкала ОРАКУЛ имеет наибольшую площадь под ROC-кривой и не имеет существенных различий по диагностической ценности в разных возрастных группах. Также диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ превосходит диагностическую ценность шкал ACTION-ICU, ACUITY-HORIZONS и BleeMACS в группе пациентов среднего возраста.

Таблица 2

Площадь под ROC-кривой у разных шкал оценки риска кровотечений  
в отдельных клинических группах больных ОКС

Клинические группы	n	ОРАКУЛ	ACTION-ICU	CRUSADE	ACUI-TY-HORIZONS	BleeMACS	PARIS
Мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет	456	0,658 [0,601–0,712]	0,556 [0,493–0,617]	0,675 [0,635–0,713]	0,628 [0,572–0,681]	0,621 [0,571–0,677]	0,664 [0,609–0,718]
Мужчины 55–74 лет, женщины 60–74 лет	851	0,696 [0,655–0,736]	0,519 [0,471–0,567]*	0,641 [0,591–0,689]	0,567 [0,497–0,579]*	0,595 [0,555–0,633]*	0,618 [0,578–0,658]
Больные 75 лет и старше	496	0,706 [0,653–0,755]	0,525 [0,466–0,584]*	0,509 [0,438–0,580]*	0,542 [0,490–0,593]*	0,564 [0,515–0,613]*	0,584 [0,531–0,635]
<i>p</i> (между возрастными группами)		0,688	0,788	<b>0,048</b>	0,086	0,686	<b>0,044</b>
Без сахарного диабета	1393	0,692 [0,660–0,722]	0,500 [0,464–0,536]	0,706 [0,664–0,740]	0,632 [0,602–0,661]	0,652 [0,623–0,679]	0,664 [0,634–0,693]
С сахарным диабетом	410	0,803 [0,749–0,850]	0,559 [0,491–0,625]*	0,600 [0,524–0,673]*	0,524 [0,467–0,580]*	0,566 [0,512–0,620]	0,639 [0,581–0,694]*
<i>p</i> (между группами больных с СД и без такового)		0,885	0,566	0,413	0,445	0,052	0,854
Больные без аортального стеноза	1311	0,692 [0,663–0,721]	0,538 [0,505–0,572]	0,659 [0,621–0,694]	0,565 [0,535–0,594]	0,616 [0,589–0,643]	0,646 [0,617–0,674]
Больные с аортальным стенозом	99	0,716 [0,585–0,825]	0,605 [0,455–0,741]	0,562 [0,415–0,702]‡	0,651 [0,534–0,755]	0,825 [0,730–0,897]	0,620 [0,501–0,730]‡
<i>p</i> (между группами больных с аортальным стенозом и без такового)		0,885	0,566	0,413	0,445	0,052	0,854
СКФ >60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1338	0,706 [0,676–0,734]	0,518 [0,479–0,557]	0,715 [0,675–0,753]	0,635 [0,603–0,667]	0,626 [0,595–0,656]	0,641 [0,609–0,672]
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	465	0,693 [0,644–0,739]	0,535 [0,477–0,592]*	0,510 [0,443–0,577]*	0,562 [0,513–0,610]*	0,608 [0,560–0,654]	0,582 [0,532–0,632]
<i>p</i> (между группами больных с разной СКФ)		0,872	0,841	<b>0,018</b>	0,347	0,818	0,402
Перенесшие ЧКВ	924	0,681 [0,645–0,716]	0,523 [0,482–0,563]*	0,697 [0,648–0,743]	0,587 [0,551–0,622]	0,606 [0,571–0,641]	0,647 [0,662–0,744]
Без ЧКВ	879	0,753 [0,710–0,792]	0,617 [0,565–0,667]*	0,664 [0,613–0,712]	0,671 [0,627–0,713]	0,715 [0,675–0,752]	0,704 [0,662–0,744]
<i>p</i> (между группами больных с разной стратегией лечения)		0,388	0,285	0,676	0,205	0,140	0,470

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с диагностической ценностью шкалы ОРАКУЛ в клинической группе; ‡ –  $p < 0,05$  при сравнении диагностической ценности шкалы BleeMACS с другими шкалами у больных с аортальным стенозом.

Следует отметить, что у больных с СД наибольшую прогностическую значимость имеет шкала ОРАКУЛ, которая превосходит все остальные шкалы геморрагического риска.

В таблице 2 видно, что максимальной прогностической ценностью у больных с аортальным стенозом в отношении риска кровотечений обладают шкалы BleeMacs и ОРАКУЛ. При этом площадь под кривой

для шкалы BleeMacs у больных с аортальным стенозом оказалась достоверно больше, чем площадь под кривой шкалы CRUSADE ( $p=0,0273$ ). Для шкалы ОРАКУЛ эта разница также оказалась достоверной ( $p=0,0471$ ).

Из таблицы 2 следует, что шкала CRUSADE у больных со сниженной СКФ обладает низкой диагностической значимостью по сравнению с больными с

сохраненной функцией почек. Максимальной диагностической ценностью в этой группе обладает шкала ОРАКУЛ, которая по значимости превосходит шкалы ACTION-ICU, CRUSADE и ACUITY-HORIZONS.

Существенных различий в диагностической ценности разных шкал оценки геморрагического риска у больных, которым проводилось и не проводилось ЧКВ, не выявлено.

Проведено сопоставление диагностической ценности различных инструментов предсказания риска кровотечений при ОКС в сопоставлении с оригинальной шкалой ОРАКУЛ, проведенное в отдельных клинических группах, априори отличающихся по исходному риску кровотечений.

Это отличие наиболее ярко проявляется в разных возрастных группах, в частности хорошо известно увеличение частоты кровотечений у больных ОКС пожилого возраста. Это неоднократно подтверждалось во многих исследованиях. Например, в польском регистре ОКС частота серьезных кровотечений существенно увеличивалась после 65 лет [10]. В итальянском исследовании ОКС было показано, что у больных старше 75 лет существенно выше частота серьезных кровотечений по классификации TIMI [11]. В греческом регистре GRAPE (GReek AntiPlatelet rEgistry), включавшем больных ОКС, которым проводилась реваскуляризация, риск серьезных кровотечений также увеличивался после 75 лет [12]. У более молодых больных в целом риск кровотечений меньше, однако имеют значение некоторые другие факторы – курение, избыточная масса тела, наличие желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе [13]. Данные об использовании стандартных шкал в группе пожилых пациентов разноречивы. В одном из регистровых исследований было показано, что при общей умеренной диагностической ценности (площадь под ROC-кривой 0,73) в группах больных высокого риска кровотечений, в том числе у больных пожилого возраста, шкала переоценивает риск кровотечений, что затрудняет ее использование [14]. В португальском регистре ОКС у больных старше 80 лет шкала CRUSADE имела у пациентов старшего возраста крайне низкий уровень предсказательной ценности, площадь под ROC-кривой составила 0,51 [14]. Такая невысокая диагностическая ценность стандартных шкал заставляет искать дополнительные возможности оценки геморрагического риска у пожилых. В испанском многоцентровом регистре больных с ОКС LONGEVO-SCA шкала CRUSADE имела умеренную диагностическую ценность у пожилых пациентов (с-критерий составил 0,62). Независимым предиктором риска кровотечений у пожилых оказался индекс коморбидности. Комбинация шкалы CRUSADE и индекса коморбидности позволила увеличить величину с-критерия до 0,68 [15]. В качестве независимого предиктора больших кровотечений у пожилых больных ОКС рассматривается также индекс хрупкости [16]. Изучаются и некоторые новые модели оценки геморрагического риска. В регистре BleeMACS (Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome) больные старшего возраста (старше 75 лет) имели больший риск значимых и больших кровотечений. Как и в нашем регистре, больным пожилого возраста чаще назначался в составе двойной антитромботической терапии клопидогрель и реже – тикагрелор или прасугрель. Разработанная на основе регистра одноименная шкала несколько хуже предсказывала риск кровотечений у лиц пожилого возраста [17]. Аналогичные данные по шкале BleeMACS были получены в нашем исследова-

нии. Разработанная нами шкала ОРАКУЛ одинаково предсказывала риск кровотечений во всех возрастных группах и в старшей возрастной группе превосходила по ценности остальные шкалы.

Данные о риске кровотечений на фоне антиромботической терапии у больных с сахарным диабетом достаточно противоречивы. С одной стороны, у больных с сахарным диабетом часто фиксируется более высокая активность тромбоцитов на фоне антиагрегантов, что рядом авторов трактуется как резистентность. С другой стороны, известно, что при сахарном диабете может существенно меняться слизистая желудочно-кишечного тракта, что влияет на всасывание лекарственных препаратов, однако повышает чувствительность слизистой к повреждающим факторам [18]. В американском многоцентровом регистре больных, перенесших ЧКВ, на группе из 2334 больных было показано, что после ЧКВ у больных с сахарным диабетом на оптимальной антиромботической терапии частота как больших, так и малых кровотечений оказалась ниже, чем у пациентов без сахарного диабета [19]. Противоположные данные были получены в исследовании ACUITY, где больные с сахарным диабетом имели более высокий риск серьезных кровотечений [20]. По-видимому, сахарный диабет может существенно увеличивать (в 1,8 раза) риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне антиромботической терапии после ОКС у пациентов пожилого возраста. При этом увеличение риска кровотечений коррелирует с повышением смертности [21]. В греческом регистре GRAPE пациенты с сахарным диабетом составляли 22 % среди всех больных с ОКС. При этом увеличенная частота атеротромботических событий при сахарном диабете не сопровождалась таким же увеличением частоты серьезных и значимых кровотечений. Более высокая частота атеротромботических событий в основном регистрировалась за счет больных, получавших клопидогрель; при лечении тикагрелором и прасугрелем эта разница нивелировалась [22].

Проведенный в 2017 году метаанализ 10 регистров больных ОКС, включавший 28 899 больных с сахарным диабетом и 97 505 больных без него, показал, что при сахарном диабете серьезные кровотечения регистрировались чаще, при этом частота малых, как и фатальных кровотечений у больных с диабетом и без него, существенно не различалась. Отмечался очень высокий разброс данных. Однако в целом риск кровотечений у больных с диабетом увеличивался в 1,35 раза [23]. В нашем исследовании не обнаружено различий в частоте кровотечений у больных с сахарным диабетом и без него.

Крайне скудными являются сведения, касающиеся информативности различных шкал оценки риска кровотечений у больных диабетом. В небольшом исследовании на группе из 629 больных ОКС, получивших лечение тикагрелором после ОКС, было показано, что и шкала CRUSADE, и шкала ACUITY демонстрировали высокую прогностическую значимость как в целом для всей группы (площадь под ROC-кривой 0,78 для обеих шкал), так и у больных с сахарным диабетом (0,8 для шкалы CRUSADE и 0,9 для шкалы ACUITY) [24]. В нашем исследовании шкалы CRUSADE и ACUITY имели более низкую диагностическую значимость у больных с сахарным диабетом, а максимальную площадь под ROC-кривой продемонстрировала разработанная нами шкала ОРАКУЛ.

В отношении подгруппы больных с аортальным стенозом – ранее опубликована единственная работа, авторы которой показали более высокий риск

кровотечений у больных ОКС в сочетании с этим пороком сердца [25]. В нашем исследовании подобной закономерности не обнаружено. Наши данные также не выявили и преимущества какой-либо шкалы оценки риска у больных с аортальным стенозом. Ограничением исследования можно считать сравнительно небольшое число таких пациентов в наблюдаемой группе.

Тактика ведения больных с ЧКВ может влиять на риски кровотечений. Есть данные о том, что при проведении ЧКВ риск кровотечений может увеличиваться. Например, в исследовании ACCOAST проведение ЧКВ увеличивало риск кровотечений в 2,2 раза [26]. Нужно отметить, что частота наиболее серьезных кровотечений (типы 3–5 по BARC) в нашем исследовании у больных, перенесших и не подвергшихся ЧКВ, не отличалась. Шкала оценки риска CRUSADE в настоящее время является единственной, рекомендуемой для оценки геморрагического риска у больных ОКС без подъема сегмента ST. Она неоднократно тестировалась в группах больных ОКС с подъемом ST, а также у пациентов после ЧКВ. При этом шкала имеет достаточно высокую диагностическую ценность с площадью под ROC-кривой 0,7–0,8 [27, 28]. Диагностическая ценность шкалы CRUSADE у больных, подвергшихся ЧКВ, оказалась даже несколько выше ценности шкалы ACUITY. Это преимущество сохранилось и при анализе больных с группами, отличающихся по полу, наличию сахарного диабета и хронической болезни почек [24]. В нашем исследовании достоверных различий в прогностической ценности упомя-

нутых шкал у больных с разной тактикой ведения не выявлено, так же как и преимущества какой-либо из шкал у больных с инвазивной тактикой ведения.

Снижение функции почек является известным фактором риска кровотечений [29]. Клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации входит в большинство разработанных для больных ОКС шкал геморрагического риска. В нашем исследовании у больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> частота значимых и серьезных кровотечений оказалась существенно больше. Следует отметить, что у шкалы CRUSADE прогностическая ценность была невысокой и существенно уступала ценности шкалы ОРАКУЛ.

#### Выводы

1. Частота значимых и серьезных кровотечений выше в старших возрастных группах и у больных с нарушением функции почек. У пациентов, перенесших ЧКВ, выше частота клинически значимых кровотечений, но не частота серьезных кровотечений. Частота клинически значимых и серьезных кровотечений не возрастает у больных при наличии сахарного диабета и аортального стеноза.

2. У пациентов особых клинических групп (старшего возраста, при наличии сахарного диабета или сниженной функции почек) может снижаться диагностическая ценность стандартных шкал оценки риска.

3. Шкала ОРАКУЛ, разработанная и валидированная в условиях российской рутинной клинической практики, является универсальным инструментом, пригодным для применения у всех категорий больных ОКС.

#### Литература/References

- Subherwal S., Bach R. G., Chen A. Y., Gage B. F., Rao S. V. [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):1873-1882. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541>
- Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Raber L. [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):1025-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
- Бражник В. А., Минушкина Л. О., Гулиев Р. Р., Аверкова А. О., Рогожина А. А. [и др.]. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):7-16. [Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Guliev R. R., Averkova A. O., Rogozhina A. A. [et al.]. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from an observational study ORACUL II. *Rossysky kardiologicheskyy zhurnal*. – *Russian journal of cardiology*. 2019;24(3):7-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-7-16>
- Минушкина Л. О., Эрлих А. Д., Бражник В. А., Затеищиков Д. А. Внешняя валидация шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ с помощью базы данных регистра РЕКОРД 3. *Кардиология*. 2019;59(12):5-10. [Minushkina L. O., Erlikh A. D., Brazhnik V. A., Zateyshchikov D. A. External validation of the ORACUL bleeding risk scale using the RECORD 3 register database. *Kardiologiya*. – *Cardiology*. 2019;59(12):5-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.12.n67>
- Аверкова А. О., Бражник В. А., Королева О. С., Zubova E. A., Hasanov N. P. [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. [Averkova A. O., Brazhnik V. A., Koroleva O. S., Zubova E. A., Hasanov N. R. [et al.]. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of ORACUL II observation trial. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(1):5-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12001>
- Mehran R., Rao S. V., Bhatt D. L., Gibson C. M., Caixeta A. [et al.]. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
- Mathews R., Peterson E. D., Chen A. Y., Wang T. Y., Chin C. T. [et al.]. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG. *Am. J. Cardiol*. 2011;107(8):1136-1143. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.009>
- Raposeiras-Roubin S., Faxen J., Iniguez-Romo A., Henriques J. P. S., D'Ascenzo F. [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;254:10-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.103>
- Baber U., Mehran R., Giustino G., Cohen D. J., Henry T. D. [et al.]. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016;67(19):2224-2234. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.064>
- Matić D. M., Ašanin M. R., Stanković S., Mrdović I. B., Marinković J. M. [et al.]. Incidence, predictors and prognostic implications of bleeding complicating primary percutaneous coronary intervention. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72 (7):589-595. <https://doi.org/10.2298/vsp140223064m>
- Parodi G., Bellandi B., Comito V., Capodanno D., Valenti R. [et al.]. Residual platelet reactivity and outcomes with 5 mg prasugrel therapy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiol*. 2014;176(3):874-877. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.002>
- Alexopoulos D., Xanthopoulou I., Deftereos S., Sitafidis G., Kanakakis I. [et al.]. Contraindications/special warnings and precautions for use of contemporary oral antiplatelet

- treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ. J.* 2014;78(1):180-187.  
<https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-0795>
13. Mühlbacher A. C., Bethge S. Reduce mortality risk above all else: a discrete-choice experiment in acute coronary syndrome patients. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(1):71-81. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0223-1>
  14. Bento D., Marques N., Azevedo P., Guedes J., Bispo J. [et al.]. CRUSADE: Is it still a good score to predict bleeding in acute coronary syndrome? *Rev. Port. Cardiol.* 2018;37(11):889-897.  
<https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.02.008>
  15. Ariza-Solé A., Guerrero C., Formiga F., Aboal J., Abu-Assi E. [et al.]. Global Geriatric Assessment and In-Hospital Bleeding Risk in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the LONGEVO-SCA Registry. *Thromb. Haemost.* 2018;118(3):581-590.  
<https://doi.org/10.1055/s-0038-1623532>
  16. Alonso Salinas G. L., Sanmartín Fernández M., Pascual Izco M., Marco Del Castillo A., Rincón Díaz L. M. [et al.]. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2016;222:590-593.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.268>
  17. Garay A., Ariza-Solé A., Formiga F., Raposeiras-Roubín S., Abu-Assi E. [et al.]. Prediction of Post-Discharge Bleeding in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the BleMACS Registry. *Thromb. Haemost.* 2018;118(5):929-938. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1635259>
  18. Capodanno D., Angiolillo D. J. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2016;134(20):1579-1594.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.023164>
  19. Grodzinsky A., Arnold S. V., Wang T. Y., Sharma P., Gosch K. [et al.]. Bleeding risk following percutaneous coronary intervention in patients with diabetes prescribed dual anti-platelet therapy. *Am. Heart. J.* 2016;182:111-118.  
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.09.010>
  20. Feit F., Manoukian S. V., Ebrahimi R., Pollack C. V., Ohman E. M. [et al.]. Safety and efficacy of bivalirudin monotherapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndromes: a report from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(17):1645-1652.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.081>
  21. Wang N., Li T., Du Q. Risk factors of upper gastrointestinal hemorrhage with acute coronary syndrome. *Am. J. Emerg. Med.* 2019;37(4):615-619.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.06.055>
  22. Hamilos M., Petousis S., Xanthopoulou I., Goudevenos J., Kanakakis J. [et al.]. Antiplatelet treatment in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a GREEK AntiPlatelet registry substudy. *Coron. Artery Dis.* 2018;29(1):53-59.  
<https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000547>
  23. Lettino M., Andell P., Zeymer U., Widimsky P., Danchin N. [et al.]. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2017;3(4):198-213. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw049>
  24. Xi S., Zhou S., Wang X., Liu J., Qin L. [et al.]. The Performance of CRUSADE and ACUITY Bleeding Risk Scores in Ticagrelor-Treated ACS Patients Who Underwent PCI. *Thromb. Haemost.* 2017;117(11):2186-2193. <https://doi.org/10.1160/TH17-04-0237>
  25. Huffman C., Torguson R., Fatemi O., Chen F., Gai J. [et al.]. Comparison of Bleeding Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Versus Without Aortic Stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2015;116(7):1106-1109.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.021>
  26. Widimsky P., Motovska Z., Bolognese L., Dudek D., Hamm C. [et al.]. Predictors of bleeding in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel. *Heart.* 2015;101(15):1219-1224.  
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307686>
  27. Tscherny K., Kienbacher C., Fuhrmann V., van Tulder R., Schreiber W. [et al.]. Risk stratification in acute coronary syndrome: Evaluation of the GRACE and CRUSADE scores in the setting of a tertiary care centre. *Int. J. Clin. Pract.* 2020;74(2):e13444.  
<https://doi.org/10.1111/ijcp.13444>
  28. Ariza-Sole A., Sanchez-Elvira G., Sanchez-Salado J. C., Lorente-Tordera V., Salazar-Mendiguchia J. [et al.]. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb. Res.* 2013;132(6):652-658.  
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.019>
  29. Patti G., Ricottini E., Nenna A., Cavallari I., Antonucci E. [et al.]. Impact of Chronic Renal Failure on Ischemic and Bleeding Events at 1 Year in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the Multicenter START ANTIPLATELET Registry). *Am. J. Cardiol.* 2018;122(6):936-943.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.049>

## Сведения об авторах:

Бражник Виктория Алексеевна, кандидат медицинских наук, главный врач, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики; тел.: 84991464151; e-mail: vabrazhnik@bk.ru

Минушкина Лариса Олеговна, доктор медицинских наук, профессор кафедры; тел.: 8(903)6738976; e-mail: minushkina@mail.ru

Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; тел.: 88432360652; e-mail: ybzb@mail.ru

Космачева Елена Дмитриевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС; e-mail: spirigr@bk.ru

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики; тел.: 84954393611; e-mail: m.chichkova@mail.ru

Боева Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой медицинской радиологии с курсом ДПО; тел.: 8652352514; e-mail: box0271@mail.ru

Карманчикова Елена Александровна, врач-терапевт; тел.: 8652568891; e-mail: dr.lena81@gmail.com

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики; тел.: 84991464151; e-mail: dz@bk.ru