



Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА)

Е.С. Кропачева, М.Б. Хакимова[✉], Е.Н. Кривошеева, О.А. Землянская, Е.П. Панченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Частота крупных кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих пероральные антикоагулянты, составляет около 2–5% в год. В структуре крупных геморрагических осложнений не менее 1/2 занимают желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). В настоящее время отсутствует оптимальная шкала расчета риска, в связи с чем поиск клинических предикторов ЖКК остается актуальной задачей.

Цель. На основании длительного проспективного наблюдения за больными с ФП, получающими пероральные антикоагулянты, оценить частоту, структуру крупных ЖКК, а также выявить клинические предикторы их развития.

Материалы и методы. На основании 20-летнего наблюдения за 510 пациентами с ФП с высоким риском тромбоэмболических осложнений (медиана по шкале CHA2DS2-VASc составила 4 балла) в рамках регистра РЕГАТА (NCT043447187) оценены частота и структура развития крупных ЖКК. На основании анализа пар с проведением одно- и многофакторного анализов выявлены предикторы развития 32 крупных ЖКК.

Результаты. Частота крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, составила 1,42/100 пациенто-лет, преобладающей локализацией явились верхние отделы желудочно-кишечного тракта. В 1/2 случаев, несмотря на проведенное обследование, причина развития кровотечения найдена не была. Предикторами развития крупных ЖКК по данным логистической регрессии оказались: уровень гемоглобина $\leq 14,55$ г/дл, индекс массы тела $\leq 28,4$ кг/м², эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта и большие геморрагические осложнения любой локализации в анамнезе.

Заключение. Выявление клинических предикторов ЖКК на фоне терапии пероральными антикоагулянтами позволяет определить пациентов, нуждающихся в более тщательном наблюдении с целью предотвращения развития жизнеугрожающего кровотечения и обеспечения адекватной антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, желудочно-кишечное кровотечение

Для цитирования: Кропачева Е.С., Хакимова М.Б., Кривошеева Е.Н., Землянская О.А., Панченко Е.П. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201019

ORIGINAL ARTICLE

Severe gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants (based on REGistry of long-term AnTithrombotic TherApy – REGATTA)

Ekaterina S. Kropacheva, Mariia B. Khakimova[✉], Elena N. Krivosheeva, Oksana A. Zemlyanskaya, Elizaveta P. Panchenko

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The rate of major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants is 2–5% per year. Gastrointestinal bleedings are at least a half of major hemorrhagic complications. Currently, there is no optimal scale to calculate the risk of bleeding, and therefore the search for clinical predictors of gastrointestinal bleeding remains relevant.

Aim. To assess the frequency and structure of large gastrointestinal bleeding, as well as to identify clinical predictors of their development based on long-term prospective observation of patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Хакимова Мария Борисовна –ординатор отд. клин. проблем атеротромбоза. Тел.: +7(967)124-21-07; e-mail: mariakhakimova.fbmsu@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5404-7216

Кропачева Екатерина Станиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клин. проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-3092-8593

Кривошеева Елена Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клин. проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-1146-9974

Землянская Оксана Александровна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клин. проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-4035-2943

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук., проф., рук. отд. клин. проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-9158-2522

[✉]Mariia B. Khakimova. E-mail: mariakhakimova.fbmsu@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5404-7216

Ekaterina S. Kropacheva. ORCID: 0000-0002-3092-8593

Elena N. Krivosheeva. ORCID: 0000-0003-1146-9974

Oksana A. Zemlyanskaya. ORCID: 0000-0003-4035-2943

Elizaveta P. Panchenko. ORCID: 0000-0002-9158-2522

Materials and methods. Data were obtained from single center prospective REGistry of long-term Antithrombotic TherApy (REGATTA NCT043447187). Investigation based on a 20-year follow-up with 510 patients with atrial fibrillation with a high thromboembolic risk (median CHA2DS2-VASc was 4 points). The REGATTA registry assessed the frequency and structure of major gastrointestinal bleeding. Predictors of the development of 32 large gastrointestinal bleeding were identified based on the analysis of pairs with univariate and multivariate analyses.

Results. The frequency of major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants at 1 year was 1.42 per 100 patients; the predominant localization was upper gastrointestinal tract. Predictors of the development of major gastrointestinal bleeding according to multiple regression data analysis were hemoglobin level ≤ 14.55 g/dL, body mass index ≤ 28.4 kg/m², gastrointestinal ulcer or erosive lesion and major hemorrhagic complications in history of disease. In 1/2 cases the source of bleeding remained unclear.

Conclusion. Searching for clinical predictors of gastrointestinal bleeding can identify patients receiving oral anticoagulants who is need of intensive monitoring risk factors to prevent the development of life-threatening bleeding and to provide with adequate anticoagulant therapy.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants, gastrointestinal bleeding

For citation: Kropacheva ES, Khakimova MB, Krivosheeva EN, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP. Severe gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants (based on REGistry of long-term Antithrombotic TherApy – REGATTA). *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201019

Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют показания к длительной антикоагулянтной терапии (АКТ). Препаратами выбора являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), позволяющие обеспечить адекватную АКТ в условиях рутинной практики [1, 2]. Несмотря на это, антагонисты витамина К продолжают получать не менее 1/3 всех больных с ФП [3, 4]. Врачи, назначающему антикоагулянты, приходится столкнуться с развитием больших кровотечений у 2–4% больных в год [5–10], из которых желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) составляют не менее 1/2 [11–13]. Ни одна из современных шкал оценки риска кровотечений [1, 14, 15] не является совершенной, что стимулирует поиск новых клинических и лабораторных предикторов кровотечений.

Цель исследования – оценка частоты и структуры крупных ЖКК и поиск клинических предикторов их развития у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты.

Материалы и методы

Исследование представляет собой фрагмент одноцентрового проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА (NCT043447187), проводимого на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Протокол регистра одобрен локальным этическим комитетом. Набор пациентов с ФП, имеющих показания к АКТ, осуществлялся в период с 1998 по 2017 г. Критерий включения – наличие хотя бы одного из факторов риска тромбоэмболических осложнений у больного с ФП старше 18 лет, что являлось основанием для назначения перорального антикоагулянта (антагониста витамина К или одного из ПОАК).

Наблюдение за больным, получающим антагонисты витамина К, представляло собой ежемесячные визиты. Визиты больных, получавших один из ПОАК, осуществлялись 1 раз в 6 мес, телефонные контакты – каждые 3 мес. Рутинные анализы крови, включавшие клинический анализ крови и определение уровня креатинина крови, проводились не реже 1 раза в 6 мес.

Конечные точки. В соответствии с целью исследования конечной точкой послужили ЖКК, оцененные как «крупные кровотечения» по критериям регистра GARFIELD (Global Anticoagulant Registry in the FIELD–Atrial Fibrillation).

Исходная клиническая характеристика больных. К моменту анализа в регистр включены 510 больных с ФП высокого тромбоэмболического риска, получающих пероральные антикоагулянты (табл. 1).

Этапы проведения

Исследование проведено в 2 этапа.

На I этапе на основании проспективного регистра РЕГАТА оценены частота и структура крупных ЖКК у больных, получающих пероральные антикоагулянты в период с 1998 по 2019 г.

Вторым этапом исследования был поиск клинических и лабораторных предикторов развития крупного ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты. Для решения поставленной задачи 32 больным, перенесшим за время наблюдения крупные ЖКК, подобраны пары (из расчета 1:4) из пациентов, переживших период наблюдения без развития больших кровотечений. Критерием отбора были пол, возраст и длительность АКТ. Учитывая, что события оценивались на протяжении 20-летнего периода наблюдения, использовать в качестве клинических параметров для поиска предикторов исходные показатели при включении в регистр было неоправданно. Система патронажа у всех пациентов предполагала осмотр врача-кардиолога, оценку сердечно-сосудистого и соматического статуса, а также клинический анализ крови и определение уровня креатинина крови не менее 1 раза в 6 мес. В связи с доступностью этих данных с целью построения актуальной многофакторной модели клинические и лабораторные характеристики оценивались за 2 года до события.

Статистика. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0 и MedCalc 10.0.

Частота неблагоприятных событий рассчитана на 100 пациенто-лет. Кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана–Мейера. Поиск оптимального значения, предсказывающего риск развития конечных точек, проводили с помощью ROC-анализа (критерий ДеЛонга) с определением отрезного значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий χ^2 , критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Для определения прогностической значимости показателей использовали модель логистической регрессии.

Результаты

1. Частота и структура крупных ЖКК у больных, получающих пероральные антикоагулянты

За время наблюдения было зарегистрировано 32 крупных ЖКК: 22 из них произошли на фоне терапии варфарином и 10 – на фоне приема одного из ПОАК. Частота крупных ЖКК на протяжении 20 лет наблюдения составила 1,42/100 пациенто-лет (рис. 1), медиана (Me) време-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты в рамках регистра REGATA ($n=510$)

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients with atrial fibrillation (AF) who receive oral anticoagulants in the REGATA registry ($n=510$)

Показатель	<i>n</i> , (%) или <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]
Возраст, лет; <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]	67 [61; 74]
Мужчины	307 (60,2)
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе	99 (19,4)
ХСН	221 (43,3)
ИБС	205 (40,2)
Артериальная гипертензия	434 (85,1)
Сахарный диабет	149 (29,2)
Балл по шкале CHA2DS2-VASc; <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]	4 [3; 5]
Хроническая болезнь почек \geq IIIa стадии	85 (16,6)
Большое кровотечение любой локализации в анамнезе	50 (9,8)
<i>Факторы риска ЖКК</i>	
Язва желудка или ДПК в анамнезе	68 (13,3)
Эрозивный гастрит/дуоденит в анамнезе	127 (24,8)
Крупное ЖКК в анамнезе	12 (2,6)
<i>Медикаментозная терапия</i>	
Варфарин	287 (56,2)
Монотерапия варфарином	215 (42,1)
Сочетание варфарина с одним или двумя антикоагулянтами	72 (14,1)
ПОАК	223 (43,7)
Монотерапия одним из ПОАК	14 (2,7)
Сочетание любого ПОАК с одним или двумя антиагрегантами	209 (41)
Апиксабан	60 (11,7)
Дабигатран	35 (6,9)
Ривароксабан	128 (25,1)
Курсовой прием ИПП	186 (36,5)
Эпизодический прием НПВП	36 (7)

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКР – интерквартильный размах, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

ни наблюдения до развития первого крупного ЖКК – 630 дней. Среди больных, получавших варфарин, в подавляющем большинстве случаев оно произошло на фоне целевых значений международного нормализованного отношения (МНО). Четверо из этих 10 пациентов принимали ПОАК в сниженной дозе. В структуре ЖКК преобладали кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – на их долю пришлось 3/4 (табл. 2).

Среди всех случившихся кровотечений источник был установлен у 17 из 32 больных с равными случаями вери-

Таблица 2. Источник ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты

Table 2. Source of gastrointestinal bleeding (GIB) in patients with AF who receive oral anticoagulants

Характеристика источника кровотечения	<i>n</i> (% от общего числа крупных ЖКК)
Кровотечение из верхних отделов ЖКТ 24 (75)	
Источник установлен	11 (34,4)
Язва желудка/ДПК	1 (3,1)
Эрозивный гастрит	1 (3,1)
Синдром Мэллори–Вейсса	11 (34,4)
Источник не установлен	11 (34,4)
Кровотечение из нижних отделов ЖКТ 8 (25)	
Источник установлен	3 (9,3)
Опухоль	1 (3,1)
Геморроидальные узлы	4 (12,5)
Источник не установлен	4 (12,5)
АКТ во время кровотечения	
Варфарин	17 (53,1)
Последнее значение МНО перед развитием ЖКК в пределах 2,0–3,0	5 (15,6)
Значение МНО перед развитием ЖКК > 3,0	3 (9,4)
ПОАК	1 (3,1)
Дабигатран	6 (18,8)
Ривароксабан	4 (12,5)
Прием любого из ПОАК в сниженной дозе*	

Примечание. ПОАК – прямые оральные антикоагулянты.

*Факт приема ПОАК в сниженной дозе без оценки адекватности такого снижения.

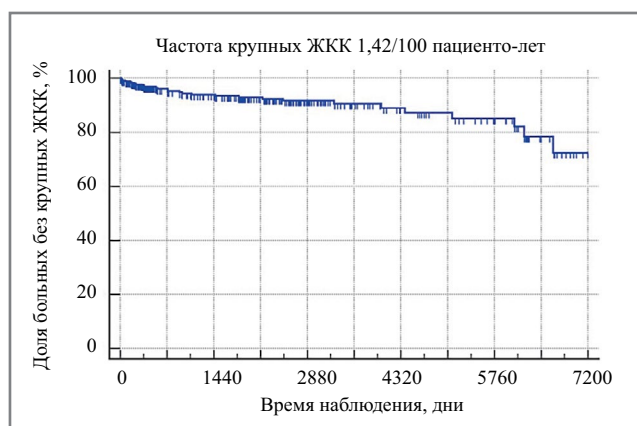


Рис. 1. Частота крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты на протяжении 20-летнего периода наблюдения.

Fig. 1. Rate of large GIB in patients with AF who receive oral anticoagulants over 20-year follow-up period.

фикации при верхних и нижнекишечных кровотечениях. В подавляющем большинстве кровотечений из верхних отделов ЖКТ источником служила язва желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), среди установленных 4 причин кровотечений из нижних отделов ЖКТ в 3 слу-

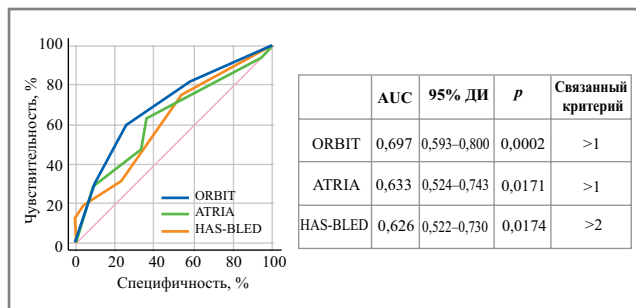


Рис. 2. Сравнение прогностической значимости шкал риска HAS-BLED, ORBIT и ATRIA в отношении развития крупных ЖКК.

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Fig. 2. Comparison of the predictive value of the HAS-BLED, ORBIT and ATRIA risk scales in relation to the occurrence of large GIB.

чаях было верифицировано новообразование кишечника. Несмотря на проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и колоноскопии, причина кровотечения не была установлена у 1/2 пациентов.

2. Оценка предсказательной значимости традиционных шкал HAS-BLED, ORBIT и ATRIA в отношении риска развития крупных ЖКК

Проведенное сравнение прогностической значимости традиционных шкал оценки риска кровотечений HAS-BLED, ORBIT и ATRIA в отношении риска развития крупных ЖКК показало их сопоставимую значимость, при этом шкала ORBIT обладала наибольшими чувствительностью и специфичностью (рис. 2).

3. Факторы риска развития крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты (на основании одно- и многофакторного анализов)

В соответствии со II этапом исследования с целью поиска клинических и лабораторных предикторов развития крупных ЖКК 32 больным, перенесшим конечную точку, были подобраны пары (из расчета 1:4) из пациентов, переживших период наблюдения без развития больших кровотечений (сравнительная характеристика группы больных этого этапа исследования представлена в табл. 3).

Факторы, определяющие риск инсульта (как по отдельности, так и суммированные в балл по шкале CHA2DS2-VASc) среди больных, перенесших ЖКК и без геморрагического осложнения, достоверно не различались.

Me баллов по шкалам HAS-BLED, ORBIT и ATRIA были достоверно выше среди больных с кровотечениями.

У каждого 4-го пациента среди больных, перенесших крупное ЖКК, выявлялись признаки анемии (снижение уровня гемоглобина ≤ 13 г/дл для мужчин и ≤ 12 г/дл для женщин или снижение уровня гематокрита $\leq 40\%$ для мужчин и $\leq 36\%$ для женщин), что было достоверно чаще, чем у больных, переживших период наблюдения без кровотечений.

Оценка анамнеза любого крупного кровотечения и отдельно крупного ЖКК показала достоверную связь этих параметров с риском развития исследуемого геморрагического осложнения. По результатам однофакторного анализа параметром, связанным с развитием крупного ЖКК, также явилось эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе.

Для оценки прогностических значений уровня гемоглобина и индекса массы тела (ИМТ) был проведен ROC-анализ, который показал, что уровень гемоглобина $\leq 14,55$ г/дл и ИМТ $\leq 28,4$ кг/м² достоверно связаны с риском развития

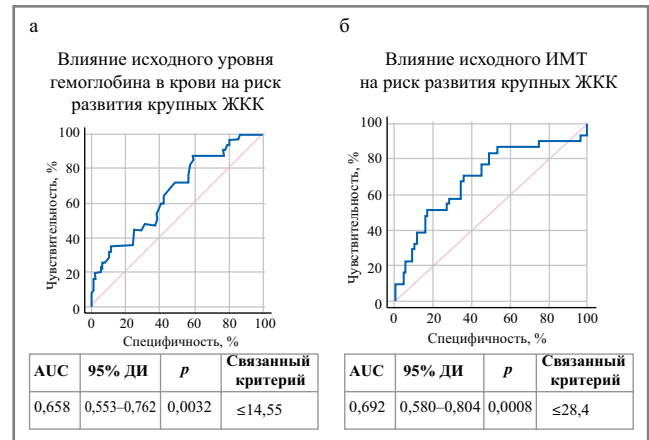


Рис. 3. Влияние исходного уровня гемоглобина в крови (а) и ИМТ (б) на риск развития крупных ЖКК.

Fig. 3. Effect of the baseline levels of hemoglobin in the blood (a) and body mass index (b) on the risk of large GIB.

крупного ЖКК у больного, получающего пероральные антикоагулянты (рис. 3).

С целью поиска предикторов развития крупных ЖКК у больных, получающих пероральные антикоагулянты, была проведена процедура логистической регрессии, результаты которой представлены в табл. 4.

Обсуждение

Успехи современной кардиологии неразрывно связаны с антитромботическими препаратами – лекарствами, которые определяют как краткосрочный, так и долгосрочный прогноз жизни больного. С другой стороны, старение населения и расширение показаний для антитромботической терапии приводит к повышению риска кровотечений, в структуре которых желудочно-кишечные составляют большинство [5–13, 16–20]. При этом соотношение кровотечений из верхних и нижних отделов составило 3:1.

В нашем исследовании в подавляющем большинстве установленным источником явилась язва желудка или ДПК. При этом у 46,9% больных источник не был установлен, с одинаковым соотношением среди кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ, что согласуется как с предыдущими данными, так и с другими исследованиями [11, 19–21].

К сожалению, оптимальной шкалы стратификации риска кровотечений у больных, получающих пероральные антикоагулянты, нет. В нашей когорте все указанные шкалы показали сопоставимую ценность, при этом шкала ORBIT обладала наибольшей чувствительностью и специфичностью, что согласуется с данными G. Lip и соавт. [22]. Отсутствие оптимальной шкалы сохраняет актуальность поиска клинических и лабораторных предикторов развития всех крупных кровотечений и ЖКК в частности.

В нашем исследовании такие общепризнанные факторы, как возраст, хроническая болезнь почек и комбинированная антитромботическая терапия, не показали себя факторами риска крупных ЖКК.

В нашем исследовании предикторами развития крупных ЖКК по данным логистической регрессии оказались следующие параметры: уровень гемоглобина $\leq 14,5$ г/дл, величина ИМТ $\leq 28,4$ кг/м², эрозивно-язвенное поражение ЖКТ и большое геморрагическое осложнение в анамнезе любой локализации.

Анамнез крупного кровотечения повышает риск повторения неблагоприятного события [12, 14, 15, 23]. Однако

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных в зависимости от развития крупного ЖКК**Table 3. Comparative characteristics of patients depending on the occurrence of large GIB**

Показатель	Больные, перенесшие крупное ЖКК (n=32), абс. (%)	Больные, пережившие период наблюдения без развития крупного ЖКК (n=128), абс. (%)	p
Мужчины	20 (62,5)	80 (62,5)	1,0000
Возраст, лет; Me (мин; макс) [ИКР 25%; 75%]	69,5 (58; 82) [65; 75]	70 (56; 83) [65; 74,3]	0,3234
Возраст ≥75 лет	9 (28,1)	34 (26,6)	0,8274
ИМТ, кг/м²; Me [ИКР 25%; 75%]	26,4 [24,15; 29]	30,0 [27; 32,3]	0,0358
Балл по шкале CHA2DS2-VASc; Me [ИКР 25%; 75%]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,8946
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе	9 (28,12)	38 (29,7)	1,0000
ХСН	11 (34,37)	55 (42,96)	0,4266
ИБС	21 (65,62)	73 (57)	0,4266
Артериальная гипертензия	27 (84,37)	115 (89,84)	0,3617
Сахарный диабет	9 (28,12)	40 (31,25)	0,8320
Хроническая болезнь почек	8 (25)	19 (14,84)	0,1899
Клиренс креатинина, мл/мин; Me [ИКР 25%; 75%]	75,4 [60,6; 89,3]	85,0 [66,3; 102,73]	0,1164
Балл по шкале HAS-BLED; среднее; Me [ИКР 25%; 75%]	3,4; 3 [2,75; 4]	2,7; 3 [2; 3]	0,006
Балл по шкале ORBIT; среднее; Me [ИКР 25%; 75%]	2,1; 2 [1; 3]	1,0; 1 [0; 2]	0,0016
Балл по шкале ATRIA; среднее; Me [ИКР 25%; 75%]	2,56; 2 [1; 4]	1,75; 1 [1; 3]	0,007
Анемия*	8 (25)	12 (9,37)	0,0316
Гемоглобин, г/дл; Me [ИКР 25%; 75%]	13,75 [12,16; 14,34]	14,25 [13,23; 15,2]	0,0017
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	17 (53,12)	35 (27,34)	0,0103
Любые крупные кровотечения в анамнезе	10 (31,3)	5 (3,9)	0,0000
Крупные ЖКК в анамнезе	5 (15,6)	3 (2,3)	0,0086
Монотерапия варфарином	15 (46,87)	70 (54,6)	0,4370
Сочетание варфарина с одним/двумя антиагрегантами	7 (21,9)	12 (12,5)	0,2568
Монотерапия одним из ПОАК	5 (15,62)	15 (11,71)	0,5549
Сочетание ПОАК с одним/двумя антиагрегантами	5 (15,62)	25 (19,5)	0,8010
Прием любого из ПОАК в сниженной дозе на момент ЖКК	4 (12,5)	17 (13,28)	1,000
Эпизодический прием НПВП	4 (12,5)	16 (12,5)	1,000

*Снижение уровня гемоглобина ≤13 г/дл для мужчин и ≤12 г/дл для женщин или снижение уровня гематокрита ≤40% для мужчин и ≤36% для женщин.

Таблица 4. Предиоры развития крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты (по результатам логистической регрессии)**Table 4. Predictors of large GIB in patients with AF who receive oral anticoagulants (by the results of logistic regression)**

Независимые переменные	t	Коэффициент	Стандартная ошибка	p
Уровень гемоглобина ≤14,5 г/дл	2,403	0,1424	0,05929	0,0175
ИМТ≤28,4 кг/м ²	2,590	0,1500	0,05790	0,0105
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	2,858	0,1836	0,06424	0,0049
Большие геморрагические осложнения любой локализации в анамнезе	3,570	0,3481	0,09750	0,0005

для больного с ФП высокого риска тромбоэмболических осложнений этот факт не должен быть облигатным критерием отказа от АКТ, он ориентирует лечащего врача на максимальную коррекцию модифицируемых факторов риска [1, 2].

В нашем центре ЭГДС перед назначением АКТ выполнялась в подавляющем большинстве случаев, а эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ было выявлено примерно у каждого 3-го пациента. Обязательным условием для начала АКТ мы считаем отсутствие

обострения заболеваний желудка/ДПК, а также регулярный контроль ЭГДС (не реже 1 раза в год) для больных с соответствующим анамнезом и при любых симптомах, указывающих на его обострение. Однако даже при отработанной системе патронажа эрозивно-язвенное поражение ЖКТ показало себя предиктором развития крупных ЖКК, что согласуется с данными других работ [11, 18, 24].

В нашем исследовании величина ИМТ $\leq 28,4$ кг/м² показала себя предиктором развития крупных ЖКК. Полученные данные согласуются с результатами ряда других исследований, в том числе содержащих данные о том, что низкая масса тела повышает концентрацию ПОАК в крови, при этом низкая масса тела рассматривается не как конституциональная особенность, а как проявление «хрупкости» пациента [25–28].

Анемия является бесспорным фактором риска кровотечений, входящим во все валидированные шкалы оценки риска [1, 14, 15]. В нашей популяции «отрезным значением», проявившим себя как предиктор развития крупного ЖКК, оказался гемоглобин $\leq 14,55$ г/дл. В нашей клинике рутинная кратность клинического анализа крови составляет 1 раз в 6 мес или чаще в случае необходимости.

Ограничение. Основу нашего регистра составляют больные среднего возраста, получавшие монотерапию варфарином, что, вероятнее всего, обусловило отсутствие связи возраста и многокомпонентной терапии с развитием крупных ЖКК. Вторым фактором, оказавшим влияние на полученные результаты, является созданная система патронажа за больными, принимающими антикоагулянты, включающая не только коррекцию АКТ, но и всех других факторов риска.

Выводы

1. Частота крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты на протяжении 20 лет

наблюдения, составила 1,42/100 пациенто-лет. Соотношение кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ составило 3:1.

2. У 75% больных, перенесших крупные ЖКК на фоне терапии варфарином, регистрировались целевые значения МНО.
3. У 1/2 пациентов причина крупного ЖКК не была найдена.
4. Прогностическая значимость традиционных шкал HAS-BLED, ORBIT и ATRIA в отношении риска развития крупных ЖКК сопоставима.
5. Предикторами развития крупных ЖКК по данным логистической регрессии оказались следующие параметры: уровень гемоглобина $\leq 14,55$ г/дл, ИМТ $\leq 28,4$ кг/м², эрозивно-язвенное поражение ЖКТ и большие геморрагические осложнения любой локализации в анамнезе.

Заключение

Современные рекомендации подчеркивают необходимость оценки риска кровотечения не для отказа от антикоагулянтов, а для коррекции модифицируемых факторов и верификации больных, требующих более тщательного наблюдения. Выявление на основании длительного проспективного наблюдения клинических предикторов развития ЖКК позволяет оптимизировать назначение антикоагулянтов и регламент организации контроля за больными с ФП высокого тромбоэмболического риска, получающих пероральные антикоагулянты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АКТ – антикоагулянтная терапия
ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКР – интерквартильный размах

ИМТ – индекс массы тела
МНО – международное нормализованное отношение
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa798
2. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011
3. J-RHYTHM Registry Investigators. Determinants of warfarin use and international normalized ratio levels in atrial fibrillation patients in Japan. – Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2011;75(10):2357-62. DOI:10.1253/circj.cj-11-0427
4. Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thromboembolic complications from the national quality registry AuriculA. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2282-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehr134
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(15):955-96. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
6. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62. DOI:10.1182/blood-2014-03-563577.124:955-962
7. Testa S, Ageno W, Antonucci E, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1051-8. DOI:10.1007/s11739-018-1877-z
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561

9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
11. Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):906-12.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2014.11.007
12. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol*. 2017;227:261-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.117
13. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, et al. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2014;49:992-1000. DOI:10.1007/s00535-013-0905-z
14. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.031
15. O'Brien EC, Simon ND, 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
16. Miller CS, Dorreen A, Martel MH, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1674-83. DOI:10.1016/j.cgh.2017.04.031
17. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015;350. DOI:10.1136/bmj.h1857
18. Raju GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol*. 2007;133(5):1697-717. DOI:10.1053/j.gastro.2007.06.007
19. Aoki T, Nagata N, Yamada A, et al. Next endoscopic approach for acute lower gastrointestinal bleeding without an identified source on colonoscopy: upper or capsule endoscopy? *Endosc Int Open*. 2019;7(3):E337-E346. DOI:10.1055/a-0824-6647
20. Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute lower gastrointestinal bleeding. *NEJM*. 2017;376:1054-63. DOI: 10.1056/NEJMcp1603455
21. Кропачева Е.С., Староверова А.И., Землянская О.А., и др. Предикторы развития геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, длительно получающих терапию варфарином. *Кардиологический вестник*. 2020;37 [Kropacheva ES, Staroverova AI, Zemlyanskaya OA, et al. Predictors of the development of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation receiving long-term warfarin therapy. *Kardiologicheskii vestnik*. 2020;37 (in Russian)].
22. Lip GY, Skjøth F, Nielsen BP, et al. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med*. 2018;131(5):574.e13-574.e27. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.11.046
23. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors Associated With Major Bleeding Events. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):891-900. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.013
24. Netley J, Howard K, Wilson W, et al. Effects of body mass index on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants: a retrospective review. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(3):359-65. DOI:10.1007/s11239-019-01857-2
25. Patti G, Pecena L, Lucerna M, et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(6):749-57. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.036
26. Shinohara M, Fujino T, Yao S, et al. Assessment of the bleeding risk of anticoagulant treatment in non-severe frail octogenarians with atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2019;73(1):7-13. DOI:10.1016/j.jjcc.2018.05.012
27. Tittel L, Endig S, Marten S, et al. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care – Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol*. 2018;262:85-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.03.060
28. De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight – a systematic literature review. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:565-72. DOI:10.1007/s00392-017-1102-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2020



OMNIDOCTOR.RU