

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ HAS-BLED ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*О. В. Шаталова, А. С. Маслаков*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ,  
клинической аллергологии ФУВ*

В проспективном исследовании в стратах высокого риска геморрагических осложнений (HAS-BLED  $\geq 3$  баллов) выявлены тенденции большей частоты развития больших и клинически значимых небольших кровотечений у пациентов, получавших варфарин. В стратах низкого риска (HAS-BLED  $< 2$  баллов) отмечена тенденция к увеличению частоты клинически значимых небольших кровотечений при приеме варфарина.

*Ключевые слова:* HAS-BLED, ривароксабан, варфарин, тромбоз глубоких вен, геморрагические осложнения.

## APPLICATION OF A HAS-BLED SCORING SYSTEM TO ASSESS THE RISK OF HEMORRHAGIC COMPLICATIONS OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE LOWER EXTREMITIES

*O. V. Shatalova, A. S. Maslakov*

*Volgograd State Medical University,  
Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy  
with a course of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology,*

A prospective study of high bleeding risk patients (HAS-BLED  $\geq 3$  points) showed that patients who received warfarin were more likely to develop major and clinically relevant non-major bleeding events. The study of low bleeding risk patients (HAS-BLED  $< 2$  points) showed that patients who received warfarin were more likely to develop clinically relevant non-major bleeding events.

*Key words:* HAS-BLED, rivaroxaban, warfarin, deep vein thrombosis, hemorrhagic complications.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) является одним из проявлений венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и представляет собой важнейшую клиническую и медико-социальную проблему, затрагивающую врачей разных специальностей [3].

Основой консервативного лечения ТГВ является назначение антикоагулянтной терапии, которая позволяет уменьшить частоту рецидивов тромбоза, но увеличивает риск геморрагических осложнений [3—5]. В настоящее время из антикоагулянтных препаратов для лечения ТГВ доступны антагонисты витамина К (АВК) — варфарин, новые пероральные антикоагулянты (НОАК) — прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы Ха фактора свертывания (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) [1, 2].

С целью повышения безопасности антикоагулянтной терапии и определения оптимального соотношения риск/польза назначения антикоагулянтных препаратов в конкретной клинической ситуации используют прогностические шкалы для оценки риска развития геморрагических осложнений [7].

На данный момент доступны несколько шкал для оценки риска развития геморрагических осложнений, однако наибольшую предсказательную ценность и вы-

сокую чувствительность у пациентов с ВТЭО (в том числе и ТГВ) показала шкала HAS-BLED [8].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить частоту развития кровотечений при назначении стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) и ривароксабана у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в зависимости от риска развития кровотечений, рассчитанного по шкале HAS-BLED.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено простое открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах. Длительность исследования составила 24 недели.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с окклюзионным ТГВ нижних конечностей, подтвержденным результатами компрессионного дуплексного ангиосканирования, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы методом конвертов на основе блочной рандомизации и генератора случайных чисел на две группы: группу I — ривароксабана и группу II — стандартной терапии.

В дальнейшем пациенты в каждой группе были стратифицированы по риску развития геморрагических осложнений с использованием шкалы HAS-BLED. Пациенты, набравшие 1—2 балла по шкале HAS-BLED, попадали в страту низкого риска развития кровотечений, при сумме баллов 3 и больше — в страту высокого риска кровотечений.

Всем пациентам проводился комплекс лабораторных методов исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, скорость клубочковой фильтрации по Кокрофту-Голту, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), общий билирубин). Из инструментальных методов обследования выполнены электрокардиография и компрессионное дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ StatsDirect Statistical Software. Количественные переменные характеризовались средним значением (M), стандартным отклонением (SD), медианой (Me) и интерквартильным размахом (IQR): 25-й и 75-й процентиля. Межгрупповое сравнение количественных признаков выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных признаков — с помощью расчета относительного риска (ОР) с определением 95 % доверительного интервала (95 %). Пороговая величина значимости различий в двусторонних тестах была принята за 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 62 пациента в соответствии с критериями включения/невключения.

При проведении рандомизации с последующей стратификацией были сформированы следующие страты пациентов:

- в группе пациентов, получавших ривароксабан ( $n = 32$ ):
  - страта 1 — высокого риска кровотечений ( $n = 15$ );
  - страта 2 — низкого риска кровотечений ( $n = 17$ ).
- в группе стандартной терапии ( $n = 30$ ):
  - страта 3 — высокого риска кровотечений ( $n = 15$ );
  - страта 4 — низкого риска кровотечений ( $n = 15$ ).

Пациенты, включенные в группы ривароксабана и стандартной терапии, были сопоставимы между собой по половозрастной структуре, основным антропометрическим и демографическим характеристикам.

Средние значения суммы баллов по шкале HAS-BLED были наибольшими в стратах высокого риска кровотечений (первая и третья), которые статистически значимо отличались от результатов в стратах низкого риска: страта 1 —  $3,96 \pm 0,83$  vs страта 2 —  $1,75 \pm 0,47$  ( $p = 0,036$ ); страта 3 —  $4,02 \pm 0,71$  vs страта 4 —  $2,01 \pm 0,35$  ( $p = 0,029$ ).

Прогностическая значимость шкалы HAS-BLED определяется вкладом каждого из параметров в суммарный риск развития кровотечений [7, 8].

Влияние уровня артериального давления на риск геморрагических осложнений было показано рядом зарубежных авторов [4]. В данном исследовании число пациентов с артериальной гипертензией составило 93 % и 80 % в стратах высокого риска (страты 1 и 3) и 70 % и 73 % в стратах низкого риска (страты 2 и 4). Наличие артериальной гипертензии является дополнительным фактором риска кровотечений, который имеет большое значение в рутинной клинической практике. В связи с этим у пациентов с ТГВ, получающих терапию антикоагулянтами, необходим более тщательный и жесткий контроль целевых значений АД.

Среди пациентов, включенных в исследование, паренхиматозные заболевания печени (в основном неалкогольная жировая болезнь печени) встречались у 20 % и 27 % в стратах 1 и 3 соответственно, в стратах низкого риска (2 и 4) данная патология регистрировалась у 7 % и 14 % пациентов соответственно. При лабораторном мониторинге печеночных трансаминаз и общего билирубина достоверных различий между стратами выявлено не было.

Наличие в анамнезе патологии почек было зарегистрировано у пациентов высокого риска (страты 1 и 3) в 27 % и 33 % случаев, в стратах низкого риска (страты 2 и 4) — в 12 % и 13 % случаев. Среди показателей фильтрационной способности почек было определено статистически значимое повышение концентрации креатинина и снижение СКФ у пациентов высокого риска, получавших терапию ривароксабаном и варфарином (страты 1 и 3).

При определении протромбинового времени отмечалось дозозависимое увеличение протромбинового времени во всех стратах, что говорит о достижении гипокоагуляции на фоне терапии антикоагулянтами (как варфарина, так и ривароксабана).

Медиана протромбинового времени составила в страте 1 20,3 с (13; 25,3), в страте 2 — 18,8 с (10,8; 23,4), в страте 3 — 21,5 с (15,2; 28,6) и в страте 4 — 21 с (14,7; 25,8). Таким образом, максимальное удлинение протромбинового времени было характерно для пациентов, получавших варфарин (страты 3 и 4).

Терапия ривароксабаном характеризуется стабильным гипокоагуляционным действием, что находит свое подтверждение при контроле протромбинового времени. По данным исследований, прием ривароксабана характеризуется удлинением протромбинового времени, в среднем, до 17 с, с максимальным увеличением до 30—32 с [6].

Контроль терапии варфарином в стратах 3 и 4 осуществлялся с помощью мониторинга значений МНО. Несмотря на то, что титрация дозы варфарина осуществлялась в 78 % и 62 % случаях в стратах 3 и 4 соответственно, время нахождения МНО в «терапевтическом окне» (TTR) составило 52 % и 55 %. Столь низкое значение TTR можно объяснить особенностями механизма действия варфарина, непредсказуемостью фармакокинетического и фармакодинамического ответа,

наличием большого числа межлекарственных взаимодействий.

В течение всего периода наблюдения за пациентами геморрагические осложнения развились у 17,7 % пациентов ( $n = 11$ ). Большие кровотечения развились у 3 пациентов (4,8 %), клинически значимые небольшие кровотечения — у 8 пациентов (12,9 %) (табл.).

В группе ривароксабана суммарное количество кровотечений (больших и клинически значимых небольших) составило 6 % ( $n = 2$ ), в группе варфарина — 30 % ( $n = 9$ ), относительный риск 0,21 (95 % ДИ 0,05—0,89;  $p = 0,034$ ).

Таким образом, у пациентов, получавших ривароксабан, количество геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) было статистически значимо меньше, чем в группе варфарина, что связано с его фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, обеспечивающими улучшенный профиль безопасности.

Среди пациентов высокого риска геморрагических осложнений была выявлена тенденция большей частоты развития больших кровотечений на фоне приема варфарина, в сравнении с ривароксабаном: в страте 1 эпизоды больших кровотечений зарегистрированы не были, в страте 3 антикоагулянтная терапия осложнилась развитием больших кровотечений у 20 % пациентов (0 (0 %) vs 3 (20 %); ОР 0,14; 95 % ДИ 0,008—2,55;  $p = 0,19$ ).

Клинически значимые небольшие кровотечения среди пациентов высокого риска характеризовались сопоставимой частотой развития как у пациентов, получавших ривароксабан (страта 1), так и варфарин (стра-

та 3): 2 (13 %) vs 3 (20 %); ОР 0,67; 95 % ДИ 0,13—3,44;  $p = 0,63$ .

В итоге, среди пациентов высокого риска эпизоды геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) характеризовались тенденцией к более частому развитию у пациентов, получавших для длительной терапии варфарин (2 (13 %) vs 6 (40 %); ОР 0,33; 95 % ДИ 0,08—1,39;  $p = 0,13$ ).

У пациентов с низким риском развития кровотечений эпизоды больших кровотечений зарегистрированы не были (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,02—42,26;  $p = 0,95$ ). Частота встречаемости небольших клинически значимых кровотечений характеризовалась тенденцией к увеличению их числа в страте варфарина (страта 4): в страте 2 клинически значимые небольшие кровотечения выявлены не были, в страте 4 их число составило 3 (20 %) (ОР 0,13; 95 % ДИ 0,007—2,28;  $p = 0,16$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало зависимость между геморрагическими осложнениями при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ТГВ и прогнозе их развития с использованием специально разработанной шкалы HAS-BLED, с помощью которой появляется возможность выделить пациентов высокого и низкого риска развития кровотечений. Согласно результатам данного исследования, для пациентов высокого риска характерно увеличение числа кровотечений, особенно больших, которые являются наиболее грозными осложнениями антикоагулянтной терапии и требуют проведения дополнительных лечебно-диагностических мероприятий.

## Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии

Геморрагическое осложнение	Высокий риск кровотечений			Низкий риск кровотечений		
	Страта 1 n (%)	Страта 3 n (%)	ОР (95 % ДИ)	Страта 2 n (%)	Страта 4 n (%)	ОР (95 % ДИ)
<b>Большие кровотечения, из них</b>	0 (0)	3 (20)	<b>0,14 (0,008—2,55), <math>p = 0,19</math></b>	0 (0)	0 (0)	<b>0,89 (0,02—42,26), <math>p = 0,95</math></b>
Определенной локализации		1 (6,5)				
С снижением гемоглобина $\geq 20$ г/л, трансфузией $\geq 2$ доз эритроцитарной массы или цельной крови		2 (13)				
<b>Клинически значимые небольшие кровотечения, из них</b>	2 (13)	3 (20)	<b>0,67 (0,13—3,44), <math>p = 0,63</math></b>	0 (0)	3 (20)	<b>0,13 (0,007—2,28), <math>p = 0,16</math></b>
Ректальное кровотечение	1 (6,5)					
Гематурия (макроскопическая)					1 (6,5)	
Носовое кровотечение	1 (6,5)	2 (13)				
Десневое кровотечение		1 (6,5)			1 (6,5)	
Подкожная гематома					1 (6,5)	
Все кровотечения	2 (13)	6 (40)	<b>0,33 (0,08—1,39), <math>p = 0,13</math></b>			

Примечание. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Петров, В. И. Безопасность и эффективность дабигатрана этексилата в профилактике и лечении венозных тромбозэмболических состояний [Текст] / Петров В. И., Шаталова О. В., Маслаков А. С., Горбатенко В. С. // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2014. — Т. 58, № 2. — С. 16—21.

2. Петров, В. И. Место новых пероральных антикоагулянтов в профилактике и лечении венозных тромбозэмболий [Текст] / Петров В. И., Шаталова О. В., Маслаков А. С., Шаталов А. А. // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2014. — Т. 20, № 3. — С. 89—93.

3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозэмболических осложнений [Текст] // Флебология. — 2015. — Т. 9, Вып. 2, № 4. — 52 с.

4. Ageno, W. Oral Anticoagulant Therapy [Text]: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / W. Ageno, A. Gallus, A. Wittkowsky [et al.] // Chest. — 2012. — Vol. 141. — P. 44—88.

5. Kearon, C. Antithrombotic therapy for VTE disease [Text]: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based

Clinical Practice Guidelines / C. Kearon, E. F. Akl, A. J. Comerota [et al.] // Chest. — 2012. — Vol. 141. — P. 419—494.

6. Nakano, Y. Clinical usefulness of measuring prothrombin time and soluble fibrin levels in Japanese patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban [Text] / Y. Nakano, T. Kondo, H. Osanai [et al.] // J Cardiol. — 2015 Mar. — Vol. 65, № 3. — P. 185—190.

7. Piovella, C. Comparison of four scores to predict major bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry [Text] / C. Piovella, F. Valle, J. Trujillo-Santos [et al.] // Intern Emerg Med. — 2014. — Vol. 9, № 8. — P. 847—852.

8. Riva, N. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism [Text] / N. Riva, M. Bellesini, M. N. Di Minno // Thromb Haemost. — 2014. — Vol. 112, N 3. — P. 511—521.

## Контактная информация

**Маслаков Александр Сергеевич** — аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: doctor.al.87@gmail.com