

# Возобновление терапии антикоагулянтами после крупного кровотечения и рецидивы геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта и тромбоемболий (по результатам 20-летнего наблюдения)

А.И. Миронова (Староверова), Е.П. Панченко, Е.С. Кропачева, О.А. Землянская

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Анализ частоты возобновления терапии антикоагулянтами после случившихся больших и клинически значимых кровотечений среди пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получавших пероральные антикоагулянты и наблюдавшихся в отделе клинических проблем атеротромбоза с 1999 по 2019 г. в рамках ретропроспективного регистра «Regata-2», а также поиск клинических факторов, ассоциированных с рецидивом геморрагических осложнений (ГО) среди пациентов, возобновивших терапию антикоагулянтами после эпизода кровотечения.

**Материалы и методы.** Исследование представляет собой анализ когорты больных ФП высокого тромботического риска с абсолютными показаниями к назначению антикоагулянтной терапии (АКТ). В исследование включены 290 пациентов с ФП (130 женщин и 160 мужчин) в возрасте от 32 до 85 лет (средний возраст составил 65,18±8,89 года). За время наблюдения у 92 пациентов развились ГО, у 73 из них возобновлена АКТ. У 35 из 73 больных, возобновивших АКТ, развился рецидив большого/клинически значимого кровотечения.

**Результаты.** Частота возобновления АКТ после развития первого ГО увеличивалась с течением времени с 75% в период с 1999 по 2003 г. до 90% в период 2015–2019 гг. Нам не удалось установить точной связи между наличием сопутствующей патологии и принятием решения о возобновлении АКТ после случившегося кровотечения. Единственной достоверной причиной отказа от возобновления АКТ стало категорическое нежелание больного. Среди пациентов, у которых рецидивировали ГО, сумма баллов по шкале коморбидности Чарльсона больше (4,23±2,01 vs 3,52±1,43;  $p=0,0425$ ). Больные с рецидивирующими кровотечениями достоверно чаще страдали хронической болезнью почек со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также имели эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе. Также выявлена достоверная связь рецидива кровотечений с приемом ингибиторов протонной помпы. Подгруппы пациентов, перешедших с варфарина на прием прямых оральных антикоагулянтов после первого кровотечения и с последующими рецидивирующими кровотечениями по основным клиническим характеристикам не отличались от больных без кровотечений после смены антикоагулянта. По данным множественного регрессионного анализа прием нестероидных противовоспалительных препаратов показал тенденцию к развитию рецидива больших или клинически значимых кровотечений на фоне прямых оральных антикоагулянтов у больных, перенесших ГО на фоне терапии варфарином ( $\beta=0,4524$ ;  $p=0,0530$ ).

**Заключение.** За время 20-летнего наблюдения частота развития всех больших и клинически значимых кровотечений составила 2,6/100 пациенто-лет, частота развития первого кровотечения – 5,86/100 пациенто-лет, тогда как частота повторных ГО – 7,06/100 пациенто-лет. Больные с высоким тромбоемболическим риском должны получать антикоагулянты при условии тщательной коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, геморрагические осложнения, рецидивирующие кровотечения.

*Для цитирования:* Миронова (Староверова) А.И., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Землянская О.А. Возобновление терапии антикоагулянтами после крупного кровотечения и рецидивы геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта и тромбоемболий (по результатам 20-летнего наблюдения). *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 15–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000655

## Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and recurrence of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation with a high risk of stroke and thromboembolism (based on the results of 20 years of observation)

A.I. Mironova (Staroverova), E.P. Panchenko, E.S. Kropacheva, O.A. Zemlyanskaya

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Aim.** To analyze the frequency of resumption of anticoagulant therapy (ACT) after major and clinically significant bleeding among AF patients who received oral anticoagulants and were observed in the Department of clinical problems of atherothrombosis from 1999 to 2019 within the retro-prospective register "Regata-2", and to search for clinical factors associated with recurrence of hemorrhagic complications among patients who resumed anticoagulant therapy after a bleeding episode.

**Materials and methods.** In cohort study of patients with high-risk AF with absolute indications for ACT we enrolled 290 AF patients (130 women and 160 men) aged 32 to 85 years (the average age was 65.18±8.89 years). During the follow-up period, 92 patients developed hemorrhagic complications, and 73 of them resumed ACT. 35 of the 73 patients who resumed ACT developed a relapse of major/clinically significant bleeding.

**Results.** The frequency of resuming ACT after the first hemorrhagic complication increased over time from 75% in the period from 1999–2003 to 90% in the period 2015–2019. We were not able to establish an exact relationship between the presence of concomitant pathology and the decision to resume the ACT after bleeding. The only reliable reason for refusing to resume the ACT was the patient's categorical reluctance. Among patients who had recurrent hemorrhagic complications, the total score on the Charleson comorbidity scale was significantly higher (4.23±2.01 vs 3.52±1.43;  $p=0.0425$ ). Patients with recurrent bleeding were significantly more likely to suffer from CKD with a decrease in

GFR less than 60 ml/min/1.73 sq. m, and also had a history of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. There was also a significant Association of recurrent bleeding with the use of proton pump inhibitors. Subgroups of patients who switched from warfarin to taking direct oral anticoagulants after the first bleeding and subsequent recurrent bleeding did not differ in basic clinical characteristics from patients without bleeding after changing the anticoagulant. According to multiple regression analysis, NSAIDs showed a tendency to develop a relapse of B/C bleeding on the background of direct oral anticoagulants in patients who underwent GO on the background of warfarin therapy ( $\beta=0.4524$ ,  $p=0.0530$ ).

**Conclusion.** During the 20-year follow-up, the frequency of all major and clinically significant bleeding was 2.6/100 patients-years, the frequency of first bleeding was 5.86/100 patients-years, while the frequency of repeated hemorrhagic complications was 7.06/100 patients-years. Patients with a high thromboembolic risk should receive anticoagulants, provided that the modifiable risk factors for bleeding are carefully corrected.

**Keywords:** atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin, direct oral anticoagulants, hemorrhagic complications, recurrent bleeding.

*For citation: Mironova (Staroverova) A.I., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A. Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and recurrence of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation with a high risk of stroke and thromboembolism (based on the results of 20 years of observation). Therapeutic Archive. 2020; 92 (9): 15–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000655*

ABK – антагонисты витамина К  
АГ – артериальная гипертония  
АКТ – антикоагулянтная терапия  
Б/КЗ – большой или клинически значимый  
ВЧК – внутрисерпное кровоизлияние  
ГО – геморрагическое осложнение  
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИКР – интерквартильный разброс  
ИПП – ингибитор протонной помпы

МНО – международное нормализованное отношение  
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат  
ПОАК – прямой оральный антикоагулянт  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание  
ТЭО – тромбоэмболическое осложнение  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
TTR – Time in Therapeutical Range

## Введение

Геморрагические осложнения (ГО) продолжают оставаться актуальной проблемой антикоагулянтной терапии (АКТ). Одним из основных показаний для назначения АКТ является фибрилляция предсердий (ФП), причем большинству больных ФП АКТ назначается пожизненно, учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA2DS2-VASc. За последние десятилетия очевиден ряд изменений в подходе к ведению больных ФП, получающих АКТ. Во-первых, взаимосвязь факторов рисков кровотечений и инсульта привела к отказу от шкал расчета риска кровотечений в пользу оценки и коррекции модифицируемых факторов риска развития ГО. Вероятной причиной такой позиции послужил необоснованный отказ от антикоагулянтов только на основании расчетного показателя шкалы риска кровотечений. Известно, что для больных высокого тромбоэмболического риска, имеющих высокий балл по шкале HAS-BLED, клиническая польза от назначения АКТ гораздо выше потенциальной опасности. Во-вторых, изменилась позиция о целесообразности и сроках возобновления АКТ после состоявшегося большого или клинически значимого (Б/КЗ) кровотечения у больных с высоким риском ТЭО. Она отражена в коллегиальном документе [1] и говорит о целесообразности рассматривать вопрос о возобновлении АКТ всем больным, у которых риск тромбоза больше и/или равен риску кровотечений. Эксперты полагают, что основным мероприятием, повышающим безопасность лечения, является не отказ от антитромботической терапии, а коррекция потенциальных факторов риска.

**Цель исследования** – анализ частоты возобновления терапии антикоагулянтами после случившихся Б/КЗ кровотечений среди пациентов с ФП, получавших пероральные антикоагулянты и наблюдавшихся в отделе клинических проблем атеротромбоза с 1999 по 2019 г. в рамках ретро-проспективного регистра «Регата-2», а также поиск клинических факторов, ассоциированных с рецидивом ГО среди пациентов, возобновивших терапию антикоагулянтами после эпизода кровотечения.

## Материалы и методы

В отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в рамках регистра «Регата-2» на протяжении последних 20 лет осуществляется наблюдение за больными, длительно принимающими антагонисты витамина К (ABK) в связи с наличием ФП, после протезированных клапанов сердца, перенесенного венозного тромбоза и/или тромбоза легочной артерии. Основой для настоящего анализа послужили данные 20-летнего проспективного клинико-лабораторного наблюдения за 290 пациентами с ФП, получавшими антикоагулянты, осуществляемого кандидатом медицинских наук старшим научным сотрудником Е.С. Крпачевой и младшим научным сотрудником О.А. Землянской. Наблюдение представляло собой ежемесячные визиты в отдел для контроля международного нормализованного отношения (МНО) и осмотра кардиолога. При необходимости проводилась коррекция не только дозы антикоагулянта, но и сопутствующей терапии имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Больные вели дневник наблюдений, в котором отмечались ГО и другие осложнения, и при необходимости имели возможность телефонного контакта с врачом между визитами. Наблюдение за больными продолжалось в

### Сведения об авторах:

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-1174-2574

Крпачева Екатерина Станиславовна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-3092-8593

Землянская Оксана Александровна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-4035-2943

### Контактная информация:

Староверова Александра Игоревна – клинический ординатор. Тел.: +7(915)194-69-51; e-mail: adiy-sun@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5788-5880

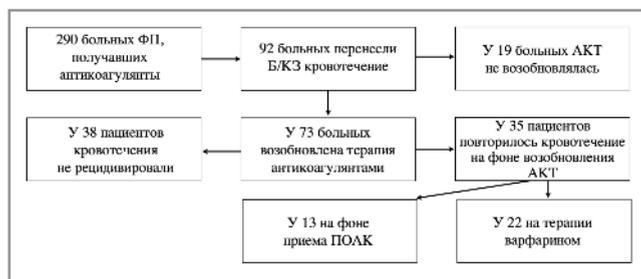


Рис. 1. Дизайн исследования.

течение всего периода приема антикоагулянтов и прекращалось лишь в случае отказа больного от АКТ.

У всех 290 пациентов с ФП имелись абсолютные показания к назначению постоянной АКТ. Первоначально всем больным в качестве антикоагулянта назначен варфарин в соответствии с алгоритмом подбора индивидуальной дозировки и достижением целевых значений МНО. Для оценки качества проводимой терапии определялся показатель TTR (Time in Therapeutic Range), рассчитанный как доля значений МНО в пределах целевого диапазона.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

**Конечная точка:** суммарная частота Б/КЗ ГО в соответствии с критериями, принятыми в регистре GARFIELD-AF (табл. 1) [2].

**Статистическая обработка результатов**

Статистическая обработка данных выполнена с использованием статистических программ Statistica 10 и Excel 2010. Оценка частоты геморрагических событий проводилась из расчета показателя на 100 пациенто-лет. Для вычисления данного показателя использовалась следующая формула:

$$\text{Частота событий} = \frac{\text{Число событий (n)}}{\text{Суммарный срок наблюдения за пациентами (годы) \times 100}}$$

Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы непараметрический критерий Манна-Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$ . Для определения прогностической значимости показателей выполнена процедура пошагового дискриминантного анализа. На основании процедуры логистической регрессии рассчитывался относительный риск. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде процентов или среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение (M $\pm$ SD), а также медианы и интерквартильного разброса (ИКР).

Таблица 1. Классификация кровоотечений

<b>Большие ГО</b>	<p>Явное кровоотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижением гемоглобина на <math>\geq 2</math> г/дл или</li> <li>• потребностью в гемотрансфузии <math>\geq 2</math> доз крови</li> <li>• имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное)</li> <li>• фатальное</li> </ul>
<b>Клинически значимые ГО</b>	<p>Явное кровоотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента</p>
<b>Малые ГО</b>	<p>Все другие кровоотечения, не соответствующие критериям Б/КЗ и «небольших клинически значимых» ГО</p>

Таблица 2. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Всего (n=290)
Возраст, лет (M $\pm$ SD)	65,18 $\pm$ 8,89
Мужчины, n (%)	160 (55,2)
TTR% (M $\pm$ SD)	75 $\pm$ 12,3
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе, n (%)	51 (17,6)
XCH, n (%)	77 (26,5)
ИБС, n (%)	143 (49,3)
АГ, n (%)	235 (81)
СД, n (%)	130 (44,8)
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc, M $\pm$ SD	3,72 $\pm$ 1,66
Медиана [ИКР]	3 [2; 8]
Средний балл по шкале HAS-BLED, M $\pm$ SD	2,16 $\pm$ 1,23
Медиана [ИКР]	2 [1; 6]
Средний балл по шкале Charlson Comorbidity Index, M $\pm$ SD	3,35 $\pm$ 1,9
Медиана [ИКР]	3 [2; 5]
ХБП, n (%)	47 (16,2)
Варфарин в составе многокомпонентной терапии (сочетание с одним/двумя антиагрегантами), n (%)	65 (22,4)
Длительность наблюдения (годы), медиана [ИКР]	10 [10; 18]

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий, хроническая ИБС, острый коронарный синдром в анамнезе).

**Клиническая характеристика больных**

В исследование включены 290 больных ФП (160 мужчин и 130 женщин) в возрасте от 32 до 85 лет (средний возраст составил 65,18 $\pm$ 8,89 года). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Подавляющее большинство больных, включенных в настоящий анализ, относились к категории высокого риска ТЭО, средняя сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc составила 3,72 $\pm$ 1,66. На фоне терапии варфарином средний показатель TTR – 75 $\pm$ 12,3%.

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто, в 81% случаев, встречались артериальная гипертензия (АГ) и ИБС, отмеченные у 1/2 (49,3%) больных. Сахарный диабет (СД) зафиксирован у 44,5%

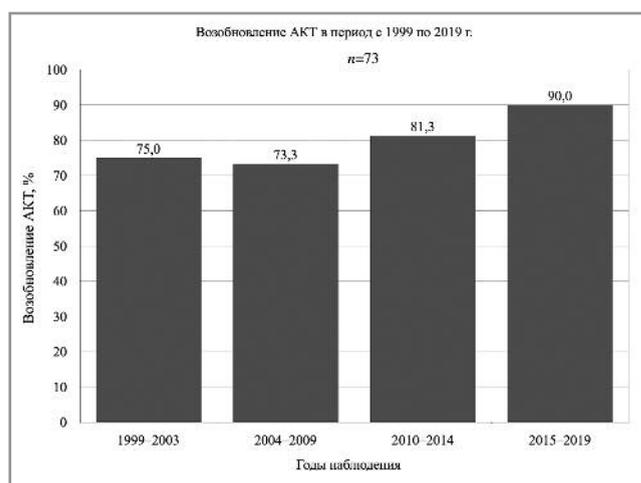


Рис. 2. Динамика возобновления АКТ после Б/КЗ кровотечения у больных ФП (по результатам 20-летнего проспективного наблюдения).

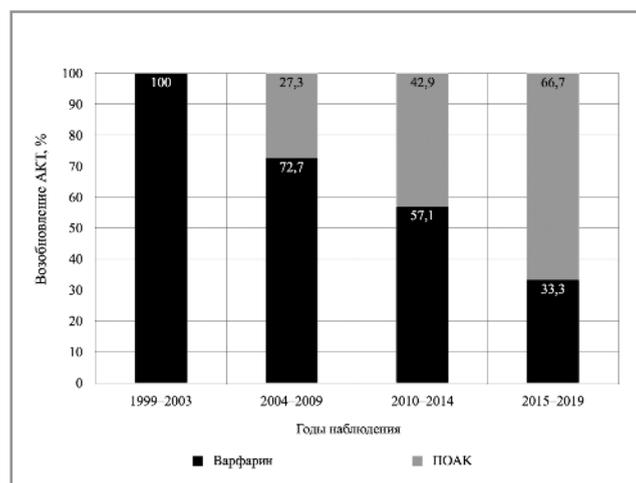


Рис. 3. Возобновление АКТ после Б/КЗ кровотечения у больных ФП в зависимости от типа антикоагулянта.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных, возобновивших и прекративших АКТ после первого эпизода Б/КЗ

Показатель	Возобновившие АКТ (n=73)	Не возобновившие АКТ (n=19)	p
Возраст, лет (M±SD)	67,8±8,11	66,98±10,11	0,6845
Женщины, n (%)	34 (46,6)	6 (31,6)	0,3033
TTR≥70%, n (%)	28 (38,4)	10 (52,6)	0,3018
Средний балл по шкале Charlson Comorbidity Index, M±SD	3,86±1,76	3,32±1,3	0,1900
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе, n (%)	18 (24,6)	2 (10,5)	0,1900
ХСН, n (%)	20 (27,4)	8 (42,1)	0,2652
ИБС, n (%)	42 (57,5)	10 (52,6)	0,7969
АГ, n (%)	60 (82,2)	17 (89,5)	0,7281
СД, n (%)	23 (31,5)	2 (10,5)	0,0853
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc, M±SD	3,84±1,66	3,26±1,41	0,4419
Медиана [ИКР]	4 [2; 5]	3 [2; 4,5]	
Больные с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥4 (медианы), n (%)	40 (54,8)	8 (42,1)	0,4403
Средний балл по шкале HAS-BLED, M±SD	2,52 ±1,37	2,26±1,1	0,2994
Медиана [ИКР]	2 [2; 3]	2 [1,5; 3]	
Больные с суммой баллов по шкале HAS-BLED ≥3 (медианы), n (%)	35 (48)	9 (50)	1,000
ХБП, n (%)	10 (13,5)	3 (15,8)	0,7275
Малые ГО в анамнезе, n (%)	13 (17,8)	1 (5)	0,2856
МНО≥4,0 во время эпизода кровотечения, n (%)	27 (36,9)	7 (36,8)	1,000
Кровотечение при терапевтических значениях МНО (2–3), n (%)	44 (60,3)	11 (57,9)	1,00
Лабильное МНО на протяжении терапии до кровотечения, n (%)	33 (45,2)	7 (36,8)	0,6078
<b>Категорическое нежелание пациента принимать дальше АКТ, n (%)</b>	<b>6 (8,2)</b>	<b>6 (31,6)</b>	<b>0,0366*</b>
Мнение врача-специалиста, верифицировавшего источник кровотечения, об обязательном отказе от АКТ, n (%)	6 (8,2)	3 (15,8)	0,6912

\*Здесь и далее в табл. 4: p<0,05.

больных, а у каждого 4-го имелись признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН). Нарушение функции почек со снижением уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ)<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имелись у 16,2% пациентов.

## Результаты

За 20 лет наблюдения (с 1999 по 2019 г.) у 92 из 290 пациентов зарегистрированы Б/КЗ кровотечения. Частота

всех Б/КЗ ГО составила 2,6/100 пациенто-лет. Малые ГО, включая рецидивирующие, в настоящем исследовании не анализировали.

Частота развития первого Б/КЗ кровотечения составила 5,86/100 пациенто-лет. После развития первого ГО у 73 больных возобновлена терапия антикоагулянтами, у 19 пациентов после отмены варфарина АКТ не возобновлялась. На рис. 2 представлена диаграмма, иллюстрирующая динамику возобновления АКТ за 20-летний период наблюдения.

**Таблица 4.** Клиническая характеристика больных с повторными кровотечениями и без них после возобновления АКТ (независимо от принимаемого антикоагулянта)

Показатель	Больные с повторными кровотечениями (n=35)	Больные без повторных кровотечений (n=38)	p
Возраст, лет (M±SD)	66,9±7,41	68,6±8,7	0,3402
Женщины, n (%)	18 (51,4)	16 (42,1)	0,4857
<b>Средний балл по шкале Charlson Comorbidity Index, M±SD</b>	<b>4,23±2,01</b>	<b>3,52±1,43</b>	<b>0,0425*</b>
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе, n (%)	11 (31,4)	7 (18,4)	0,2780
ХСН, n (%)	10 (28,6)	10 (26,3)	1,000
ИБС, n (%)	21 (60)	21 (55,3)	0,8133
АГ, n (%)	28 (80)	32 (84,2)	0,7626
СД, n (%)	11 (31,4)	12 (31,5)	1,000
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc, M±SD	3,91±1,6	3,76±1,8	0,4759
Медиана [ИКР]	4 [2; 4,75]	4 [2,5; 5]	
Больные с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥4 (медианы), n (%)	20 (57,1)	20 (52,6)	0,8148
Средний балл по шкале HAS-BLED, M±SD	2,6±1,29	2,45±1,45	0,49
Медиана [ИКР]	2 [2; 3]	2,5 [2; 3]	72
Больные с суммой баллов по шкале HAS-BLED ≥3, n (%)	16 (45,7)	19 (50)	0,8158
Малые ГО на фоне АКТ, n (%)	12 (34,3)	6 (15,8)	0,1023
ХБП, n (%)	8 (22,9)	2 (5,3)	0,0412*
МНО≥4,0 во время эпизода кровотечения, n (%)	14 (40)	13 (34,2)	0,6356
Кровотечение при терапевтических значениях МНО (2–3), n (%)	21 (60)	22 (57,9)	1,000
Лабильное МНО на протяжении терапии до кровотечения, n (%)	18 (51,4)	15 (39,5)	0,3520
Назначение антикоагулянтов в составе двойной или тройной антитромбоцитарной терапии, n (%)	9 (25,7)	12 (31,6)	0,6145
Назначение ИПП, n (%)	16 (45,7)	6 (15,8)	0,0098*
Назначение НПВП, n (%)	7 (20)	2 (5,3)	0,0779
Снижение когнитивных функций, n (%)	17 (48,6)	11 (28,9)	0,0978
Употребление алкоголя, n (%)	8 (22,9)	9 (23,7)	1,000
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе	20 (57,1)	10 (26,3)	0,0095*

Примечание. Уровень когнитивных функций оценивался по Монреальской шкале.

Частота возобновления АКТ после первого эпизода Б/КЗ кровотечения увеличивалась с течением времени с 75% в период 1999–2003 гг. до 90% в период 2015–2019 гг. Рост частоты возобновления АКТ после эпизода кровотечения связан с появлением на рынке нашей страны прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). К 2015–2019 гг. число больных, которым после развития ГО продолжена терапия варфарином, снизилось на 2/3, а соотношение АВК/ПОАК среди возобновивших прием антикоагулянтов в период 2015–2019 гг. составило 1:2 (рис. 3).

Для решения поставленной задачи мы сравнили больных, возобновивших и прекративших АКТ после первого эпизода Б/КЗ кровотечения. В табл. 3 представлены основные клинические характеристики сравниваемых групп.

Однофакторный анализ не показал достоверных различий между группами пациентов, возобновивших и прекративших терапию после первого эпизода кровотечения. В обеих группах основной причиной ФП называлась АГ, а более 1/2 больных страдали ИБС. Группы сопоставимы по полу, возрасту, а также по наличию сопутствующих ССЗ. Нам не удалось установить точной связи между наличием сопутствующей патологии и принятием решения о возобновлении АКТ. Единственной достоверной причиной отказа от возобновления АКТ стало категорическое нежелание больного,

каждый 3-й из тех, кому не возобновлены антикоагулянты, отказался их принимать.

На рис. 4 (см. на цветной вклейке) представлена характеристика кровотечений по локализации. Наиболее частым источником кровотечения являлись носовые и желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). В одном случае от продолжения АКТ принято решение воздержаться, так как у больного развился геморагический инсульт. В нашем исследовании нам также не удалось установить значимых различий между локализацией кровотечения и возобновлением АКТ.

Наблюдение за 73 пациентами, которым возобновлена АКТ, позволило провести поиск клинических факторов, ассоциированных с рецидивом кровотечения. За период наблюдения Б/КЗ кровотечения повторились у 35 больных, а 38 пациентов прожили период наблюдения без развития ГО. Частота развития повторных кровотечений составила 7,06/100 пациенто-лет. Основные клинические характеристики больных с повторными кровотечениями и без них представлены в табл. 4.

По данным однофакторного анализа исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту, а также наличию сопутствующих ССЗ. Среди пациентов, у которых рецидивировали ГО, сумма баллов по шкале коморбидности Чарльсона больше (4,23±2,01 vs 3,52±1,43; p=0,0425). Больные с

**Таблица 5. Предикторы развития рецидива Б/КЗ кровотечений после возобновления терапии пероральными антикоагулянтами независимо от вида антикоагулянта (данные множественной регрессии)**

	$\beta$	$p$
ХБП	0,2780	0,0902
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	0,3317	0,0053

рецидивирующими кровотечениями достоверно чаще страдали хронической болезнью почек (ХБП) со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также имели эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе.

Также выявлена достоверная связь рецидива кровотечений с приемом ингибиторов протонной помпы – ИПП (как в связи, так и без обострения эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ), в подавляющем большинстве случаев в качестве гастропротектора назначался омепразол.

Проведенный множественный регрессионный анализ показал, что предиктором развития рецидива кровотечений после возобновления АКТ является эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, также выявлен тренд к достоверности такого параметра, как наличие ХБП (табл. 5).

Одной из задач нашего исследования стал сравнительный анализ локализаций первого и повторного кровотечений. Наиболее частым источником рецидивирующих кровотечений стал ЖКТ, носовые кровотечения и гематомы, у одного пациента, имевшего на терапии варфарином клинически значимые носовые и субконъюнктивальные кровотечения, на фоне назначения ривароксабана развился нефатальный геморрагический инсульт. На рис. 5 (см. на цветной вклейке) представлена характеристика рецидивирующих кровотечений по локализации.

Оценка структуры ГО у больных, переживших повторное кровотечение, показала, что в подавляющем большинстве случаев (83%) рецидив кровотечения той же локализации, что и первое геморрагическое событие. Тем не менее у 17% пациентов развилось кровотечение другой локализации, нежели первичное событие.

Определенный интерес представляла группа больных, у которых кровотечение повторилось, несмотря на переход с АВК на ПОАК. В табл. 6 представлены основные клинические характеристики больных с рецидивом ГО и без него. Учитывая небольшое число пациентов, отдельное влияние каждого из ПОАК не оценивалось.

Как видно из данных, представленных в табл. 6, подгруппы пациентов, перешедших с варфарина на прием ПОАК после первого кровотечения и с последующими рецидивирующими кровотечениями по основным клиническим характеристикам не отличались от больных без кровотечений после смены антикоагулянта.

По данным множественного регрессионного анализа прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) показал тенденцию к развитию рецидива Б/КЗ кровотечений на фоне ПОАК у больных, перенесших ГО на фоне терапии варфарином ( $\beta=0,4524$ ;  $p=0,0530$ ).

## Обсуждение

Безопасность является краеугольным камнем любой антитромботической терапии. При этом, если частота геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) на фоне ПОАК достоверно ниже, чем среди пациентов, получающих варфарин, то частота нецеребральных кровотечений, по данным регистров, охватывающих наблюдение

в реальной клинической практике, остается на уровне 2–6% в год независимо от типа используемого препарата [3–5]. Понимание общности рисков развития ишемического инсульта и кровотечений привело к отказу от априорного принятия решения о начале или возобновлении АКТ на основании расчетного риска ГО в пользу персонализированного подхода, в основе которого лежит возможность влияния на модифицируемые факторы риска кровотечений [6].

В отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в рамках проспективного регистра более 20 лет наблюдаются больные, длительно получающие АКТ. Настоящее исследование посвящено анализу частоты возобновления терапии антикоагулянтами после крупных кровотечений у 290 пациентов с ФП, длительно получавших пероральные антикоагулянты, и поиску факторов, ассоциированных с рецидивирующими ГО.

Все пациенты с ФП, включенные в настоящий анализ, имели высокий риск ТЭО, о чем свидетельствует средняя величина индекса CHA2DS2-VASc, равная 3,72 балла, что указывает на абсолютные показания к назначению АКТ. Большинство пациентов имели сопутствующую патологию, определяемую шкалой коморбидности Charlson в 3,35 балла и прогнозируемой 10-летней выживаемостью около 77%.

В нашем анализе частота Б/КЗ кровотечений за 20 лет наблюдения составила 2,6/100 пациенто-лет, что меньше, чем в других регистрах [3–5, 8, 11], что связано с применяемой нами системой патронажа, осуществляемой кардиологом и состоящей не только из контроля МНО и при необходимости изменения дозировки антикоагулянта, но и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений, корректировки режима дозирования антикоагулянта при инвазивных вмешательствах и помощи в других ситуациях, связанных с повышением риска кровотечений.

Одним из самых сложных врачебных решений является возобновление АКТ после состоявшегося кровотечения у больных, нуждающихся в АКТ. Основные доступные данные касаются внутричерепных кровотечений и ЖКК как наиболее угрожающих и частых осложнений. Данные мета-анализа, включившего больных ФП, перенесших ЖКК, показали, что возобновление АКТ у лиц с высоким риском инсульта достоверно снижало риск смерти (в первую очередь за счет снижения риска ТЭО) ценой недостоверного увеличения рецидива ЖКК [7]. Сопоставимые данные получены на основании анализа регистров, включивших больных ФП высокого риска ишемического инсульта, которым возобновляли АКТ после ВЧК [8]. Среди тех, кому не возобновили АКТ, у каждого 3-го зарегистрированы ишемический инсульт/системная тромбоэмболия или смерть от любой причины, и общее число неблагоприятных событий в 2 раза больше, чем среди больных, возобновивших прием АКТ. Подобные исследования иллюстрируют мнение экспертов о том, что повышение безопасности АКТ необходимо осуществлять не за счет отказа от пероральных антикоагулянтов, а за счет обязательной оценки факторов риска ГО и максимальной их коррекции.

Данные нашего регистра свидетельствуют о том, что в среднем после первого крупного ГО у 80% больных принято решение о возобновлении АКТ, что совпадает с данными других регистров [4, 7]. Интерес представляет проведенный нами анализ частоты возобновления АКТ в динамике по годам, продемонстрировавший отчетливое увеличение частоты возобновления АКТ с 70% в 1999–2003 гг. до 90% в 2014–2019 гг. Основной причиной увеличения частоты возобновления АКТ в последние годы послужило появление на отечественном рынке трех ПОАК. Как показали наши дан-

**Таблица 6.** Клиническая характеристика больных, у которых рецидивировали ГО, несмотря на переход с варфарина на ПОАК

Показатель	Без рецидива ГО после перехода на ПОАК (n=14)	Рецидив ГО, несмотря на переход на ПОАК (n=13)	p
Возраст, лет (M±SD)	70,5±8,92	64,54±6,63	0,313447
Женщины, n (%)	8 (57,1)	7 (53,8)	1,000
Средний балл по шкале Charlson Comorbidity Index, M±SD	3,7±1,26	3,54±1,61	0,398733
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе, n (%)	1 (7,1)	3 (23,1)	0,3259
ХСН, n (%)	3 (21,5)	2 (15,4)	1,000
ИБС, n (%)	7 (50)	7 (53,9)	0,1713
АГ, n (%)	12 (85,7)	10 (76,9)	0,6483
СД, n (%)	5 (35,7)	2 (15,4)	0,3845
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc, M±SD	3,71±1,89	3,38±1,81	0,8665
Средний балл по шкале HAS-BLED, M±SD	2,46±1,33	2,64±1,55	0,7478
Медиана [ИКР]	2 [2; 3]	3 [2; 3]	
Больные с суммой баллов по шкале HAS-BLED ≥3 (медианы), n (%)	9 (64,3)	5 (38,5)	0,2568
ХБП, n (%)	1 (7,1)	4 (30,1)	0,1647
Назначение ИПП, n (%)	3 (21,4)	5 (38,5)	0,4197
Назначение НПВП, n (%)	1 (7,1)	5 (38,5)	0,0768
Снижение когнитивных функций, n (%)	4 (28,6)	5 (38,5)	0,6946
Употребление алкоголя, n (%)	3 (21,4)	3 (23,1)	1,000
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, n (%)	3 (21,4)	7 (53,8)	0,1201

ные, среди всех возобновивших АКТ после первого крупного кровотечения более чем в 2 раза возросла доля больных, принимающих ПОАК: с 27,3% в 2004–2009 гг. до 66,7% в 2015–2019 гг. Позиция всех рекомендательных документов говорит о том, что, оценивая возможность влияния на модифицированные факторы риска кровотечений, необходимо стремиться к возобновлению АКТ у всех больных ФП с высоким риском ТЭО.

Одной из задач нашей работы стал поиск факторов, ассоциированных с отказом от возобновления АКТ. Однако нам не удалось выявить клинические факторы, которые оказали бы достоверное влияние на факт возобновления АКТ у пациентов после развития Б/КЗ кровотечения, за исключением категорического нежелания пациента принимать АКТ после состоявшегося ГО. В исследовании С. Самегон и соавт. [8] к факторам, ассоциированным с отказом от АКТ после развития ВЧК, относились пожилой возраст, длительность госпитализации и возникновение кровоизлияния на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой, в то время как факторами, связанными с возобновлением АКТ, явилась сопутствующая терапия статинами и дигоксином, а также наличие ХСН. Локализация кровотечения также не оказала влияния на выбор в пользу продолжения или отказа от дальнейшей АКТ. При оценке локализации ГО выявлено, что в исследуемой когорте больных наиболее часто развивались ЖКК, носовые, субконъюнктивальные и кровотечения из мочевыводящих путей. Однако нам не удалось установить точной связи между источником кровотечения и принятием решения о возобновлении АКТ.

В работах, анализирующих возобновление АКТ после состоявшихся больших кровотечений (ВЧК или ЖКК), основными объектами изучения являлись сроки возобновления АКТ, а также безопасность и эффективность такого подхода. При этом информацию, отражающую факторы риска инсульта, баллы по шкале HAS-BLED, наличие ко-

морбидных заболеваний у больных в исследуемых когортах, авторы не анализировали [10].

Группа пациентов с ФП с рецидивами кровотечений после возобновления АКТ (n=35) по сравнению с больными без рецидивов кровотечений (n=38) характеризуется большим числом сопутствующих заболеваний, о чем свидетельствует более высокий балл по шкале коморбидности Чарльсона. Следует напомнить, что индекс коморбидности Чарльсона предложен для оценки прогноза выживаемости у больных и помимо ССЗ учитывает такие факторы риска летального исхода, как СД, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественные новообразования. Обнаруженная нами по данным множественной регрессии положительная связь рецидива крупного ГО с наличием у больного эрозивно-язвенного поражения ЖКТ подтверждает данное положение. Связь наличия у больного ХБП с рецидивом кровотечения в нашем исследовании оказалась не столь очевидной, что, возможно, связано с небольшим числом больных с рецидивирующими кровотечениями, так как результатами многочисленных исследований подтверждено, что ХБП со снижением СКФ является предиктором развития ГО на фоне АКТ [12], это нашло отражение в одной из шкал риска кровотечений ORBIT [13].

Снижение СКФ напрямую связано с пожилым возрастом, женским полом, наличием СД, АГ и ССЗ и одновременно является и фактором риска тромботических событий, что подтверждают данные крупнейшего шведского регистра, объединившего более миллиона взрослых людей, а также наши предыдущие исследования [11].

Специальный анализ малых кровотечений не входил в задачи настоящего анализа. В наших предыдущих работах установлено, что малые ГО составляют около 1/3 от всех кровотечений и не ассоциируются с развитием крупных кровотечений, а, скорее всего, являются отражением проводимой АКТ [15]. Малые кровотечения могут снижать качество

жизни больных, однако не считаются основанием для отказа от терапии антикоагулянтами.

В нашем исследовании самыми частыми источниками рецидивирующих кровотечений являлись ЖКТ, носовые кровотечения и гематомы. В большинстве случаев (83%) рецидив кровотечения той же локализации, что и первое геморрагическое событие. Тем не менее у 17% пациентов развилось кровотечение другой локализации, нежели первый эпизод. Ряд авторов указывают на рецидив кровотечений, не связанный с первичной локализацией ГО [8, 16]. Так, в работе С. Сатерон и соавт. [8], оценивавшей безопасность возобновления АКТ после ВЧК, указана сопоставимая частота рецидива ГО как внутричерепной, так и экстрачерепальной локализации среди тех больных, у которых рецидивировали большие геморрагии.

В настоящем исследовании из 35 больных, перенесших повторное кровотечение, у 13 рецидив произошел на фоне приема ПОАК, а у 22 – варфарина. Особый интерес представляют больные, у которых Б/КЗ кровотечения рецидивировали, несмотря на переход с варфарина на ПОАК. Небольшое число наблюдений не позволяет нам в настоящее время выявить факторы риска рецидивирующих кровотечений у пациентов, принимающих ПОАК. Тем не менее интересной представляется обнаруженная тенденция к развитию рецидива ГО у принимающих ПОАК при использовании НПВП. Повышение риска кровотечений (в первую очередь из ЖКТ) на фоне совместного назначения НПВП и пероральных антикоагулянтов известно [17], при этом такое утверждение верно не только для варфарина, но и для ПОАК, о чем, в частности, свидетельствуют данные субанализа исследования ARISTOTLE [18].

Анализ факторов, связанных с развитием кровотечений у больных, которые нуждаются в постоянной АКТ, способствовали созданию нескольких клинических шкал для оценки риска кровотечений: ATRIA, ORBIT, HAS-BLED. Целый ряд факторов, таких как возраст, наличие у пациента анемии, ХБП или предшествующего кровотечения, присутствует в каждой из шкал, что отражает весомый вклад данной коморбидной патологии в риск развития кровотечений [19–22].

Попытка повысить чувствительность шкал по оценке риска кровотечений за счет использования биомаркеров привела к формированию шкалы ABC, которая помимо возраста и анамнеза кровотечений включала различные биомаркеры (GDF-15, высокочувствительный тропонин Т, цистатин С, гемоглобин) у больных ФП, включенных в исследования ARISTOTLE и RE-LY. Показателями, имеющими самостоятельное значение в прогнозе кровотечений, оказались уровень гемоглобина, высокочувствительный тропонин Т и уровень GDF-15. Шкала ABC сравнивалась с валидизированными ранее HAS-BLED и ORBIT и показала свое преимущество перед ними [23]. Валидизация шкалы ABC у больных ФП, включенных в исследование ENGAGE

AF-TIMI 48, показала достоверную связь высокого уровня GDF-15 (3-й терциль) с развитием как тромботических, так и ГО, а наибольшее прогностическое значение в отношении риска больших кровотечений шкала ABC продемонстрировала у больных, имевших HAS-BLED  $\geq 4$  балла [24]. Тем не менее однозначно утверждать о значимости биомаркеров в прогнозе кровотечений у больных, получающих антикоагулянты, преждевременно. Так, в работе [30] при оценке шкалы ABC с использованием в качестве биомаркера высокочувствительного тропонина Т последняя уступила по прогностической ценности «традиционной» шкале HAS-BLED.

Похоже, что биомаркеры скорее являются отражением тяжести заболевания, чем имеют самостоятельное значение в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Подтверждение этому их связь с ХСН, дисфункцией почек, острым коронарным синдромом. В ряде работ обнаружена ассоциация воспалительных биомаркеров (таких как GDF-15, интерлейкин-6, С-реактивный белок) с маркерами активации системы свертывания. Однако попытки использовать показатели, характеризующие воспаление, в качестве предикторов ГО не увенчались успехом [25–29].

## Заключение

Антикоагулянты показаны большинству пациентов с ФП, за исключением больных низкого тромбоземболического риска. Двадцатилетний опыт ведения больных ФП показывает, что при условии тщательного врачебного патронажа можно снизить частоту развития всех Б/КЗ кровотечений до 2,6/100 пациенто-лет. По данным нашего наблюдения частота развития первого кровотечения составила 5,86/100 пациенто-лет, тогда как частота повторных ГО – 7,06/100 пациенто-лет.

Частота возобновления АКТ после развития Б/КЗ кровотечения составляет в среднем около 80%, а увеличение частоты возобновления АКТ в последние годы обосновано появлением в реальной клинической практике ПОАК.

Существующие на сегодняшний день шкалы оценки риска кровотечений неидеальны и продолжают подвергаться модификации за счет поиска новых биомаркеров. Больные с высоким тромбоземболическим риском должны получать антикоагулянты при условии тщательной коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений.

Тем не менее в клинической практике есть больные, для которых смена режима и самого антикоагулянта не приводит, к сожалению, к защите от кровотечений. Возможность выявить таких пациентов с целью оптимизации системы патронажа и должна быть целью поиска клинических и лабораторных предикторов ГО.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *AHJ*. 2012;163(1):13-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
- 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;383:955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- 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;124:955-62. doi: 10.1182/blood-2014-03-563577
- Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event re-

- gistry. *Int Emerg Med.* 2018;13:1051-8. doi: 10.1007/s11739-018-1877-z
6. Lip G, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2011. doi: 10.1160/TH11-05-0364
  7. Little D, Chai-Adisaksopha C, Hillis C, et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;175:102-9. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.020
  8. Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open.* 2014;4(6):e004301. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004301
  9. Pasquini M, Charidimou A, van Asch CJ, et al. Variation in Restarting Antithrombotic Drugs at Hospital Discharge After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2014;45(9):2643-8. doi: 10.1161/strokeaha.114.006202
  10. Kyohei M, Takatsugu Y, Hitoshi A, et al. Difference between the Upper and the Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonvitamin K Oral Anticoagulants. *BioMed Res Int.* 2018;24:1-5. doi: 10.1155/2018/7123607
  11. Землянская О.А., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Функция почек у больных, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение). *Терапевтический архив.* 2017;89(9):78-86 [Zemlyanskaya OA, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. Renal function in patients taking long-term warfarin (5-year prospective follow-up). *Therapeutic Archive.* 2017;89(9):78-86 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789978-86
  12. Sciascia S, Radin M, Schreiber K, et al. Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. *Int Emerg Med.* 2017;12(8):1101-8. doi: 10.1007/s11739-017-1753-2
  13. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3258-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv476
  14. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(17):2204-15. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031
  15. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. и др. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз.* 2017;1 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP. Long-term therapy safety warfarine: bleeding rate and clinical predictors of their development. *Aterotromboz.* 2017;1 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2307-1109-2017-1-28-32
  16. Al-Shahi Salman R, Dennis M, Sandercock P, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10191):2613-23. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2
  17. Schjerning Olsen AM, McGettigan P, Gerds TA, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulation and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019. pii: pvz069. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz069
  18. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, et al. Patients With Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial. *Circulation.* 2020;141(1):10-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041296
  19. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024
  20. 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
  21. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151(3):713-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017
  22. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1460-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04378.x
  23. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016;387(10035):2302-11. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00741-8
  24. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation.* 2019;139(6):760-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312
  25. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J.* 2013;34:1475-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehv024
  26. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2015;170:1151-60. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.018
  27. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1401-12. doi: 10.1111/jth.12638
  28. Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, et al. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2016;102:508-17. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308887
  29. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation.* 2014;130(21):1847-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
  30. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, et al. Long-term bleeding risk prediction in "real world" patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 2017;117(10):1848-58. doi: 10.1160/TH17-07-0478

Поступила 01.03.2020

К статье *А.И. Мироновой (Старовойтовой) и соавт.* «Возобновление терапии антикоагулянтами после крупного кровотечения и рецидивы геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта и тромбоемболий (по результатам 20-летнего наблюдения)» (с. 15)



Рис. 4. Структура ГО у возобновивших и не возобновивших АКТ после перенесенного Б/КЗ кровотечения (%).



Рис. 5. Структура рецидивирующих ГО (%).

К статье *М.А. Саидовой и соавт.* «Состояние правого желудочка сердца при различной сердечно-сосудистой патологии по данным комплексной оценки с использованием современных эхокардиографических технологий и магнитно-резонансной томографии» (с. 24)

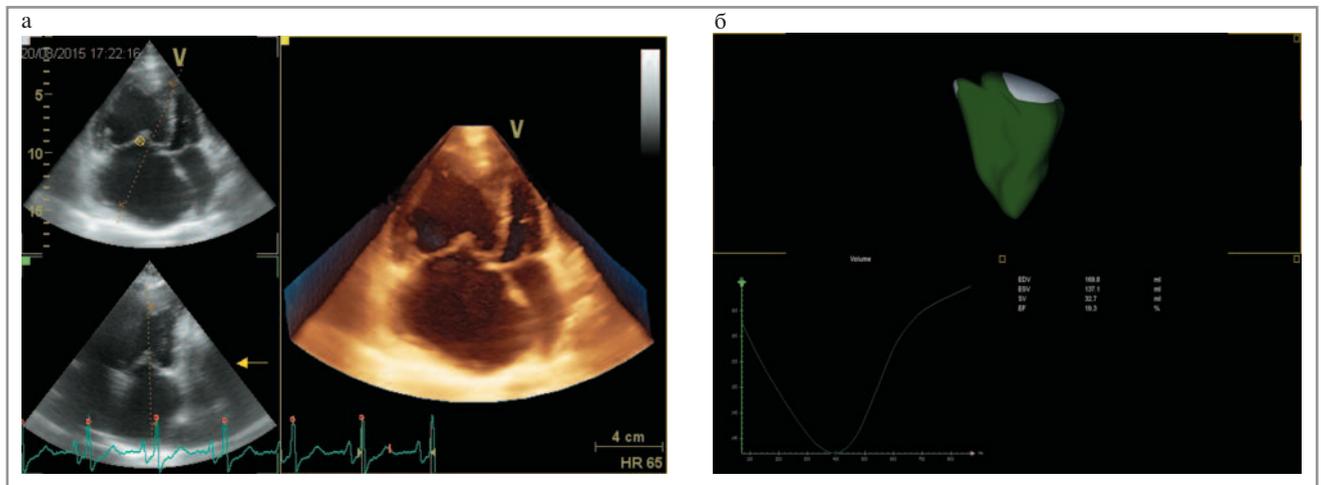


Рис. 1. Пример расчета объемов и ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ у пациентки с ИЛГ: а – апикальная 4-камерная позиция; б – трехмерная модель ПЖ.

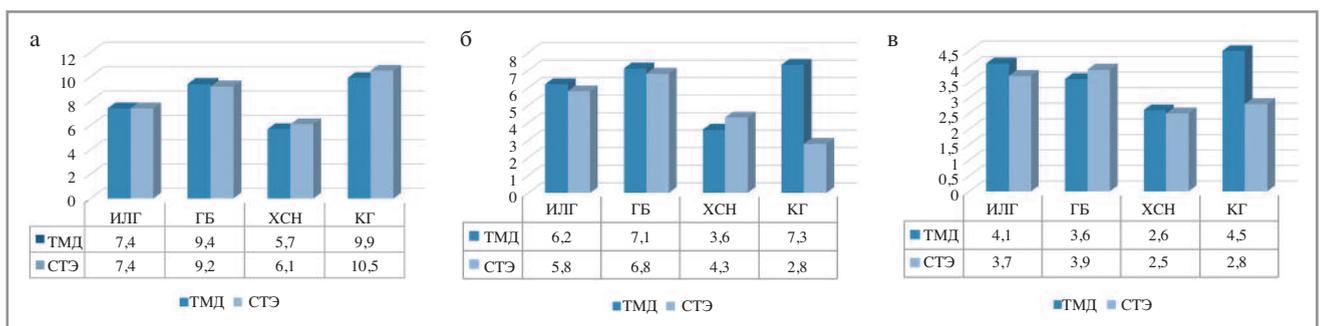


Рис. 2. Показатели региональной систолической функции ПЖ по данным ТМД и СТЭ: а – на уровне базальных сегментов; б – на уровне средних сегментов; в – на уровне апикальных сегментов.