

Кровотечения при остром коронарном синдроме: классификация, шкалы риска

Основой лечения больных острым коронарным синдромом (ОКС) является воздействие на внутрисосудистое образование тромба с помощью лекарственных средств. Применение антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов и фибринолитиков позволяет достичь прямого терапевтического эффекта за счет системной гипокоагуляции. При оптимальной фармакологической терапии больных ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) вероятность реваскуляризации и наступления смерти у больных группы высокого риска остается значительной. Также значительна вероятность реваскуляризации, наступления смерти и развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) у больных группы высокого риска при ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбST). Общее для всего спектра ОКС, наиболее распространенное внесердечное осложнение антитромботической терапии это клинически значимые геморрагические осложнения. В предыдущих публикациях мы рассмотрели предикторные шкалы, критерии тромботического риска и рекомендации по реваскуляризации миокарда. Настоящая статья посвящена рискам геморрагических осложнений у больных ОКС в дополнение к уже рассмотренным шкалам риска возникновения ишемических событий с целью оказания возможной помощи врачам в оптимизации терапии.



Б.И. Голобородько

Анализ регистра GRACE позволил выделить факторы, наиболее способствующие развитию больших кровотечений у больных ОКС: пожилой возраст, женский пол, кровотечения в анамнезе, почечная недостаточность, инвазивные процедуры (катетеризация, чрескожные коронарные вмешательства), тромболитики, блокаторы гликопротеиновых Пб/IIIa-рецепторов тромбоцитов (БГРТ), диуретики, инотропы. Наименьшая частота возникновения кровотечений была при нестабильной стенокардии (НС) – 2,3%, наибольшая – при ОКСпST (4,8%) и ОКСбST (4,7%). Частота возникновения кровотечений при применении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) составила 2,4%, а при применении комбинации нефракционированного гепарина (НФГ) и БГРТ – 8,3%.

По данным ряда исследований, частота кровотечений у пациентов с ОКС варьирует от 4 до 15%. У больных ОКС с кровотечениями летальность значительно выше, чем без кровотечений (18,6 против 5,1%). В зарубежной литературе в связи с широкой распространенностью геморрагических осложнений при лечении ОКС введен

в обиход термин «внутрибольничная, или нозокомиальная, анемия, приобретенная в период госпитального лечения». Наиболее часто встречающиеся клинически значимые кровотечения с выясненной локализацией представлены в таблице 1.

Внутричерепные геморрагии встречаются в 1-2% случаев, по разным данным, но всегда относятся к категории угрожающих жизни. Кровотечения классифицированы по степени выраженности, локализации источника, уровню снижения гемоглобина или гематокрита либо по клиническим признакам, требующим гемотрансфузии или хирургического вмешательства. Используют в основном две классификации – TIMI и GUSTO (табл. 2, 3).

Геморрагические осложнения являются независимым предиктором смерти больных ОКС. Развитие кровотечений связано с высоким уровнем смертности. Исследование TRIUMPH показало, что даже незначительное кровотечение с умеренной постгеморрагической анемией достоверно повышает риск летальности. При тяжелой постгеморрагической анемии значительно возрастает смертность больных ОКС в течение года.

По данным исследований PURSUIT и PARAGON (15 454 больных ОКС), частота тяжелых кровотечений по критериям GUSTO составляла 1,2%, а по шкале TIMI – 8,2%. После внедрения шкалы оценки тяжести кровотечения стало возможным выявление взаимосвязи кровотечения с краткосрочным и отдаленным прогнозом риска наступления смерти, развития ИМ и инсульта у больных ОКС. По данным GUSTO, общий риск смерти при развитии легкого кровотечения в течение 30 дней после ОКС увеличивается на 1,6%, умеренного – на 2,7%, а тяжелого – на 10,6%. Через полгода после ОКС при легком кровотечении увеличивается общий риск смерти на 1,4%, умеренном – на 2,1%, а при тяжелом – на 7,5%. Эти выводы подтвердились в исследованиях OASIS, OASIS-2 и CURE, в которых участвовали 34 146 пациентов. В течение первого месяца умерло в 5 раз больше больных ОКС с кровотечениями по сравнению с больными без кровотечений (12,8 против 2,5%). Диуретики, вазопрессоры, фибринолитики, БГРТ и НФГ – препараты, увеличивающие риск развития кровотечения. При проведении тромболитической терапии частота значимых кровотечений увеличивается на 3,6%, при применении БГРТ – на 6,5%, а при их совместном назначении – на 7,6%.

В исследовании OASIS выявлена связь крупных кровотечений с высоким риском повторных ишемических событий. Каждый пятый пациент, перенесший крупное кровотечение, в течение первых 30 дней либо умер, либо перенес повторный ИМ или инсульт. В контрольной группе смерть или нефатальные неблагоприятные события были отмечены только у каждого двадцатого.

Остается предметом дискуссий вопрос о необходимости назначения антикоагулянтов для лечения ОКСбST у пациентов с анемией и высоким риском кровотечения. Около половины этих пациентов получают неадекватную дозу антикоагулянтов, а во многих случаях терапия антикоагулянтами им не проводится. Предотвращение или минимизация развития кровотечения может помочь установить баланс между безопасностью и эффективностью лечения ОКС. Оценке риска развития кровотечений посвящено много работ специалистов отдельных коллективов и рабочих групп. По данным регистра ОКС CRUSADE (485 больниц США, 89 134 пациента) была разработана шкала оценки риска развития кровотечений в период госпитализации у больных ОКСбST (табл. 4).

В шкале CRUSADE с конкретным значением фактора риска кровотечения соотнесено определенное число баллов, суммирование которых дает оценку,

позволяющую стратифицировать больного к одной из категорий риска развития кровотечения. Например, согласно шкале оценки риска развития кровотечения CRUSADE наименьшая вероятность развития кровотечения при ОКСбST может быть у мужчины с ЧСС ≤ 70 и САД 121-180 мм рт. ст., не имеющего СД, признаков сердечной и почечной недостаточности, клинических данных о поражении периферических и мозговых

Таблица 4. Шкала оценки риска развития кровотечения CRUSADE

Фактор риска (предиктор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит, %	<31	9
	31-33,9	7
	34-36,9	3
	37-39,9	2
	≥ 40	0
Клиренс креатинина, мл/мин/1,7 м ² *	≤ 15	39
	>15-30	35
	>30-60	28
	>60-90	17
	>90-120	7
	>120	0
ЧСС, уд/мин	≤ 70	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
	111-120	10
Пол	≥ 121	11
	Мужской	0
Признаки застойной СН	Женский	8
	Нет	0
Предшествующее заболевание сосудов**	Да	7
	Нет	0
Наличие СД	Да	6
	Нет	0
САД, мм рт. ст.	≤ 90	10
	91-100	8
	101-120	5
	121-180	1
	181-200	3
	≥ 201	5

*Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault.

**Заболевание периферических артерий или инсульт. ЧСС – частота сердечных сокращений; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление.

Таблица 1. Клинически значимые кровотечения

Локализация	Частота развития, %
Желудочно-кишечный тракт	31,5
Место сосудистого доступа	23,8
Забрюшинные кровотечения	6,0
Мочеполовая система	4,8

Таблица 2. Классификация кровотечений по TIMI

Категория	Критерии
Большое	Внутричерепное кровоизлияние, или снижение концентрации гемоглобина ≥ 5 г/дл (50 г/л), или снижение гематокрита $\geq 15\%$
Малое	Установленные источники кровопотери: снижение концентрации гемоглобина ≥ 3 г/дл (30 г/л) или снижение гематокрита $\geq 10\%$. Неустановленные источники кровопотери: снижение концентрации гемоглобина ≥ 4 г/дл (40 г/л) или снижение гематокрита $\geq 12\%$
Минимальное	Любые клинически явные признаки кровотечения, связанные со снижением концентрации гемоглобина < 3 г/дл (30 г/л), или снижение гематокрита $< 9\%$

Таблица 3. Классификация кровотечений по GUSTO

Категория	Критерии
Тяжелое, или опасное для жизни	Внутричерепное кровоизлияние или кровотечение, которое вызывает гемодинамические расстройства и требует вмешательства
Умеренное	Кровотечение, которое требует переливания крови, но не приводит к гемодинамическим расстройствам
Легкое (мягкое)	Кровотечение, которое не отвечает критериям тяжелого или умеренного

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Таблица 5. Частота больших кровотечений в группах риска и их вероятность у пациентов с ОКС6ST во время госпитализации по шкале CRUSADE

Риск	Количество пациентов	Баллы		Кровотечения, %
		max	min	
Очень низкий	19 486	1	20	3,1
Низкий	12 545	21	30	5,5
Умеренный	11 530	31	40	8,6
Высокий	10 961	41	50	11,9
Очень высокий	15 210	51	91	19,5

Таблица 6. Риск смертельного исхода в течение года при кровотечении или ИМ в течение 30 дней после госпитализации

Признак	Отношение рисков (95% ДИ)		Количество смертельных исходов за год, n	p
Кровотечение	3,2 (2,6-3,9)	125	<0,001	<0,001
ИМ	3,0 (2,4-3,8)	88	<0,001	<0,001
Кровотечение/ время после госпитализации	Продолжительность, сут	ОР (95% ДИ)		
	0-1	3,5 (2,0-6,1)	15	<0,001
	2-7	5,1 (3,3-7,8)	29	<0,001
	8-30	2,8 (2,1-3,9)	46	<0,001
ИМ/время после госпитализации	0-1	14,1 (9,1-21,9)	26	<0,001
	2-7	6,0 (3,8-9,6)	23	<0,001
	8-30	2,1 (1,4-3,1)	27	<0,001
	30>	1,1 (0,6-2,0)	12	0,77

Таблица 7. Влияние различных типов кровотечения на смертность в течение года

Тип кровотечения по TIMI	ОР (95% ДИ)	Количество смертельных исходов за год, n	p
Большое	4,45 (3,39-5,85)	66	<0,001
Большое с гемотрансфузией	2,9 (2,08-4,05)	43	<0,001
Большое без гемотрансфузии	2,02 (1,31-3,19)	21	0,002
Гематома >5 см	1,54 (0,73-3,25)	7	0,26

Таблица 8. Шкала оценки риска кровотечения

Признак	Показатель, баллы				
	Мужской		Женский		
Пол	0		+8		
Возраст, годы	<50	50-59	60-69	70-79	>80
	0	+3	+6	+9	+12
Креатинин сыворотки, мг/дл	<1	1,0	1,2	1,4	1,6
	1,8	2,0	2,2	2,4	2,6
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	<10	10	12	14	16
	18	20	22	24	26
Анемия	нет		да		
	0		+6		
Тип ОКС	ОКСнST		ОКС6ST		НС
	+6		+2		0
Антикоагулянтная/антитромбоцитарная терапия	НФГ+БГРТ			Бивалирудин	
	0			-5	

Таблица 9. Отношение баллов и количества кровотечений в течение 30 дней

Баллы	Количество кровотечений в течение 30 дней, %
0	0,9
5	1,6
10	2,8
15	4,7
20	7,9
25	12,9
30	20,4
35	30,7
40	43,5

артерий, а наиболее подверженной гемorragиям может быть анемичная пациентка с тахикардией и низким или очень высоким САД и низкой клубочковой фильтрацией на фоне имеющегося СД, с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

Частота больших кровотечений в группах риска, соответствующих квинтилям баллов по шкале CRUSADE у пациентов с ОКС6ST, и их вероятность во время госпитализации представлены в таблице 5.

Шкала CRUSADE может использоваться для оценки риска только у пациентов с ОКС6ST. Более глубоко рассмотрели вопрос о гемorragиях при ОКС R. Mehran и соавт. из Медицинского центра Колумбийского университета, объединив базы данных двух исследований по сравнению различных режимов антикоагулянтной терапии ОКС – HORIZONS-AMI и ACUTY. Проанализировано 17 421 наблюдение пациентов с острыми ИМпST, ИМ6ST и НС. Исследователи изучили влияние 20 различных факторов на риск развития кровотечения. В итоговую шкалу оценки включили 7 основных факторов, влияющих на риск развития кровотечения: 6 независимых постоянных предикторов (женский пол, пожилой возраст, повышенный уровень креатинина и лейкоцитов в крови, анемия, ИМпST или ИМ6ST) и 1 переменный, связанный с лечением (НФГ+БГРТ или бивалирудин). Проводилась оценка риска кровотечений у пациентов с дифференцированным 30-дневным курсом лечения без хирургического вмешательства (аортокоронарного шунтирования, АКШ). Диапазон риска составил от 1 до 40% и более. Регрессионная модель независимых предикторов риска кровотечений показала более чем трехкратное увеличение смертности. Риск смертности был наиболее выраженным при невыполнении urgentной АКШ в связи с предшествующей тромболитической терапией при ИМпST. Изолированные большие гематомы и кровотечения при АКШ незначительно влияли на смертность.

Исследователи выявили связь ИМ с кровотечением в течение 30 дней после госпитализации и риском смертельного исхода в течение года (табл. 6).

Из таблицы видно, что от кровотечений в течение года умирает в 1,5 раза больше больных, чем от ИМ. Время развития кровотечений и ИМ, определяющих большинство смертельных исходов в течение года, приходится на 8-30-е сутки лечения.

Исследователи также выявили влияние различных типов кровотечения на смертность в течение года (табл. 7).

Показатель смертности больных в течение года самый высокий при большом кровотечении по

классификации TIMI. Причем как ни парадоксально, но при большом кровотечении смертность в 2 раза больше среди больных, которым проводилась гемотрансфузия.

Простая оценка риска (6 базовых и 1 переменный критерий) идентифицирует пациентов по отношению к риску кровотечений и к применению индивидуальной стратегии лечения (без АКШ). На основе полученных данных составили шкалу с балльной системой оценки (табл. 8). Баллы, рассчитанные по шкале, соответствуют риску развития кровотечения (табл. 9).

Таким образом, исследование продемонстрировало универсальную, удобную и значимую для прогноза шкалу оценки рисков кровотечения при ОКС, которая может быть использована в клинической практике для определения тактики лечения пациентов высокого риска с учетом влияния кровотечения на смертность в течение года. На основании анализа R. Mehran обещает презентовать систему калькуляции риска развития кровотечений при всем спектре ОКС по принципу шкал GRACE, TIMI и CRUSADE с возможностью использования онлайн-версии.

Согласно данным регистра CRUSADE исследований HORIZONS-AMI и ACUTY можно сделать некоторые общие выводы о влиянии кровотечений на развитие фатальных и нефатальных осложнений.

- Пациенты ОКС6ST с гипохромной анемией тяжелой степени имеют наибольшую вероятность развития ИМпST.
- У больных с ОКС6ST риск развития ИМ пропорционален степени снижения уровня гемоглобина.
- Кровотечения и ишемические события у больных ОКС происходят параллельно.
- Мочегонные препараты, вазопресоры, БГРТ и НФГ являются препаратами, увеличивающими риск развития кровотечения у больных ОКС.
- У пациентов с ОКС6ST и гипохромной анемией, которым не проводилась антитромботическая терапия в стационаре, достоверно чаще встречаются тромботические осложнения и достоверно выше частота развития гемorragических осложнений.
- Назначение низкомолекулярных гепаринов и селективных ингибиторов Ха-фактора уменьшает риск кровотечений.

Высокая частота тромботических и гемorragических осложнений у пациентов с ОКС6ST диктует необходимость обязательной стратификации для определения риска развития неблагоприятных событий в ближайшее время. Дальнейшую тактику ведения больного необходимо планировать с учетом выбора и дозировки антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов.

Шкала оценки риска гемorragических осложнений при ОКС6ST CRUSADE доступна в режиме онлайн в сети Интернет по адресу: www.crusadebleedingscore.org.

