

Возобновление антикоагулянтной терапии и риск развития прогноз-определяющих событий у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших большое кровотечение (по данным РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА-2)

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Больным с фибрилляцией предсердий высокого тромботического риска, перенесшим большое кровотечение, необходимо стремиться возобновить антикоагулянтную терапию как определяющую прогноз жизни, поскольку смерть у данной категории больных обусловлена не рецидивом фатального кровотечения, а развитием инсульта в случае отмены антикоагулянтной терапии.

Цель. Оценить влияние возобновления антикоагулянтной терапии на риск развития прогноз-определяющих событий (рецидив больших кровотечений, тромботические осложнения и смерть) у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших большие кровотечения.

Материалы и методы. На основании наблюдения в течение года за больными с фибрилляцией предсердий, перенесшими большие кровотечения, оценены частота и факторы, определяющие развитие прогноз-определяющих событий (рецидив больших кровотечений, тромботические осложнения и смерть).

Результаты. После возобновления приема антикоагулянтов частота рецидива больших кровотечений составила 21,7% за год наблюдения, при этом частота фатальных кровотечений – 2,2%. В группе больных, не возобновивших терапию, кровотечения не повторялись. В группе отказа от приема антикоагулянтов частота тромботических осложнений (ишемический инсульт и инфаркт миокарда) была достоверно выше по сравнению с больными, возобновившими терапию (22,2% против 4,4%). Частота смерти от всех причин была достоверно выше в группе больных, не возобновивших антикоагулянтную терапию, и в половине случаев обусловлена сердечно-сосудистыми причинами. Наличие более 5 баллов индекса коморбидности Charlson было предиктором развития суммы всех прогноз-определяющих событий (тромботические осложнения, большие кровотечения и смерть от всех причин).

Заключение. Возобновление антикоагулянтной терапии после развития большого кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий позволяет снизить риск тромботических осложнений и смерти ценой повышения риска рецидива нефатальных кровотечений. Особого врачебного внимания требуют полиморбидные пациенты, так как они имеют высокий риск развития всех неблагоприятных событий.

Ключевые слова: возобновление приема антикоагулянтов, большое кровотечение, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Кропачева Е.С., Землянская О.А., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Возобновление антикоагулянтной терапии и риск развития прогноз-определяющих событий у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших большое кровотечение (по данным РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА-2). Терапевтический архив. 2022;94(12):1374–1380. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201994

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and the risk of negative events in patients with atrial fibrillation (based on REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2 – REGATA)

Ekaterina S. Kropacheva[✉], Oxana A. Zemlyanskaya, Elena N. Krivosheeva, Elizaveta P. Panchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. It is necessary to strive to resume anticoagulants for patients with atrial fibrillation who have a high risk of thrombosis after the development of large bleeding. Due to the fact that death in these patients is caused not by a recurrence of fatal bleeding, but by the development of stroke in case of refusal of anticoagulant therapy.

Aim. To evaluate the effect of the resumption of anticoagulant therapy on the risk of recurrence of major bleeding, thrombosis and death in patients with atrial fibrillation who have suffered major bleeding.

Materials and methods. To evaluate the frequency of bleeding, thrombosis and death in patients with atrial fibrillation after major bleeding according to prospective follow-up data for one year.

Results. The recurrence rate of major bleeding after the resumption of therapy was 21.7% per year. The frequency of fatal bleeding was 2.2%. In the anticoagulant withdrawal group, the incidence of thrombotic complications (ischemic stroke and myocardial infarction) was significantly higher compared to patients who resumed therapy. The frequency of death from all causes was significantly higher in the group of patients who did not resume anticoagulant therapy. Half of the deaths were due to cardiovascular causes. The presence of more than 5 points of the Charlson Comorbidity Index was a predictor of the development of the sum of all adverse events.

Conclusion. The resumption of anticoagulant therapy after the development of major bleeding in patients with atrial fibrillation reduces the risk of thrombosis and death at a cost, while increasing the risk of recurrence of non-fatal bleeding.

Keywords: resumption of anticoagulants, major bleeding, atrial fibrillation

For citation: Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Krivosheeva EN, Panchenko EP. Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and the risk of negative events in patients with atrial fibrillation (based on REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2 – REGATA). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1374–1380. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201994

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кропачева Екатерина Станиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. Тел.: +7(916)676-06-95; e-mail: KateKrab@list.ru; ORCID: 0000-0002-3092-8593

[✉]Ekaterina S. Kropacheva. E-mail: KateKrab@list.ru; ORCID: 0000-0002-3092-8593

Введение

Будучи самым распространенным нарушением ритма сердца, фибрилляция предсердий (ФП) связана с повышением риска инсульта и системных эмболий [1, 2]. Назначение пероральных антикоагулянтов позволяет успешно предотвращать развитие тромбоэмболических осложнений, при этом врачу, назначающему антикоагулянты, приходится сталкиваться с развитием больших кровотечений у 2–4% больных в год [3–6]. Риски инсульта и кровотечения у больного с ФП взаимосвязаны, и в большинстве случаев развитие больших кровотечений происходит у больных, имеющих высокий риск тромбоэмболических осложнений. В соответствии с современными представлениями у больного высокого тромботического риска, перенесшего большое кровотечение, необходимо стремиться возобновить прием антикоагулянтов, корректируя модифицируемые факторы риска и выбирая оптимальный препарат. Основываясь на данных метаанализов, в настоящее время определено, что смерть больных данной категории обусловлена не рецидивом фатального кровотечения, а именно развитием инсульта в случае отказа от антикоагулянтов [7, 8]. При этом на практике наибольшее опасение у врачей вызывает именно риск повторного кровотечения. Поэтому возобновление антикоагулянтной терапии (АКТ) – решение сложное, требующее, с одной стороны, настойчивости врача, с другой – мультидисциплинарного подхода, в связи с чем наблюдения в рамках регистров за судьбой больных, переживших большое кровотечение, представляет практический интерес.

Цель исследования – оценка частоты рецидива больших кровотечений, тромбоэмболических осложнений и смерти в течение года у больных с ФП, переживших развитие большого кровотечения на фоне приема перорального антикоагулянта.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой фрагмент одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА (РЕГИстр длительной Антитромботической Терапии, NCT043447187), проводимого на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Протокол регистра одобрен локальным этическим комитетом. Набор пациентов с ФП, имеющих показания к АКТ, осуществлялся в период с 1998 по 2017 г. Критерием включения являлось наличие хотя бы одного из факторов риска тромбоэмболических осложнений у больного старше 18 лет с ФП, что служило основанием для назначения перорального антикоагулянта (антагониста витамина К или одного из прямых оральных антикоагулянтов – ПОАК). Всем пациентам на момент включения в исследование назначалась терапия в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями. Наблюдение за больным, получающим антагонисты витамина К, представляло собой ежемесячные визиты в отдел клинических проблем атеротромбоза для осмотра кардиологом и контроля международного нормализованного отношения. Визиты больных, получавших один из ПОАК, осуществлялись 1 раз в 6 мес, телефонные контакты – каждые 3 мес.

В соответствии с поставленной целью «отправной точкой» послужило развитие у больного с ФП, получающего пероральный антикоагулянт и включенного в регистр РЕГАТА, большого кровотечения, согласно критериям исследования GARFIELD AF [9], сопровождающегося хотя бы одним из нижеперечисленного: снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл, или потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз крови, или имеющего клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное). В течение года наблюдения после развития кровотечения фиксировались **прогноз-определяющие негативные события: тромботические осложнения** (ишемический инсульт/системные эмболии, острый коронарный синдром), **большие кровотечения** по критериям регистра GARFIELD [9] и **смерть от любых причин**.

Для всех больных помимо риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED был рассчитан индекс коморбидности Charlson в соответствии с оригинальным источником [10].

Исходная клиническая характеристика больных

Всего в регистр включены 510 больных с ФП высокого тромботического риска (307 мужчин, медиана возраста 67 лет), получающих пероральные антикоагулянты. Подробно когорта больных описана нами ранее [11–13]. За время наблюдения зарегистрировано 66 больших кровотечений, одно из которых было фатальным (геморрагический инсульт). Настоящий фрагмент включает результаты годового проспективного наблюдения за 65 больными, перенесшими нефатальные большие кровотечения. Их краткая клиническая характеристика представлена в **табл. 1**.

Статистика

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

Частота неблагоприятных событий представлена в процентах. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР). 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 prognostической значимости показателей использовали модель логистической регрессии. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

Результаты

1. Возобновление АКТ у больных, перенесших большое кровотечение, и судьба больных в течение года наблюдения

Из 65 больных, перенесших большое кровотечение, возобновили прием антикоагулянтов 46 (70,8%) пациентов.

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ФП, перенесших нефатальные большие кровотечения на фоне терапии пероральными антикоагулянтами (n=65)**Table 1.** Clinical characteristics of patients with atrial fibrillation who suffered nonfatal major bleeding during oral anticoagulant therapy (n=65)

Показатель	n (%) или Me [ИКР 25%; 75%]
Возраст, лет	69 [65; 74]
Мужчины, n (%)	36 (55,4)
Медиана длительности АКТ до развития первого большого кровотечения, дни	518 [31,3; 1857]
Локализация большого кровотечения, n (%):	
желудочно-кишечное	32 (49,2)
внутричерепное	3 (4,6)
макрогематурия	16 (24,6)
иная локализация	14 (21,5)
Ишемический инсульт/системная эмболия/ТИА в анамнезе, n (%)	15 (23,1)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	21 (32,3)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	23 (35,4)
Артериальная гипертония, n (%)	55 (84,6)
Сахарный диабет, n (%)	17 (26,2)
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 [3; 5]
Балл по шкале HAS-BLED	3 [2; 4]
Балл индекса коморбидности Charlson	5 [3; 6]
Принимаемый антикоагулянт на момент кровотечения:	
варфарин, n (%)	52 (80)
один из ПОАК, n (%)	13 (20)
Монотерапия антикоагулянтом в момент развития кровотечения, n (%)	43 (66,1)
Сочетание антикоагулянта с одним или двумя антикоагулянтами в момент развития кровотечения, n (%):	
двойная терапия, n (%)	10 (15,4)
тройная терапия, n (%)	12 (18,5)

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

При этом больше чем в 1/2 случаев (у 30 пациентов) был возобновлен прием того же антикоагулянта. С появлением на российском фармацевтическом рынке ПОАК стала возможна смена на них варфарина, осуществленная после большого кровотечения у 13 больных. В 1 случае был заменен один ПОАК на другой, а у 2 больных, у которых развитие большого кровотечения было связано со сменой варфарина на ПОАК, после кровотечения возобновлен прием варфарина.

Медиана времени от развития кровотечения до возобновления терапии составила 7 [3; 14] дней. Зависимости принятия решения о возобновлении АКТ от локализации кровотечения не отмечено.

В течение дальнейшего годового наблюдения за больными зарегистрировано 6 тромботических событий (4 ишемических инсульта и 2 инфаркта миокарда) и 10 повторных

Таблица 2. Частота больших кровотечений, тромботических осложнений и смерти у больных после перенесенного большого кровотечения**Table 2.** The frequency of major bleeding, thrombotic complications and death in patients after major bleeding

Прогноз-определяющее событие, n (%)	Антикоагулянты возобновлены, n=46	Антикоагулянты не возобновлены, n=19	p
Рецидив большого кровотечения	10 (21,7)	0	0,0275
в т.ч. фатальное кровотечение	1 (2,2)	0	
Тромботические осложнения, всего:	2 (4,4)	4 (22,2)	0,0068
ишемический инсульт	1 (2,2)	3 (15,8)	0,0715
инфаркт миокарда	1 (2,2)	1 (5,3)	0,5024
Сердечно-сосудистая смерть	0	4 (21,1)	0,0221
Не сердечно-сосудистая смерть	2 (4,4)	1 (5,3)	1,0000
Смерть от всех причин	3 (6,5)	5 (26,3)	0,0410

больших кровотечений. Всего за год умерли 8 пациентов: в 4 случаях смерть была связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2 ишемических инсульта и 1 из инфарктов были фатальными, 1 смерть наступила от прогрессирования сердечной недостаточности), 1 случай фатального кровотечения и 3 случая смерти, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами (онкологическое заболевание, инфекция). Частота прогноз-определяющих событий, составивших конечную точку, представлена в табл. 2.

2. Влияние возобновления АКТ на риск рецидива больших кровотечений

Частота рецидивирования кровотечений у больных, возобновивших прием антикоагулянтов, составила 21,7% за год наблюдения. Фатальным было 1 кровотечение. В 8 из 10 случаев рецидив был той же локализации, что и первое событие. Среди пациентов, не возобновивших прием АКТ, кровотечения не рецидивировали ни в одном случае.

Построение кривых Каплана–Мейера подтвердило данные однофакторного анализа о достоверной ассоциации возобновления терапии с рецидивом кровотечения. Как продемонстрировано на рис. 1, а, доля больных, переживших период наблюдения без развития больших кровотечений, была достоверно ниже среди больных, возобновивших прием антикоагулянтов (0,78 против 1,0; критерий log-rank 0,0424).

Отдельно проанализирована группа из 16 больных со сменой антикоагулянта. В нее вошли 13 пациентов, которым варфарин был заменен на ПОАК, 1 больной, у которого один ПОАК был заменен на другой, и у 2 больных, наоборот, в связи с кровотечением на фоне ПОАК была возобновлена терапия варфарином. Построение кривых

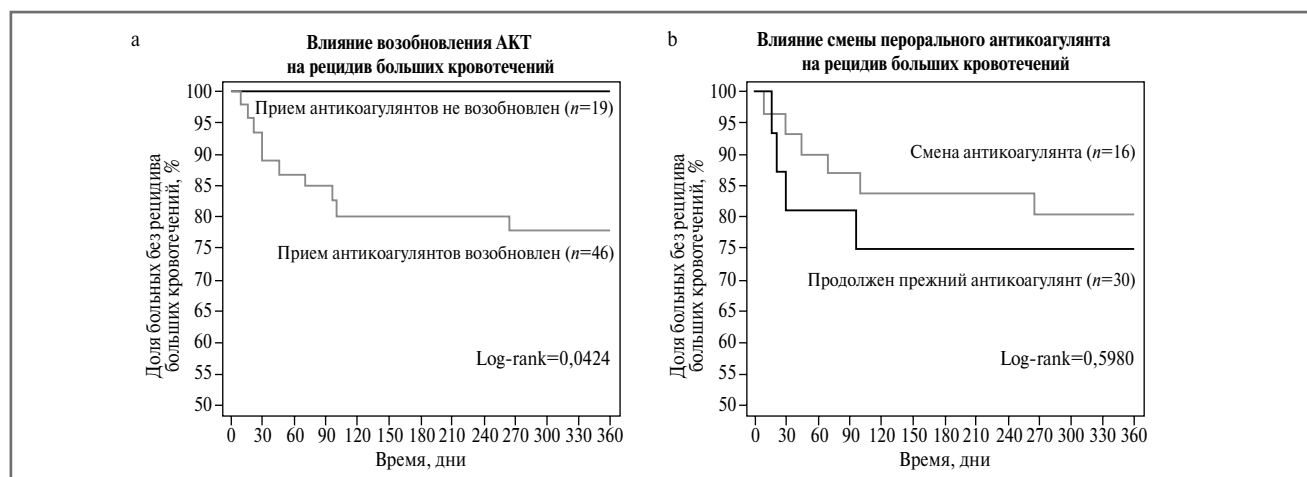


Рис. 1. Доля больных, переживших период наблюдения без рецидива больших кровотечений, возобновивших и не возобновивших АКТ (а) в зависимости от смены антикоагулянта (б).

Fig. 1. The proportion of patients who survived the follow-up period without recurrence of major bleeding in the groups who resumed and did not resume anticoagulant therapy (a) and depending on the change of anticoagulant (b).

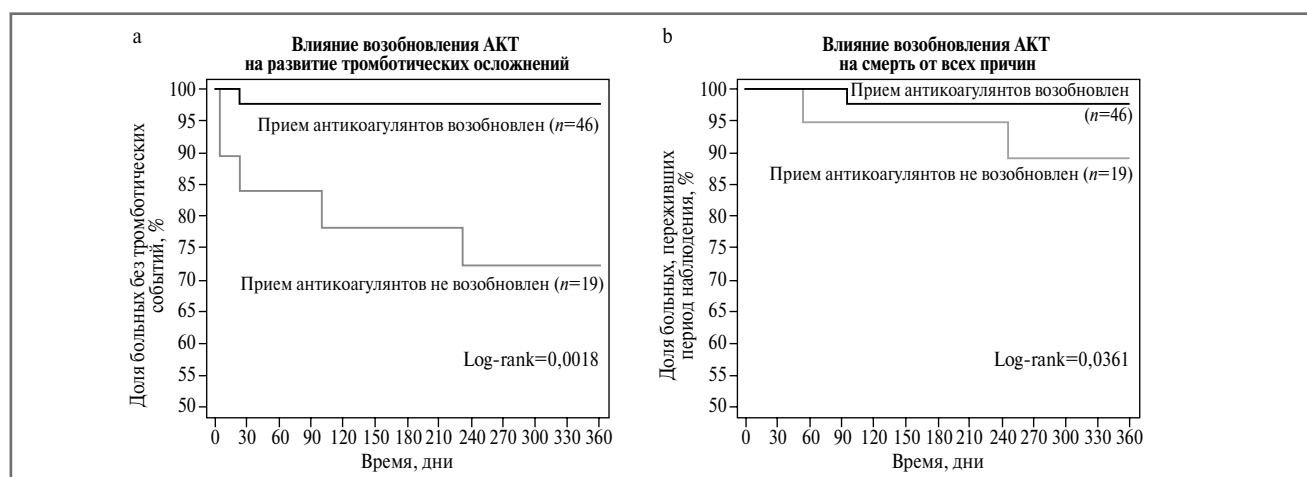


Рис. 2. Доля больных, переживших период наблюдения без развития тромботического события (а) и смерти от всех причин (б), возобновивших и не возобновивших АКТ (кривые Каплана–Мейера).

Fig. 2. The proportion of patients who survived the observation period without the development of a thrombotic event (a) and death from all causes (b) in the groups who resumed and did not resume anticoagulant therapy (Kaplan–Meyer curves).

Каплана–Мейера показало, что достоверного влияния на повышение безопасности лечения смена антикоагулянта не оказала (рис. 1, б).

3. Влияние возобновления АКТ на риск тромботических событий и смерти

Частота тромботических событий у больных, не возобновивших прием антикоагулянтов, составила 22,2% за год наблюдения. Из 4 тромботических осложнений (3 ишемических инсульта и 1 инфаркт) 3 события были фатальными. Медиана времени до развития тромботического события после большого кровотечения составила 24 [10,5; 81] дня. Построение кривых Каплана–Мейера (рис. 2, а) показало, что доля пациентов, переживших период наблюдения без развития тромботических событий, достоверно ниже в группе отказа от АКТ по сравнению с теми, у кого терапия была возобновлена (0,72 против 0,91; критерий log-rank 0,0018).

Анализ причин смерти 8 пациентов показал, что развитие фатального кровотечения отмечалось лишь в 1 случае, а в 1/2 случаев смерть была связана с сердечно-сосудистыми причинами у больных, не возобновивших АКТ.

Построение кривых Каплана–Мейера (рис. 2, б) показало, что доля больных, переживших период наблюдения, учитывая смерть от всех причин, была достоверно выше в группе больных, возобновивших АКТ, по сравнению с теми, кто не продолжил терапию (0,93 против 0,72; критерий log-rank 0,0361).

4. Определение клинических фактов, ассоциированных с развитием всех прогноз-определяющих событий

С целью определения клинических факторов, ассоциированных с развитием суммы всех неблагоприятных событий (сумма всех конечных точек), проанализированы исходные клинические факторы. По данным множественной регрессии, единственным предиктором развития суммы всех прогноз-определяющих событий, объединившей тромботические, геморрагические осложнения и смерть от всех причин, оказалось количество баллов индекса коморбидности Charlson >5 ($t=3,1222$; $p=0,0027$). Построение кривых Каплана–Мейера (рис. 3) показало, что доля больных, переживших период наблюдения без развития неблагоприятных событий, была достоверно ниже среди

пациентов, имевших более 5 баллов индекса коморбидности Charlson, по сравнению с группой имевших ≤ 5 баллов (0,84 против 0,58; критерий log-rank 0,0182).

Обсуждение

С момента публикации результатов метаанализа 2015 г. стали доступны систематизированные данные, подтверждающие, что возобновление АКТ после большого кровотечения положительно сказывается на судьбе пациента с ФП [7]. При достоверном повышении риска рецидива кровотечения оказалось, что смерть этих больных связана не с фатальным кровотечением, а с развитием фатальных тромбозомболических осложнений. Метаанализ 2020 г., включивший помимо сведений о терапии антагонистами витамина К данные о возобновлении ПОАК, целиком воспроизвел полученные ранее данные [8]. Тем не менее решиться на возобновление терапии в условиях рутинной практики подчас сложно. В этой связи наше небольшое когортное исследование представляет интерес, демонстрируя возможность подобного решения на практике.

Важно понимать, что риск повторного кровотечения не нивелируется в случае отказа от АКТ, так, обсервационные исследования свидетельствуют о риске рецидива кровотечений с частотой 3–5% в течение 90 дней после желудочно-кишечного кровотечения у этой категории больных [14]. В нашем исследовании у больных, которым не возобновили АКТ, рецидивов кровотечений не было, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки. Среди же пациентов, продолживших прием антикоагулянтов, каждый 5-й перенес повторное большое кровотечение. Понимая крайнюю важность возобновления приема антикоагулянтов, важно понимать, что мерами профилактики рецидива являются поиск и устранение источника кровотечения и коррекция модифицируемых факторов риска. Возможность смены варфарина на ПОАК положительно сказывается на доле пациентов, которым удается возобновить терапию. Тем не менее наше исследование показывает, что в подавляющем большинстве случаев рецидив кровотечения был той же локализации, что и первое кровотечение, что подтверждает необходимость осторожности в отношении рецидива кровотечения из установленного ранее источника.

Наше исследование демонстрирует, что доля пациентов, переживших период наблюдения без развития тромботических событий, была достоверно ниже среди больных, отказавшихся от антикоагулянтов, по сравнению с теми, у кого терапия была возобновлена. Несмотря на малочисленность нашего исследования, оно полностью воспроизводит крупные когортные исследования, демонстрирующие, что больные с ФП, которым не удалось возобновить прием антикоагулянтов, умирают не от фатального кровотечения, а от сердечно-сосудистых причин. В нашей работе среди 8 летальных случаев только один был связан с развитием фатального рецидивирующего кровотечения.

Оптимальные сроки возобновления АКТ после серьезного кровотечения, по мнению большинства экспертов, – в течение первых 2 нед после кровотечения. Данные сроки установлены исходя из того, что большинство тромбозомболических осложнений происходит по истечении 2 нед после прекращения приема антикоагулянтов. Так, в исследовании А. Мажеед и соавт. [15], в котором в качестве оптимального времени возобновления обозначен период между 3 и 6-й неделями после кровотечения, летальность составила 42%. Основываясь на этих исследованиях, большинство экспертов сходятся во мнении, что оптимальным является возобновление АКТ в течение 7 дней после

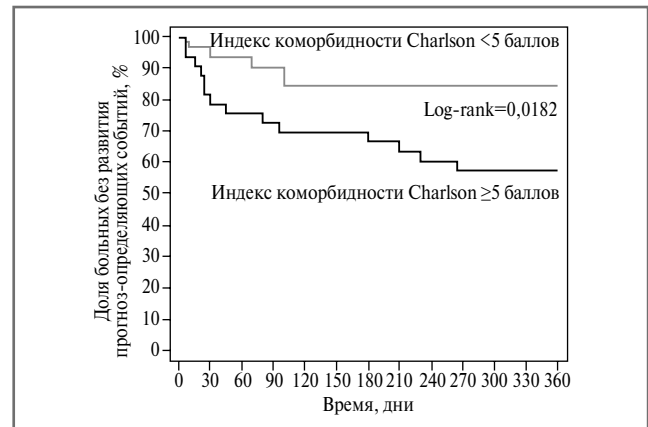


Рис. 3. Доля больных, переживших период наблюдения без развития суммы всех прогноз-определяющих событий (большие кровотечения, тромботические осложнения и смерть от любой причины), в зависимости от индекса коморбидности Charlson (кривые Каплана–Мейера).

Fig. 3. The proportion of patients who survived the follow-up period without the development of the sum of all prognostic events (major bleeding, thrombotic complications and death from any cause), depending on the Charlson comorbidity index (Kaplan–Meyer curves).

кровотечения [1, 2, 16, 17]. В нашем исследовании медиана длительности отмены антикоагулянтов до развития тромботического осложнения составила 24 дня, при этом среди пациентов, возобновивших прием антикоагулянтов, медиана времени до начала терапии составила 7 сут.

ФП представляет собой полиморбидное заболевание, что делает актуальной оценку бремени сопутствующей патологии, в первую очередь как определяющей фармакокинетику антикоагулянтов и потенциальных источников кровотечений. Очевиден факт, что риск тромботических событий и смерти будет прямо пропорционален степени коморбидности, это для больных с ФП иллюстрирует исследование [18–21]. Однако обратной стороной соматической отягощенности является приверженность терапии как среди пациентов, так и среди врачей. Так, наше прошлое исследование показало прогностическое значение индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения адекватной антикоагуляции при терапии варфарином [22]. А в исследовании [18] показано, что исходное назначение и отмена АКТ обратно пропорциональны индексу коморбидности, иллюстрируя, что врачи чаще откажутся от применения антикоагулянтов у более тяжелых больных, необоснованно считая риск кровотечений выше риска инсульта у этих больных. Драматичность такого подхода демонстрирует наше небольшое исследование. При анализе судьбы пациентов в течение года после большого кровотечения показано, что частота суммы всех неблагоприятных событий достоверно выше среди пациентов, имевших более 5 баллов индекса коморбидности Charlson. Настоящие рекомендации [1, 2] предписывают четкий регламент контроля за пациентами с ФП, уделяя особое внимание пожилым пациентам, а также при проявлении старческой астении. Практически важно помнить, что, несмотря на ассоциацию бремени коморбидности с возрастом, необходимо оценивать соматическую отягощенность у всех пациентов с ФП с целью максимальной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска, в том числе при принятии решения о возобновлении приема антикоагулянтов

после кровотечения с созданием персонифицированного регламента наблюдения.

Ограничения исследования

Основное ограничение – немногочисленность выборки больных, перенесших большое кровотечение, в основу которой легли данные одноцентрового регистра пациентов с ФП высокого тромбоземболического и геморрагического риска, за которыми осуществляется тщательное наблюдение, включающее коррекцию не только АКТ, но и всех других факторов риска.

Заключение

У больных с ФП, перенесших большие кровотечения, возобновить АКТ удалось в 70,8% случаев. Частота рецидивирования больших кровотечений у больных, возобновивших прием антикоагулянтов, составила 21,7% за год наблюдения, при этом частота фатальных кровотечений – 2,2%. Частота тромботических осложнений (ишемический инсульт и инфаркт миокарда) в течение года наблюдения в группе больных, не возобновивших прием антикоагулянтов, была достоверно выше и составила 22,2% по сравнению с 4,4% среди больных, возобновивших терапию. Частота смерти от всех причин была достоверно выше в группе больных, не возобновивших АКТ, и составила 26,3% против 6,5% среди возобновивших терапию. В 1/2 случаев смерть была связана с сердечно-сосудистыми причинами у больных, не возобновивших АКТ. Фактором, достоверно влияющим на развитие суммы всех прогноз-определяющих событий (тромботические осложнения, большие кровотечения и смерть от всех причин), оказалась высокая степень коморбидности, определенная как наличие более 5 баллов индекса коморбидности Charlson.

Возобновление АКТ после развития большого кровотечения у больных с ФП определяет прогноз жизни. Отказ от антикоагулянтов достоверно повышает риск смерти за счет увеличения риска тромботических событий. Все больные, которым возобновляется прием антикоагулянтов после большого кровотечения, требуют активного внимания врача, а в особенной зоне риска находятся полиморбидные пациенты, для которых повышен риск всех неблагоприятных событий.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АКТ – антикоагулянтная терапия
ИКР – интерквартальный размах

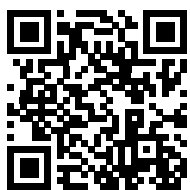
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ФП – фибрилляция предсердий

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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;00:1-125. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):190-260 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190-260 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
- Wieloch M, Sjalander 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
- 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
- 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
- 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. *Internal and Emergency Medicine*. 2018;13(7):1051-8. DOI:10.1007/s11739-018-1877-z
- Chai-Adisaksotha C, Hillis C, Monreal M, et al. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;114(4):819-25. DOI:10.1160/TH15-01-0063
- Tapaskar N, Ham SA, Micic D, Sengupta N. Restarting warfarin vs direct oral anticoagulants after major gastrointestinal bleeding and associated outcomes in atrial fibrillation: a cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. DOI:10.1007/s10620-020-06248-9
- 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). *Am Heart J*. 2012;163(1). DOI:10.1016/j.ahj.2011.09.011
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- Кропачева Е.С., Староверова А.И., Землянская О.А., и др. Предикторы развития геморрагических осложнений у больных с 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)].
- 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;1:145-62 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP, et al. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2017;1:145-162 (in Russian)]. DOI:10.21518/2307-1109-2017-1-28-32
13. Кривошеева Е.Н., Крощаева Е.С., Панченко Е.П., Самко А.Н. Тромботические и геморрагические осложнения у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):38-46 [Krivoshcheeva EN, Kropacheva ES, Panchenko EP, Samko AN. Thrombotic and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):38-46 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000297
14. Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2383-93. DOI:10.1111/jth.15466
15. Majeed A, Wallvik N, Eriksson J, et al. Optimal timing of vitamin K antagonist resumption after upper gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost*. 2017;117:491-9. DOI:10.1160/TH16-07-0498
16. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;3(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065
17. 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
18. Proietti M, Marzona I, Vannini T, et al. Long-Term Relationship Between Atrial Fibrillation, Multimorbidity and Oral Anticoagulant Drug Use. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(12):2427-36. DOI:10.1016/j.mayocp.2019.06.012
19. Currie CJ, McEwan P, Emmas C, et al. Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: an evaluation of stability and early factors that predict longer-term stability on warfarin in a large UK population. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):1905-13. DOI:10.1185/030079905X75050
20. Williams BA, Evans MA, Honushefsky AM, Berger PB. Clinical prediction model for time in therapeutic range while on warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006669. DOI:10.1161/JAHA.117.006669
21. Nicolau AM, Corbalan R, Nicolau JC, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(3):167-75. DOI:10.1093/ehjcvp/ptz061
22. Крощаева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Прогностическая значимость индекса SAME-TT2R2 и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевого уровня антикоагуляции и риска развития тромботических событий у больных, получающих терапию варфарином (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Кардиологический вестник*. 2019;14(1):23-32 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. Prognostic value of the SAME-TT2R2 index and Charlson Comorbidity Index for the non-target anticoagulation and risk of thrombotic events in warfarin-treated patients (results of 10-years prospective study). *Kardiologicheskii vestnik*. 2019;14(1):23-32 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20191401123

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2022



OMNIDOCTOR.RU