

Визначення високого ризику кровотечі в пацієнтів, яким виконують черезшкірне коронарне втручання: Консенсусний документ Академічного дослідного об'єднання щодо високого ризику кровотеч *

P. Urban^{1,2**}, R. Mehran³, R. Colleran⁴, D.J. Angiolillo⁵, R.A. Byrne⁴, D. Capodanno^{6,7}, T. Cuisset⁸, D. Cutlip⁹, P. Eerdmans¹⁰, J. Eikelboom¹¹, A. Farb¹², C.M. Gibson^{13,14}, J. Gregson¹⁵, M. Haude¹⁶, S.K. James¹⁷, Hyo-Soo Kim¹⁸, T. Kimura¹⁹, A. Konishi²⁰, J. Laschinger¹², M.B. Leon^{21,22}, P.F.A. Magee¹², Y. Mitsutake²⁰, D. Mylotte²³, S. Pocock¹⁵, M.J. Price²⁴, S.V. Rao²⁵, E. Spitzer^{26,27}, N. Stockbridge¹², M. Valgimigli²⁸, O. Varenne^{29,30}, U. Windhoevel², R.W. Yeh³¹, M.W. Krucoff^{25,32}, M.-C. Morice²

Виявлення та ведення пацієнтів з високим ризиком кровотечі, яким виконують черезшкірне коронарне втручання, мають велике значення, але відсутність стандартизації у визначенні цієї популяції обмежує дизайн дослідження, інтерпретацію даних та прийняття клінічних рішень. Академічний дослідницький консорціум з високого ризику кровотеч (АДК-ВРК) – це співпраця провідних дослідницьких організацій, регуляторних органів і лікарів-науковців із США, Азії і Європи, що спеціалізується на кровотечах, асоційованих із черезшкірним коронарним втручанням. Дві зустрі-

* European Heart Journal.– 2019.– Vol. 40.– P. 2632–2653. doi: 10.1093/eurheartj/ehz372.

**¹ La Tour Hospital, Женева, Швейцарія; ² Cardiovascular European Research Center, Массі, Франція; ³ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Нью-Йорк, США; ⁴ Deutsches Herzzentrum Munchen, Technische Universität Munchen, Німеччина; ⁵ Division of Cardiology, University of Florida College of Medicine, Джексонвілл, США; ⁶ Cardio-Thoracic-Vascular Department, Centro Alte Specialita e Trapianti, Катанія, Італія; ⁷ Azienda Ospedaliero Universitario «Vittorio Emanuele-Policlinico», University of Catania, Італія; ⁸ Departement de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Timone and Inserm, Inra, Centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition, Faculte de Medecine, Aix-Marseille Universite, Марсель, Франція; ⁹ Cardiology Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Бостон, США; ¹⁰ Head of the Notified Body, DEKRA Certification B.V.; ¹¹ Department of Medicine, McMaster University, Гамільтон, Канада; ¹² US Food and Drug Administration, Сілвер-Спринг, США; ¹³ Harvard Medical School, Бостон, США; ¹⁴ Baim Institute for Clinical Research, Бруклін, США; ¹⁵ London School of Hygiene and Tropical Medicine, Велика Британія; ¹⁶ Stadtische Kliniken Neuss, Lukaskrankenhaus GmbH, Німеччина; ¹⁷ Department of Medical Sciences and Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University, Швеція; ¹⁸ Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, Корея; ¹⁹ Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Японія; ²⁰ Office of Medical Devices 1, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Токіо, Японія; ²¹ Columbia University Medical Center, Нью-Йорк, США; ²² Cardiovascular Research Foundation, Нью-Йорк, США; ²³ University Hospital and National University of Ireland, Голвей, Ірландія; ²⁴ Scripps Clinic, Ла Хоя, США; ²⁵ Duke Clinical Research Institute, Дарем, США; ²⁶ Thoraxcenter, Erasmus University Medical Center, Роттердам, Нідерланди; ²⁷ Cardialysis, Clinical Trial Management and Core Laboratories, Роттердам, Нідерланди; ²⁸ Department of Cardiology, Inselspital, University of Bern, Швейцарія; ²⁹ Service de Cardiologie, Hopital Cochin, Assistance publique – hopitaux de Paris, Париж, Франція; ³⁰ Universite Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cite, Франція; ³¹ Beth Israel Deaconess Medical Center, Бостон, США; ³² Duke University Medical Center, Дарем, США.

Стаття надійшла до редакції 18 серпня 2021 р.

чі консорціуму, що складається з 31 члена, були проведені у Вашингтоні, США, у квітні 2018 р. і в Парижі, Франція, в жовтні 2018 р. Ці зустрічі були організовані Європейським центром серцево-судинних досліджень від імені групи АДК-ВРК, також до них були залучені представники Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США та Японського агентства з лікарських засобів і виробів медичного призначення, а також спостерігачі від фармацевтичної індустрії та індустрії виробів медичного призначення. З огляду на наявні дані було розроблено узгоджене визначення пацієнтів з високим ризиком кровотечі. Визначення призначене для забезпечення узгодженості у формуванні цієї популяції для клінічних випробувань, а також для доповнення процесу прийняття клінічних рішень і державної експертизи. Пропонований консенсусний документ АДК-ВРК є першим прагматичним підходом до послідовного визначення високого ризику кровотечі в клінічних випробуваннях з оцінювання безпечності та ефективності виробів медичного призначення і схем приймання лікарських засобів для пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання.

Ключові слова: протоколи клінічних випробувань, крововилив, черезшкірне коронарне втручання.

Розвиток методики черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) за останні 40 років polegшив лікування груп пацієнтів із усе складнішими виявами захворювань. Одна з цих популяцій – це пацієнти з високим ризиком кровотечі (ВРК). У ранніх дослідженнях стентів з лікарським покриттям (СЛП) першого покоління рекомендована протоколом тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) становила від 3 до 6 місяців, але через побоювання з приводу пізніх тромботичних подій вона була збільшена до 12 місяців у дослідженнях, розпочатих після 2006 р. [1]. Водночас із цим зсувом пацієнти з ВРК були або вилучені, або недостатньо представлені в клінічних випробуваннях. Загальноприйнятою практикою в таких пацієнтів була імплантація непокритих металевих стентів (НМС), враховуючи, що на той час ПАТТ протягом 1 місяця вважалася достатньою. Донедавна навіть більш інклюзивні дослідження сучасних СЛП продовжували вилучати пацієнтів, для яких рекомендована протоколом ПАТТ вважалася невідповідною [2, 3].

Нещодавно було проведено три рандомізованих дослідження, в яких порівнювали СЛП та НМС з ПАТТ упродовж 1 місяця в пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі.

У цих дослідженнях продемонстровано чудову безпечність та ефективність СЛП [4–6]. Ці звіти швидко привернули загальну увагу як до важливої проблеми суспільної охорони здоров'я, враховуючи, що ще у 2014 р. НМС використовували у 20 % процедур коронарного стентування в пацієнтів віком ≥ 65 років у США, причому 18,2 % реципієнтів НМС мали прогнозований ризик кровотечі ≥ 5 % на рік [7].

До проблем у визначенні оптимального ведення пацієнтів, які перенесли ЧКВ при ВРК, належать брак відповідних клінічних даних та використання неоднорідних визначень ВРК, які обмежують інтерпретацію, узагальнення та об'єднання опублікованих даних. У 2006 р. перший Академічний дослідницький консорціум (АДК) надав

стандартизовані визначення кінцевих точок ішемії для випробувань коронарного стента, а у 2011 р. АДК з кровотеч (АДКК) надав визначення кінцевих точок кровотечі, обидва з яких отримали широке визнання в дизайні клінічних досліджень, демонструючи цінність визначень на основі консенсусу щодо ЧКВ [89].

З огляду на це, ціль ініціативи АДК-ВРК полягає у визначенні ВРК у пацієнтів, яким виконують ЧКВ, на основі огляду літератури та клінічного консенсусу з основною метою поліпшення послідовності та якості збору даних і звітності, тим самим підтримуючи організації, яким доручено надавати поради з клінічної практики або нормативних рішень [10]. З цією метою Європейський центр серцево-судинних досліджень (м. Массі, Франція) організував два засідання групи АДК-ВРК: у квітні 2018 р. у Вашингтоні, США, та у жовтні 2018 р. у Парижі, Франція. Учасники: міжнародні наукові експерти; представники Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США, Японського агентства з лікарських засобів і виробів медичного призначення та Європейського органу технічної експертизи (DEKRA, Арнем, Нідерланди); а також спостерігачі з галузі приладобудування та фармацевтичної промисловості.

Сучасні клінічні випробування коронарних стентів і антитромбоцитарної терапії: не поширюється на пацієнтів з високим ризиком кровотечі

Процеси регуляторного затвердження виробів медичного призначення відрізняються залежно від юрисдикції [11]. Наприклад, у США завершені опорні рандомізовані випробування досліджуваного СЛП, представленого на розгляд Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США, були проспективними багаточетровими дослідженнями з високою внутрішньою

валідністю, але набір був обмежений ретельно відібраними пацієнтами та ураженнями [12–18].

Пацієнти, які не відповідали критеріям тривалості ПАТТ згідно з протоколом, були вилучені. Хоча останні випробування СЛП мали більш вільні критерії залучення, чи за протоколом, чи *de facto*, в них також не залучали пацієнтів з прогресуванням ниркової недостатності, попередньою кровотечею, попереднім інсультом та гематологічними порушеннями (табл. I в онлайн-доповненні до даних ¹) [16–18].

До багатьох ініційованих дослідниками «всєбічних» рандомізованих досліджень залучали деяких пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі [2, 19–24]. Однак у дослідження залучають меншу кількість пацієнтів, ніж виявляють, середній вік пацієнтів аналогічний до віку в більш ранніх дослідженнях, а пацієнтів, що не підходять для довгострокової ПАТТ, як і раніше систематично вилучають, а дані про частку пацієнтів, що приймають оральні антикоагулянти (ОАК) або мають інші фактори ризику кровотечі, не завжди повідомляють [2, 19–24]. Таким чином, незважаючи на ширші критерії залучення, пацієнти з ВРК все ще недостатньо представлені в сучасних дослідженнях.

Клінічні випробування стратегій ПАТТ після стентування також вилучали пацієнтів з ВРК, причому повідомлялося про те, що кількість великих кровотеч через 1 рік варіювала від 0,3 % до 2,8 % (табл. 1) [25–34].

Сучасні клінічні випробування за участю пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі

Три рандомізованих дослідження, присвячених короткотривалій ПАТТ, за участю пацієнтів, які перенесли ЧКВ та, як вважається, мають підвищений ризик кровотечі, були завершені [4–6], і багато випробувань наразі тривають (табл. II в онлайн-доповненні до даних). Критерії залучення в ці дослідження значною мірою відображають критерії незалучення в попередніх дослідженнях СЛП за участю пацієнтів без ВРК, які отримували ПАТТ різної тривалості, але існує значна неоднорідність щодо залучених популяцій пацієнтів.

Серед завершених досліджень – LEADERS FREE (Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk; n=2466). Це випробування охоплювало здебільшого пацієнтів з ВРК із середнім значенням 1,7 критерію ризику кровотечі на пацієнта [4]. У дослідження ZEUS (Zotarolimus-Eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates; n=1606) були залучені непевні кандидати на СЛП на підставі критеріїв високого ризику

розвитку тромботичних захворювань, рестенозу або кровотечі [35] з попередньо визначеним аналізом у підгрупах пацієнтів, які відповідали критеріям ВРК (ZEUS-HBR; n=828) [5].

У випробування SENIOR (Стенти з лікарським покриттям у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця: рандомізоване просте сліпе випробування; n=1200) були залучені пацієнти похилого віку без інших визначених критеріїв залучення, пов'язаних з підвищеним ризиком кровотечі [6]. Найчастішим критерієм, пов'язаним із підвищеним ризиком кровотечі, у всіх трьох випробуваннях був похилий вік (у 64 %, 51 % та 100 % пацієнтів у LEADERS FREE, ZEUS-HBR та SENIOR відповідно), хоча нижня межа для віку відрізнялася між дослідженнями (> 80 років у ZEUS-HBR порівняно з ≥ 75 років у LEADERS FREE та SENIOR). Другою найчастішою характеристикою було показання до ОАК у 36 %, 38 % та 18 % пацієнтів відповідно. Хоча ниркова недостатність була третім за частотою критерієм залучення у LEADERS FREE (19 %), це не було заздалегідь визначеним критерієм статусу ВРК у ZEUS-HBR. Раннє планове хірургічне втручання було критерієм залучення пацієнтів з ризиком кровотечі в дослідженні LEADERS FREE (виконано у 16 % пацієнтів), але з досліджень ZEUS-HBR та SENIOR такі пацієнти були вилучені. Перенесений геморагічний інсульт також був критерієм залучення у LEADERS FREE, але критерієм незалучення у SENIOR, і хоча не був критерієм незалучення у ZEUS-HBR, інформація про його поширеність не надається. Частота кровотеч відповідно до критеріїв залучення в LEADERS FREE наведена в табл. III в онлайн-доповненні до даних.

Відмінності в критеріях залучення та популяцій пацієнтів, залучених до завершених випробувань, відображаються в різниці показника частоти кровотеч. У LEADERS FREE та ZEUS-HBR, 1-річна частота кровотеч (3–5-ї стадії за АДКК) у пацієнтів, які отримували ПАТТ протягом 1 міс після ЧКВ, становила 7,3 % та 4,2 % відповідно, а у випробуванні SENIOR 1-річна частота кровотеч (3–5-ї стадії за АДКК) у пацієнтів, які отримували ПАТТ упродовж від 1 до 6 місяців після ЧКВ, становила ~3,5 %. Такі відмінності підкреслюють необхідність стандартизованого визначення ВРК.

Доступні шкали оцінки ризику кровотечі

Розроблено не менше 6 шкал, що дозволяють прогнозувати довгостроковий ризик кровотечі у хворих, які отримують антитромбоцитарну терапію [32, 36–39]. Настанова Європейського това-

¹ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/31/2632/5492739#supplementary-data>

Таблиця 1

Річна частота кровотеч у випробуваннях антитромбоцитарної терапії після коронарного стентування

Дослідження (рік публікації)	Пацієнти, n	Тип пацієнтів	Залучення перипроцедурної кровотечі	Загальні кровотечі, %	Використовуване визначення кровотечі	Розгляд випадків кровотечі
RESET (2012) [25]	2117	Обраний низький ризик кровотечі	Так	0,7	Велика або мала кровотеча при TIMI	Розглянуто CEC
EXCELLENT (2012) [26]	1443	Обраний низький ризик кровотечі	Так	1	Велика або мала кровотеча при TIMI	Розглянуто CEC
ARCTIC (2012) [27]	2440	Усі охочі	Так	2,8	Велика кровотеча за результатом STEEPLE-аналізу	Розглянуто CEC
PRODIGY (2012) [28]	1970	Усі охочі	Ні (перші 30 днів вилучено)	2,0 [†]	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Розглянуто CEC
OPTIMIZE (2013) [29]	3119	Обраний низький ризик кровотечі	Так	0,5	Визначено протоколом	Розглянуто CEC
DAPT* (2014) [30]	22866	Обраний низький ризик кровотечі	Так	2,7	Помірна або тяжка кровотеча за шкалою GUSTO	Розглянуто CEC
SECURITY (2014) [31]	1399	Обраний низький ризик кровотечі	Так	0,9	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Розглянуто CEC
PRECISE-DAPT (2017) [32]	14 963	Обраний низький ризик кровотечі	Ні (перші 7 днів вилучено)	1,5	Велика або мала кровотеча при TIMI	Розглянуто CEC
SMART-DATE (2018) [34]	2712	ГКС	Так	0,3 [†]	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Розглянуто CEC
GLOBAL LEADERS (2018) [33]	15 968	Усі охочі	Так	1,9 [†]	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Повідомлено центром

Визначення кровотечі наведені в Додатку в онлайн-доповненні до даних: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/31/2632/5492739#supplementary-data>. ГКС – гострий коронарний синдром; ARCTIC – приліжковий моніторинг для коригування антитромбоцитарної терапії при стентуванні коронарних артерій; АДКК – Академічний дослідницький консорціум з кровотеч; CEC – Комітет з оцінки клінічних явищ (Clinical Events Committee); DAPT – випробування подвійної антитромбоцитарної терапії; EXCELLENT – Ефективність Xience / Promus порівняно з Cypher для зменшення кількості пізніх втрат після стентування; GLOBAL LEADERS – Тикагрелор у комбінації з аспірином протягом 1 місяця з подальшою монотерапією тикагрелором протягом 23 місяців порівняно з аспірином у комбінації з клопідогрелем або тикагрелором протягом 12 місяців з подальшою монотерапією аспірином протягом 12 місяців після імплантації стента з лікарським покриттям: багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження переваги; GUSTO – Глобальне використання стрептокінази і TPA для закупорених коронарних артерій; OPTIMIZE – Оптимізована тривалість терапії клопідогрелем після лікування Індеваром; PRECISE-DAPT – Прогнозування ускладнень кровотеч у пацієнтів, які перенесли імплантацію стента та подальшу подвійну антитромбоцитарну терапію; PRODIGY – Дослідження продовження подвійної антитромбоцитарної терапії після оцінки гіперплазії інтими, індукованої стентом; RESET – Реальна безпека та ефективність тримісячної подвійної антитромбоцитарної терапії після імплантації стента Endeavour з покриттям, що виділяє зотаролімум; SECURITY – Імплантація стентів з лікарським покриттям другого покоління з подальшою 6-місячною подвійною антитромбоцитарною терапією порівняно з 12-місячною терапією; SMART-DATE – Безпечність 6-місячної тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії після гострого коронарного синдрому; STEEPLE – Безпечність та ефективність еноксапарину в пацієнтів з ЧКВ, міжнародна рандомізована оцінка; TIMI – Тромболізис при інфаркті міокарда.

* Перший рік після залучення в дослідження, до рандомізації. † Річна частота кровотеч була отримана з особистих повідомлень головних дослідників цих трьох випробувань.

риства кардіологів 2017 р. щодо ПАТТ при ішемічній хворобі серця (ІХС) рекомендує (рекомендація класу Іb, рівень доказів А) для проведення антитромбоцитарної терапії після ЧКВ використовувати такі шкали оцінки ризику, як PRECISE-DAPT (Прогнозування ускладнень кровотеч у пацієнтів, які перенесли імплантацію стента та подальшу подвійну антитромбоцитарну терапію) та DAPT [40].

Основні характеристики чинних шкал коротко викладені в *табл. 2*, а змінні в кожній шкалі показані в *табл. IV* в онлайн-доповненні до даних [32, 36–39, 41]. Похилий вік є єдиною змінною, спільною для всіх шкал, але вікові межі щодо збільшення ризику кровотечі та їх відносна значущість коливаються між шкалами оцінки ризику. Крім того, хоча вихідна анемія визнана одним із найпотужніших незалежних предикторів кровотеч, оцінених у PARIS (Моделі недотримання схеми приймання антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів зі стентуванням), VleeMACS (Ускладнення кровотечі в багатоцентровому реєстрі пацієнтів, виписаних з діагнозом гострого коронарного синдрому), Голландській шкалі ризику застосування аспірину та PRECISE-DAPT [32, 36–38], її не оцінювали при розробленні шкали REACH (Зниження ризику атеротромбозу для підтримки здоров'я) або DAPT [39, 41]. Більше того, визначення анемії відрізнялися між дослідженнями.

П'ять факторів (попереднє злоякісне новоутворення, застійна серцева недостатність, індекс маси тіла < 25 або ≥ 35 кг/м², гіперхолестеринемія та підвищена кількість лейкоцитів) присутні тільки в одній шкалі. Крім того, до жодної зі шкал не входять деякі важливі чинники, що пов'язані з ВРК, через їхню незначну поширеність серед пацієнтів з ІХС або тих, кому виконується ЧКВ (наприклад, тяжке захворювання печінки, геморагічні діатези або тромбоцитопенія), тому що вони рідко реєструвалися в базах даних (наприклад, рак або попередня кровотеча в анамнезі, застосування нестероїдних протизапальних препаратів [НПЗП] або планове хірургічне втручання) або тому, що колінеарність з іншими обраними предикторами могла приховати їхню значущість.

Такі відмінності в шкалах прогнозування ризику відображають неоднорідність досліджуваних популяцій пацієнтів, оцінюваних факторів (та їхніх визначень) і визначень кровотеч, які використовуються в проектних когортах. У кращому випадку ці шкали мають помірну точність для прогнозування кровотеч, а С-індекс у проектних когортах варіює від 0,64 до 0,73 (*див. табл. 2*). Більше того, жодна з цих шкал не була валідована в популяціях пацієнтів з ВРК, що підкреслює необхідність стандартизації критеріїв ВРК для оцінки таких пацієнтів.

Визначення критеріїв високого ризику кровотечі

ВРК визначається як ризик кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК ≥ 4 % через 1 рік або ризик внутрішньочерепної кровотечі (ВЧК) ≥ 1 % через 1 рік. Таким чином, основний критерій АДК-ВРК визначається як будь-який критерій, який вважається пов'язаним з ризиком кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК ≥ 4 % через 1 рік, або будь-який критерій, який вважається пов'язаним з ризиком ВЧК ≥ 1 % через 1 рік. Другорядний критерій АДК-ВРК визначається як будь-який критерій, який, як вважається, стає причиною підвищеного ризику кровотечі, з частотою кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК < 4 % протягом 1 року.

Граничне значення 4 % для кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК було засновано на консенсусі учасників, беручи до уваги, що річна частота серйозних кровотеч у випробуваннях ПАТТ після ЧКВ, які значною мірою вилучали пацієнтів з ВРК, становила < 3 % (*див. табл. 1*) і що в випробуваннях СЛП, в яких брали участь пацієнти з ВРК, частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК протягом 1 року була вищою (7,2 % в LEADERS FREE [з 1,7 критеріями ВРК на пацієнта] та 4,2 % в ZEUS-HBR, незважаючи на лише 1 місяць ПАТТ після ЧКВ) і 3,5 % у дослідженні SENIOR (в якому єдиним критерієм залучення був вік ≥ 75 років).

Запропоноване визначення високого ризику кровотечі

На основі консенсусу, підтвердженого опублікованими доказами, 20 клінічних критеріїв були визначені як основні або другорядні (*табл. 3, рисунок*). Вважається, що пацієнти мають ВРК, якщо в них є хоча б один основний або два другорядних критерії. Таким чином, визначення є бінарним. Хоча визнано, що співіснування більшої кількості факторів ризику кровотеч пов'язано з поступовим збільшенням ризику кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК [5], наразі немає достатніх даних для створення шкали на основі балів, яка враховувала б відносну вагу кожного критерію ВРК. Проте зростання кількості основних або другорядних критеріїв у будь-якого пацієнта додатково збільшує ризик кровотечі, і це можна враховувати при прийнятті клінічних рішень та аналізі клінічних випробувань. У запропонованому визначенні, заснованому на консенсусі, враховані наявні докази для пацієнтів з ВРК, яким проведено ЧКВ, та є прагматичним для застосування в клінічних випробуваннях, що підтримують рекомендації клінічної практики та регуляторний огляд.

Таблиця 2

Шкали, за якими оцінюється довгостроковий ризик кровотечі в пацієнтів, які отримують антитромбоцитарну терапію

	REACH [39]	Голландська шкала ASA [37]	DAPT [41]*	PARIS [38]	PRECISE-DAPT [32]	BleeMACS [36]
Рік публікації	2010	2014	2016	2016	2017	2018
Набір даних про розробку	Реєстр REACH	Голландський реєстр ASA	Рандомізоване випробування DAPT	Реєстр PARIS	Об'єднаний аналіз 8 рандомізованих випробувань	Реєстр BleeMACS
Набір даних розвитку, n	56 616	235 531	11 648	4190	14 963	15 401
Популяція пацієнтів	Ризик атеротромбозу	Нові користувачі аспірину в низькій дозі	Пацієнти через 12 міс після ЧКВ, які мають стабільний перебіг захворювання та не зазнавали жодних явищ	Пацієнти, яким виконують ЧКВ і які мають стабільний і нестабільний перебіг захворювання	Пацієнти, яким виконують ЧКВ і які мають стабільний і нестабільний перебіг захворювання	Пацієнти з ГКС, яким виконують ЧКВ
Наслідки кровотечі	Серйозна кровотеча на 2-му році	Кровотеча з верхніх відділів ШКТ при медіані періоду подальшого спостереження 530 днів	Велика кровотеча в період з 12 до 30 міс після ЧКВ	Велика кровотеча на 2-му році	Позалікарняна кровотеча з медіаною подальшого спостереження 552 дні	Серйозна спонтанна кровотеча на 1-му році
Використовуване визначення кровотечі	Визначено протоколом	Перший епізод кровотечі з верхніх відділів ШКТ	Помірна або тяжка кровотеча за шкалою GUSTO	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Велика або мала кровотеча при TIMI	Визначено протоколом
Частка пацієнтів з ВРК	25 % (бал > 11)	83,1 % (бал ≥ 1)	23,4 % (бал від -2 до 0)	8 % (бал ≥ 8)	25 % (бал ≥ 25)	25 % (бал ≥ 26)
Частота кровотеч у підгрупі ВРК	2,76 % (на 2-му році)	1–35 % для балів від 2 до 13	2,7 % (в період з 13 до 30 міс)	10,7 % (на 2-му році)	1,8–4,2 % (на 1-му році)	8,03 % (на 1-му році)
Також оцінює ризик тромбозу	Ні	Ні	Так	Так	Ні	Ні
Діапазон балів	Від 0 до 23	Від 0 до 15	Від -2 до 10	Від 0 до 14	Від 0 до 100	Від 0 до 80
Диференціація за розвитком	AUC 0,68	AUC 0,64	AUC 0,68	AUC 0,72	AUC 0,73	AUC 0,71 (0,72 при внутрішній валідації)
Набір даних валідації	CHARISMA	Голландська база даних медичного страхування	PROTECT	ADAPT-DES	PLATO та Бернський реєстр ЧКВ	SWEDENHEART
Набір даних валідації, n	15 603	32 613	8136	8130	8595 та 6172	96 239 (ГКС+ЧКВ); 93 150 (ГКС)
Диференціація за валідацією	AUC 0,64	AUC 0,63	AUC 0,64 (кровотеча)	AUC 0,64	AUC 0,70 та 0,66	AUC 0,65 (ГКС+ЧКВ); AUC 0,63 (ГКС)

Визначення кровотеч наведено в Додатку в онлайн-доповненні до даних. ГКС – гострий коронарний синдром; ADAPT-DES – оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії зі стентами з лікарським покриттям; ASA – аспірин; AUC – площа під кривою; АДКК – Академічне товариство з кровотеч; BleeMACS – Ускладнення кровотеч у багатоцентровому реєстрі пацієнтів, виписаних з діагнозом гострого коронарного синдрому; CHARISMA – Клопідогрель при високому ризику атеротромботичних захворювань і стабілізації, лікування та запобігання ішемії; DAPT – Випробування подвійної антитромбоцитарної терапії; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; GUSTO – Глобальне використання стрептокінази та ТРА для закупорених коронарних артерій; ВРК – високий ризик кровотечі; PARIS – Моделі недотримання схем терапії антитромбоцитарними препаратами у пацієнтів зі стентуванням; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; PLATO – Інгібування тромбоцитів і наслідки для пацієнтів; PRECISE-DAPT – Прогнозування ускладнень кровотеч у пацієнтів, які перенесли імплантацію стента та подальшу подвійну терапію антитромбоцитарними препаратами; PROTECT – Пов'язані з пацієнтами результати у випробуванні стентування Endeavour порівняно з Sურher; REACH – Реєстр зниження ризику атеротромбозу для підтримки здоров'я; TIMI – тромболізіс при інфаркті міокарда. * ПАТТ – показник, який більше використовується не для визначення ризику кровотечі, а для прогнозування користі та шкоди від тривалої подвійної антитромбоцитарної терапії (понад 1 рік) у пацієнтів після ЧКВ. Таким чином, воно об'єднує коваріати, незалежно пов'язані з ризиком кровотечі (але не ішемічним), та навпаки. ^ Ризик атеротромбозу у випробуванні REACH визначався як серцево-судинне захворювання, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичної артерії або ≥ 3 фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Таблиця 3

Основні та другорядні критерії високого ризику кровотечі під час черезшкірного коронарного втручання

Основні	Другорядні
	Вік ≥ 75 років
Очікуване тривале застосування пероральних антикоагулянтів *	
Тяжка або термінальна ХНН (рШКФ < 30 мл/хв)	Помірна ХНН (рШКФ 30–59 мл/хв)
Гемоглобін < 11 г/дл	Гемоглобін 11–12,9 г/дл для чоловіків та 11–11,9 г/дл для жінок
Спонтанна кровотеча, що потребує госпіталізації або переливання крові протягом останніх 6 місяців або в будь-який час у разі рецидиву	Спонтанна кровотеча, що потребує госпіталізації або переливання крові протягом останніх 12 місяців, яка не відповідає основному критерію
Помірна або тяжка вихідна тромбоцитопенія [†] (кількість тромбоцитів $< 100 \cdot 10^9$ /л)	
Хронічний геморагічний діатез	
Цироз печінки з портальною гіпертензією	Тривале застосування пероральних НПЗП або стероїдів
Активне злоякісне новоутворення [‡] (за винятком немеланомного раку шкіри) протягом останніх 12 місяців	
Попередня спонтанна ВЧК (у будь-який час) Попередня травматична ВЧК у минулому	Будь-який ішемічний інсульт у будь-який час, який не відповідає основному критерію
Наявність АВММ протягом 12 місяців Помірний або тяжкий ішемічний інсульт [§] протягом останніх 6 місяців	
Невідкладне велике хірургічне втручання під час ПАТТ	
Нещодавнє попереднє велике хірургічне втручання або велика травма протягом 30 днів до ЧКВ	

АВММ – артеріовенозна мальформація мозку; ХНН – хронічна хвороба нирок; ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ВРК – високий ризик кровотечі; ВЧК – внутрішньочерепна кровотеча; НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

* За винятком дози для захисту судин [42]. [†] Вихідна тромбоцитопенія визначається як тромбоцитопенія до ЧКВ. [‡] Активне злоякісне новоутворення визначається як діагноз, встановлений протягом 12 місяців та(або) поточна потреба в лікуванні (зокрема хірургічне втручання, хіміотерапія або променева терапія). [§] Бал за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США ≥ 5 .

Нижче обговорюються критерії, що складають визначення. За наявності вказано пов'язану частоту масивних (переважно 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК) кровотеч або частоту ВЧК через 1 рік. Також обговорюються чинники, які були враховані, але не визнані критеріями ВРК.

Вік

Вік ≥ 75 років вважається другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Хоча пацієнти похилого віку є підгрупою пацієнтів з ЧКВ, яка чисельно збільшується швидше за всі [43, 44], вони, як правило, недостатньо представлені в рандомізованих дослідженнях СЛП і ПАТТ. У випробуванні SENIOR за участю пацієнтів віком понад 75 років (у середньому $(81,4 \pm 4,2)$ року), які отримували ПАТТ упродовж 1 або 6 місяців після коронарного стентування (СЛП

проти НМС), річна частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК становила $\approx 3,5$ %. Дійсно, в пацієнтів похилого віку, що перенесли ЧКВ, як правило, більше супутніх захворювань і супутніх факторів ризику кровотеч порівняно з молодшими пацієнтами [45]. Додаткове дослідження пацієнтів похилого віку (> 75 років), залучених у дослідження LEADERS FREE ($n=1564$), показало, що хворі, які відповідали критеріям залучення тільки на підставі віку ($n=562$), мали нижчу частоту кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК порівняно з популяцією похилого віку в цілому (3,2 % порівняно з 7,8 % відповідно) [46]. Тим не менше, у проєктних когортах з оцінки ризику кровотечі серед пацієнтів, які перенесли ЧКВ, похилий вік, як правило, зберігався як незалежний предиктор кровотечі після коригування супутніх факторів ризику кровотечі [32, 38, 41, 47–51].

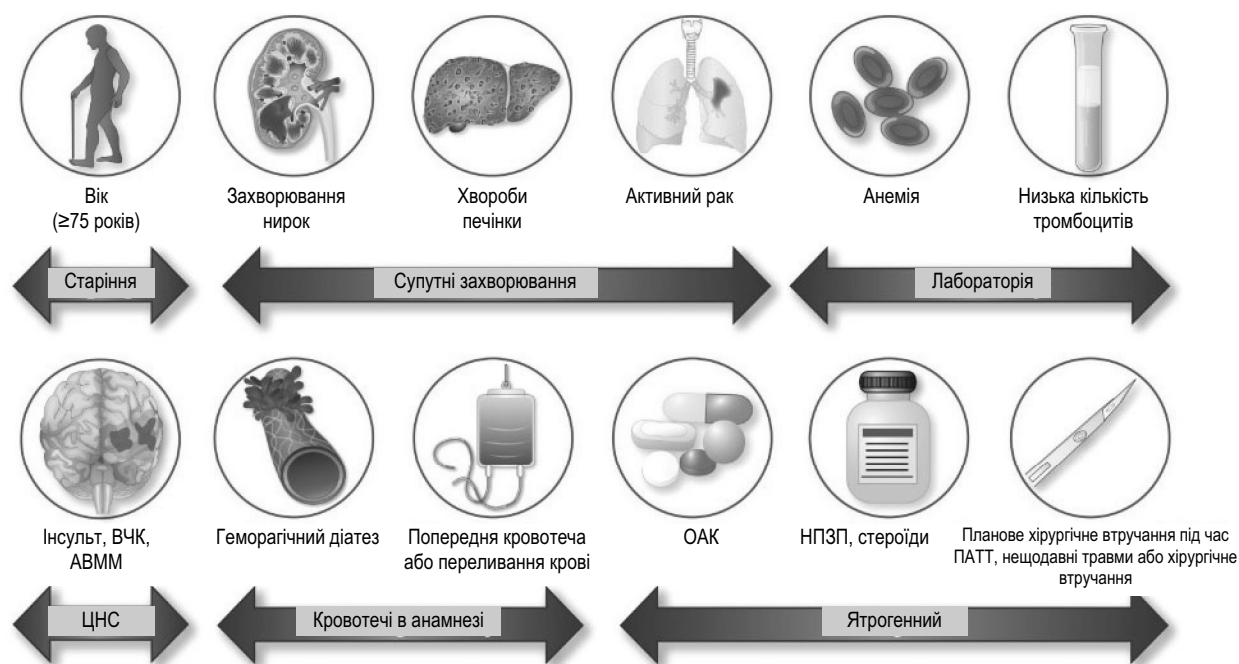


Рисунок. Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі після черезшкірного коронарного втручання. АВММ – артеріовенозна мальформація мозку; ЦНС – центральна нервова система; ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія; ВЧК – внутрішньочерепний крововилив; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ОАК – оральні антикоагулянти.

Результати метааналізу 6 рандомізованих випробувань на рівні пацієнта ($n=11\,473$), в яких порівнювалися менша (< 6 місяців) та більша (12 місяців) тривалість ПАТТ після ЧКВ, показали, що при короткій ПАТТ частота масивних кровотеч, визначених протоколом, удвічі зменшилася через 1 рік у пацієнтів віком понад 65 років (0,5 % порівняно з 1,1 %; відношення ризиків [ВР], 0,46 [95 % ДІ 0,24–0,88]; $p=0,02$), без збільшення частоти ішемічних подій (2,4 % порівняно з 3,0 %; ВР 0,84 [95 % ДІ 0,60–1,16]; $p=0,2856$). На відміну від цього, в молодших пацієнтів коротка ПАТТ не змогла зменшити частоту кровотеч (0,3 % порівняно з 0,5 %; ВР 0,59 [95 % ДІ 0,261,34]; $p=0,21$), але частота ішемічних подій значно збільшилася (2,4 % порівняно з 1,4 %; ВР 1,67 [95 % ДІ 1,14–2,44]; $p=0,0082$), що свідчить про диференційовані профілі ризику кровотечі-ішемії в пацієнтів похилого віку порівняно з молодшими пацієнтами після ЧКВ [52].

Таким чином, ризик кровотечі збільшується з віком за рахунок ускладнень, що виникають через супутні захворювання, які, як правило, акумулюються в пацієнтів похилого віку. З огляду на це, слід визнати, що біологічний та хронологічний вік можуть відрізнятися. Хоча зв'язок між віком і ризиком кровотечі, здається, є безперервним, було прийнято прагматичне рішення використовувати бінарну змінну в поточному визначенні.

Оральні антикоагулянти

Очікуване тривале застосування ОАК (антагоністів вітаміну К [АВК] або не-вітамін К ОАК) після ЧКВ вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Найчастішим показанням до ОАК у пацієнтів, які перенесли ЧКВ, є супутня фібриляція передсердь (ФП). При лікуванні таких пацієнтів лікарі повинні збалансувати ризик тромбоемболії при ФП, ризик тромбозу стента та інфаркту міокарда після ЧКВ та ризик кровотечі при комбінованій антитромботичній терапії [53]. Ризик кровотечі збільшується при застосуванні потрійної антитромботичної терапії (ОАК у комбінації з ПАТТ) [54].

У випробуванні WOEST (Що таке оптимальна антитромбоцитарна та антикоагулянтна терапія в пацієнтів з оральною антикоагуляцією та коронарним стентуванням; $n=573$) у пацієнтів, які отримували АВК, після ЧКВ річна частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК становила відповідно 6,5 % та 12,7 % у пацієнтів у групі подвійної (АВК та клопідогрель) та потрійної (АВК, ацетилсаліцилова кислота (АСК) та клопідогрель) терапії (ВР 0,49 [95 % ДІ 0,28–0,86]; $p=0,011$) [55]. У випробуванні ISAR-TRIPLE (Внутрішньокоронарне стентування та тестування 6-тижневої схеми антитромботичної терапії порівняно з 6-місячною схемою терапії клопідогрелем у

пацієнтів з одночасною терапією АСК та оральними антикоагулянтами після встановлення стента з лікарським покриттям; n=614) пацієнти, що приймають АВК, які перенесли ЧКВ, були рандомізовані для лікування потрійною терапією протягом 6 тижнів порівняно з 6 місяцями, з продовженням терапії АВК та АСК після цього [56]. Через 9 місяців частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК становила $\approx 11,1$ % та 10,4 % відповідно, із порівнянними показниками кровотеч між групами лікування.

У випробуванні PIONEER AF-PCI (Відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження з вивчення двох стратегій лікування ривароксабаном і стратегії лікування пероральним антагоністом вітаміну К зі скоригованою дозою в пацієнтів з ФП, яким проводять черезшкірне коронарне втручання) та випробуванні RE-DUAL PCI (Оцінка подвійної терапії дабігатраном порівняно з потрійною терапією варфарином у пацієнтів з ФП, які перенесли ЧКВ зі стентуванням) пацієнтам з ФП, які перенесли ЧКВ, призначали подвійну терапію, що складалася з ОАК без вітаміну К та з інгібітора P2Y₁₂, або потрійну терапію, що складалася з АВК, інгібітора P2Y₁₂ та АСК. Хоча частота кровотеч була нижчою в пацієнтів, які отримували подвійну терапію, незрозуміло, наскільки це пов'язано з пропуском АСК, на відміну від використання ОАК без вітаміну К замість АВК [57, 58]. У випробуванні PIONEER AF-PCI (n=2124) річна частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК становила 4,1 % при подвійній терапії, зокрема низькі дози ривароксабану (15 мг на добу), 4,4 % – при потрійній терапії, зокрема дуже низькі дози ривароксабану (2,5 мг двічі на добу), та 7,9 % – при потрійній терапії, зокрема АВК. У випробуванні RE-DUAL PCI (n=2725) відповідна частота великих/малих кровотеч при ТІМІ (тромболізис при інфаркті міокарда) через 14 місяців становила 3,0 % порівняно з 7,0 % у пацієнтів, які отримували подвійну терапію дабігатраном 110 мг двічі на добу порівняно з потрійною терапією варфарином (ВР 0,41 [95 % ДІ 0,26–0,63]; p<0,001), та 3,5 % порівняно з 6,3 % у пацієнтів, які отримували подвійну терапію, зокрема дабігатран 150 мг двічі на добу, порівняно з потрійною терапією, яка містила варфарин (ВР 0,53 [95 % ДІ 0,33–0,85]; p=0,009). В обох випробуваннях частота кровотеч у групах, які отримували потрійну терапію з АВК, була помітно нижчою, ніж у випробуваннях WOEST та ISAR-TRIPLE, що вказує на загальний нижчий профіль ризику кровотеч у залучених популяціях, що можливо пояснюється суворішими критеріями відбору пацієнтів у випробуваннях PIONEER AF-PCI та RE-DUAL PCI.

Хоча ризик кровотечі може відрізнятись між ОАК з АВК та новими антикоагулянтами та між окремими новими антикоагулянтами (табл. V в онлайн-доповненні до даних) та різними дозами, час експозиції та зміни функції нирок можуть спричинити різний ризик кровотечі. Визначення відносного ризику кровотечі за допомогою різних схем приймання ОАК виходить за межі цього дослідження.

Хронічна хвороба нирок

Тяжка або термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] < 30 мл/хв) вважається основним критерієм АДК-ВРК, а помірна ХХН (рШКФ, 30–59 мл/хв) – другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Приблизно 30 % пацієнтів, яким виконують ЧКВ, мають рШКФ < 60 мл/хв [59], але пацієнти з тяжкою ХХН загалом були вилучені з рандомізованих випробувань. Навіть легка ХХН є незалежним фактором ризику кровотечі після ЧКВ [60, 61], і ризик поступово зростає зі зростанням тяжкості ХХН (табл. 4) [60–64]. Одним із механізмів цього може бути зниження кліренсу деяких антитромботичних препаратів. У шкалі ризику кровотеч PRECISE-DAPT [32] рШКФ < 30 мл/хв ізолювано відносить пацієнтів у найвищій квартиль за ризиком кровотеч, тоді як легша форма ХХН пов'язана з незначним або помірно підвищеним ризиком кровотечі.

Підвищений ризик кровотечі при ХХН слід розглядати в контексті пропорційно збільшеного ризику ішемічних подій (див. табл. 4), що робить цей баланс більш чутливим у пацієнтів з ХХН порівняно з більшістю інших критеріїв ВРК. У шкалі ПАТТ, інструменті клінічного прийняття рішень для виявлення пацієнтів, які, як очікується, отримають більше користі, ніж шкоди від тривалої ПАТТ після ЧКВ, ХХН не є фактором, оскільки пов'язаний ризик кровотечі збалансовано майже ідентичним ризиком ішемії [41].

З огляду на представлені дані узгоджене рішення полягало в тому, щоб використовувати стадії ХХН, а не рШКФ як безперервну змінну у визначенні ризику (див. табл. 4).

Анемія

Рівень гемоглобіну < 11 г/дл вважається основним критерієм АДК-ВРК. Рівень гемоглобіну 11–12,9 г/дл для чоловіків і 11–11,9 г/дл для жінок вважається другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Анемія, визначена критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (рівень гемоглобіну < 13 г/дл у чоловіків та < 12 г/дл у жінок),

Таблиця 4

Вплив хронічної хвороби нирок на клінічні наслідки після черезшкірного коронарного втручання

Дослідження	КК, мл/хв	Велика кровотеча			Ішемічні події		
		Кінцева точка(-и) та тривалість подальшого спостереження	Частота явищ, %	p	Кінцева точка(-и) та тривалість подальшого спостереження	Частота явищ, %	p
EVENT [62] (n=4791)	> 75 (n=2827; 59 %)	TIMI у лікарні, велика або мала кровотеча, великі судинні ускладнення, або переливання/TIMI	3,3/0,2	<0,0001/ 0,56	IM у лікарні/1 рік	5,7/7,2	<0,001/ 0,0007
	50–75 (n=1253; 26 %)		5,0/0,3			7,3/9,2	
	30–49 (n=571; 12 %)		8,8/1,2			8,2/10,7	
	< 30 (n=140; 3 %)		14,3/0,0			10,0/11,4	
ACUITY [60] (n=13 819)	> 60 (n=11 350; 80,9 %)	Велика кровотеча за шкалою ACUITY на 30-й день	3,6	<0,0001	З летальним наслідком з будь-якої причини, IM або позапланова реваскуляризація при ішемії 30 днів/1 рік	7,0/14,4	<0,0001/ 0,001
	< 60 (n=2469; 19,1 %)		9,2			10,8/21,6	
HORIZON-AMI [61] (n=3397)	> 60 (n=2843; 83,7 %)	Велика кровотеча за шкалою ACUITY на 30-й день/рік 1/рік 2	5,7/6,0/6,7	<0,0001/ <0,0001/ <0,0001	Смерть, повторний інфаркт, РЦС або інсульт на 30-й день/рік 1/рік 2	4,3/10,1/19,8	<0,0001/ <0,0001/ <0,0001
	30–60 (n=506; 14,9 %)		12,1/14,3/16,9			9,9/18,5/30,0	
	< 30 (n=48; 1,4 %)		45,2/45,2/45,2			29,2/49,3/70,0	
PARIS [63] (n=4584)	> 60 (n=3745; 82,0 %)	Кровотеча 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК рік 2	3,04	Н/П	Серцева смерть, вірогідний/визначений ТС або клінічно показана РЦС на 2-му році	10,20	Н/П
	< 60 (n=839; 18,0 %)		8,94			16,81	
ADAPT-DES [64] (n=8410)	> 60 (n=7043; 83,7 %)	Велика кровотеча за шкалою ACUITY рік 2	7,5	<0,001	Серцева смерть, IM, або викликана ішемією РЦУ на рік 2	9,9	<0,001
	< 60 (n=1367; 16,3 %)		13,9			15,3	

Визначення кровотечі наведені в Додатку в онлайн-доповненні до даних. ACUITY – Стратегія гострої катетеризації та термінового втручання; ADAPT-DES – Оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії стентами з лікарським покриттям; АДКК – Академічний дослідницький консорціум з кровотеч; ХХН – хронічна хвороба нирок; КК – кліренс креатиніну; EVENT – Оцінка стентів з лікарським покриттям та ішемічних подій; HORIZON-AMI – Гармонізація наслідків реваскуляризації та стентування при гострому інфаркті міокарда; IM – інфаркт міокарда; Н/П – не повідомлено; PARIS – Моделі недотримання схем терапії антитромбоцитарними препаратами в пацієнтів зі стентуванням; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; ТС – тромбоз стента; TIMI – тромболізіс при інфаркті міокарда; РЦУ – реваскуляризація в цільовому ураженні; РЦС – реваскуляризація в цільовій судині.

часто трапляється в пацієнтів, яким виконують ЧКВ, із зареєстрованою поширеністю 21,6 % у Бернському реєстрі СЛП [65]. У пацієнтів, яким виконують ЧКВ, анемія корелює з ризиком виникнення кровотечі. У реєстрі RENAMI (реєстр застосування нових антиагрегантів у пацієнтів з інфарктом міокарда; n=4424) річний ризик кровотечі 3-го

або 5-го ступеня за шкалою АДКК у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС), які перенесли ЧКВ, з подальшим застосуванням прасугрелу або тикагрелору, був значно вищим у пацієнтів з анемією, яка відповідає визначенню ВООЗ, порівняно з пацієнтами без анемії (5,4 % порівняно з 1,5 % відповідно; p=0,001) [66]. У метааналізі 44

досліджень, що охопили понад 230 000 пацієнтів, яким виконано ЧКВ, анемія (визначена за критеріями ВООЗ у більшості досліджень) була присутня у 16 % пацієнтів та асоціювалася з подвійним ризиком подальшої кровотечі (як визначено в окремих дослідженнях; скориговане ВР 2,31 [95 % ДІ 1,44–3,71]), а також з підвищеним ризиком ішемічних подій та смертності [67]. Крім того, ризик кровотечі збільшується зі збільшенням тяжкості анемії.

Виявлено, що вихідна анемія також є важливим предиктором кровотеч у проектних когортах низки шкал оцінки ризику кровотеч. У випробуванні PARIS вихідна анемія (гемоглобін < 12 г/дл у чоловіків та < 11 г/дл у жінок) була потужним предиктором 2-річної кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК (9,5 % порівняно з 2,7 % без анемії; скориговане ВР 2,72 [95 % ДІ 1,83–4,04]; $p < 0,0001$) [38]. У випробуванні BleeMACS рівень гемоглобіну < 11 г/дл був найсильнішим предиктором серйозної спонтанної кровотечі (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) на 1-му році (скориговане ВР 2,41 [95 % ДІ 1,29–4,50]; $p < 0,001$), а рівень гемоглобіну 11,0–13,9 г/дл також був пов'язаний зі значним збільшенням ризику кровотечі (скориговане ВР 1,59 [95 % ДІ 1,14–2,21]; $p = 0,006$) порівняно з рівнем > 14 г/дл [36]. У Голландській шкалі оцінки ризику у хворих, які приймали АСК, анемія (визначена за групами, складеними за діагнозом) також виявилася одним із найважливіших предикторів першої кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту під час терапії АСК (скориговане ВР 2,3 [95 % ДІ 1,9–2,8]; $p < 0,01$) [37]. У випробуванні PRECISE-DAPT кожне збільшення рівня гемоглобіну на 1 г/дл у діапазоні від 10 до 12 г/дл незалежно асоціювалося зі зменшенням ризику великих/малих кровотеч при ТІМІ через 1 рік (скориговане ВР 0,67 [95 % ДІ 0,53–0,84]; $p = 0,001$) [32].

Попередня кровотеча та переливання

Спонтанна (не внутрішньочерепна) кровотеча, що потребує госпіталізації або переливання крові протягом останніх 6 місяців (або в будь-який час у разі рецидиву), вважається основним критерієм АДК-ВРК, а перша спонтанна (не внутрішньочерепна) кровотеча, що потребує госпіталізації або переливання крові в період від 6 до 12 місяців до ЧКВ, вважається другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Інформації про ризик подальшої кровотечі у пацієнтів з попередньою кровотечею, які перенесли ЧКВ, дуже мало. Тим не менше, за шкалою PRECISE-DAPT попередня спонтанна кровотеча в будь-який час виявилася важливим предиктором майбутньої кровотечі та, ізольовано, відносить пацієнтів у найвищий кватиль щодо ризику кро-

вотечі [32]. У пацієнтів ($n = 320$) з виразковою кровотечею при монотерапії АСК, рандомізованих для лікування клопидогрелем порівняно з АСК та езомепразолом після підтвердженого загоєння виразки, відповідна частота повторної виразкової кровотечі протягом року (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) становила 8,6 % порівняно з 0,7 % (різниця 7,9 % [95 % ДІ 3,4–12,4]; $p = 0,001$) [68]. В іншому рандомізованому випробуванні за участю пацієнтів ($n = 153$) з гострою виразковою кровотечею при монотерапії АСК повторна виразкова кровотеча (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) на 30-й день виникла у 10,3 % порівняно з 5,4 % пацієнтів, розподілених у групу лікування АСК плюс пантопразолом порівняно з припиненням терапії АСК (ВР 1,9 [95 % ДІ 0,6–6,0]; $p = 0,25$) [69].

Даних про зв'язок між попереднім переливанням крові та подальшим ризиком кровотечі у пацієнтів, які перенесли ЧКВ, небагато. В одному рандомізованому випробуванні стратегії переливання крові в пацієнтів без ЧКВ з гострою кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту пацієнтам ($n = 921$) призначили обмежувальну (для підтримання гемоглобіну > 7 г/дл) або вільну (для підтримання гемоглобіну > 9 г/дл) стратегію переливання. Частота подальших внутрішньолікарняних кровотеч (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) була значно нижчою в пацієнтів, розподілених до обмежувальної стратегії (10 % порівняно з 16 %; скоригований ВР 0,68 [95 % ДІ 0,47–0,98]; $p = 0,03$) [70]. Найвищі показники повторних кровотеч спостерігалися на тлі гострого переливання крові, що свідчить про те, що час переливання крові є важливим фактором, який визначає ризик кровотечі. Про частоту кровотеч впродовж 1-го року не повідомлялося.

Тромбоцитопенія

Помірна або тяжка вихідна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < $100 \cdot 10^9/\text{л}$) вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Вихідна тромбоцитопенія належить до тромбоцитопенії, яка існувала до ЧКВ. Вона відрізняється від набутої тромбоцитопенії після ЧКВ, яка є результатом післяпроцедурного зниження кількості тромбоцитів у пацієнта без вихідної тромбоцитопенії. Тромбоцитопенія класифікується як легка ($100\text{--}149 \cdot 10^9/\text{л}$), помірна ($50\text{--}99 \cdot 10^9/\text{л}$) або тяжка ($< 50 \cdot 10^9/\text{л}$) [71]. Повідомлювана поширеність вихідної тромбоцитопенії серед пацієнтів, які перенесли ЧКВ, становить $\approx 2,5$ % у США та 1,5 % в Японії [72, 73]. Пацієнти з тромбоцитопенією недостатньо представлені в рандомізованих дослідженнях СЛП та ПАТТ, а ті, хто був залучений, як правило, мають не більше ніж легку тромбоцито-

пенію, оскільки кількість тромбоцитів $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ є загальним критерієм вилучення.

Тромбоцитопенія є фактором ризику як кровотечі, так і ішемічних ускладнень. В аналізі з Національної бази даних госпіталізацій США (NIS) 32 565 пацієнтів з хронічною тромбоцитопенією на момент ЧКВ були зіставлені за показником схильності з пацієнтами без тромбоцитопенії [72]. Ризики внутрішньолікарняної післяпроцедурної кровотечі, визначені кодами міжнародної класифікації хвороб для внутрішньолікарняних ускладнень (10,9 % порівняно з 4,9 %; відношення шансів [ВШ] 2,40 [95 % ДІ 2,05–2,72]; $p < 0,0001$), та смертність (6,5 % порівняно з 2,9 %; ВШ 2,30 [95 % ДІ 1,90–2,70]; $p < 0,0001$) були значно вищими в пацієнтів з тромбоцитопенією [72]. Апостеріорний аналіз пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, які перенесли ЧКВ у рамках випробування HORIZONS-AMI (Гармонізація результатів з реваскуляризацією та стентуванням при гострому інфаркті міокарда; $n=3476$), показав вищу 30-денну частоту гострої кровотечі за шкалою ACUITY (Стратегія гострої катетеризації та термінового втручання) – HORIZONS (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) у 146 пацієнтів з вихідною легкою тромбоцитопенією порівняно з пацієнтами без тромбоцитопенії (15,4 % порівняно з 9,1 %; $p=0,01$) [74].

Схоже, що ризик кровотечі пропорційний до ступеня тромбоцитопенії. Об'єднаний аналіз трьох японських досліджень, що охоплювали пацієнтів, які перенесли ЧКВ ($n=19353$), показав підвищену частоту середньої/тяжкої кровотечі за шкалою GUSTO (глобальне використання стрептокінази та тканинного активатора плазміногену для закупорених коронарних артерій) (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) на 3-му році в пацієнтів з вихідною легкою тромбоцитопенією (9,9 % порівняно з 6,9 %; скориговане ВР 1,20 [95 % ДІ 1,03–1,40]; $p=0,02$) та помірною/тяжкою тромбоцитопенією (23,1 % порівняно з 6,9 %; скориговане ВР 2,35 [95 % ДІ 1,80–3,08]; $p < 0,001$) порівняно з пацієнтами без тромбоцитопенії [73].

Хронічний геморагічний діатез

Наявність клінічно значущого хронічного геморагічного діатезу вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Хронічний геморагічний діатез охоплює спадкові або набуті захворювання, які, як відомо, пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі, такі як дисфункція тромбоцитів, хвороба фон Віллебранда (поширеність 1–2 % у загальній популяції), спадкові або набуті дефіцити факторів зсідання крові (зокрема фактори VII, VIII [гемофілія А], IX [гемофілія В] і XI), або, серед іншого, набуті антитіла до факторів

зсідання [75–77]. Для цілей поточного визначення ВРК тромбоцитопенія обговорюється окремо.

Даних про частоту кровотеч після ЧКВ у пацієнтів з геморагічним діатезом небагато, оскільки такі пацієнти зазвичай вилучаються з досліджень СЛП і ПАТТ. У випробуванні ZEUS-HBR гематологічні порушення або будь-які відомі кровотечі, пов'язані з коагулопатією (зокрема попередня або поточна тромбоцитопенія, що визначається як кількість тромбоцитів $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$), були критерієм надання статусу ВРК у 95 (11,5 %) пацієнтів [5].

Серед 796 пацієнтів з хворобою фон Віллебранда, які проходили спостереження протягом 1 року, 75 (9,4 %) потребували замісної терапії факторами зсідання крові при 232 кровотечах [75]. У серії з 54 пацієнтів з гемофілією А або В, які перенесли коронарну ангиографію або ЧКВ, велика перипроцедурна кровотеча сталася у 3 (6 %) хворих, а в 11 (20 %) осіб кровотеча виникла протягом 1 року (переважно легкого ступеня) [78]. Найбільш важливим і надійним предиктором кровотеч у пацієнтів з геморагічними діатезами є особистий анамнез кровотеч, який можна оцінити за допомогою опитувальника з кровотеч [79]. Однак з огляду на відсутність даних та низьку поширеність таких станів у пацієнтів, яким виконують ЧКВ, спроби оцінити ризик кровотечі з різними геморагічними діатезами та їх ступенями тяжкості виходять за межі поточного визначення.

Цироз печінки з портальною гіпертензією

Наявність цирозу з портальною гіпертензією вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Повідомлювана поширеність цирозу серед пацієнтів, яким виконують ЧКВ у США, становить 1,2 % [80]. Ризик кровотечі при хронічному захворюванні печінки може бути пов'язаний з порушенням гемостазу (внаслідок дефіциту фактора зсідання крові, тромбоцитопенії, дисфункції тромбоцитів або збільшення фібринолізу) [81] або з варикозом стравоходу за наявності портальної гіпертензії. Ускладнення кровотеч при антитромботичній терапії в таких пацієнтів потенційно катастрофічні [82].

Як правило, з випробувань СЛП та ПАТТ вилучають пацієнтів з тяжкими захворюваннями печінки. У випробуванні LEADERS FREE, хоча тяжка хронічна хвороба печінки була критерієм залучення для ВРК, < 1 % залучених пацієнтів відповідали цьому критерію [4]. Виявлення обструктивної ІХС під час обстеження пацієнтів із термінальною стадією захворювання печінки перед трансплантацією стає все більш поширеним результатом. Одноцентрове дослідження пацієнтів ($n=1221$), які протягом 10-річного періоду перене-

сли ортотопічну трансплантацію печінки у США, повідомило, що в 38,6 % пацієнтів виконали коронарну ангіографію, а 4,7 % – перенесли ЧКВ до трансплантації, причому частота обох зростає з часом [83].

Дані з реєстру NIS (n=4 376 950) показали, що захворювання печінки було незалежним предиктором внутрішньолікарняної шлунково-кишкової кровотечі в пацієнтів, які перенесли ЧКВ (ВШ 2,59 [95 % ДІ 2,22–3,02]; $p < 0,001$) [84]. В іншому ретроспективному дослідженні процедур ЧКВ (n=1051252) у NIS 26,0 % пацієнтів з цирозом мали вихідну коагулопатію, 20,5 % – анемію, а 3,9 % – гематологічне або онкологічне злоякісне новоутворення [80]. Рівень летальності протягом періоду дослідження (3,6 %) був вищим порівняно з історичними дослідженнями бази даних NIS (0,5–1,1 %), а найпоширенішими післяпроцедурними ускладненнями були кровотечі (6,6 % пацієнтів) і потреба в переливанні (11,3 % пацієнтів). У ретроспективному дослідженні пацієнтів з цирозом печінки та ІХС (n=148), яких лікували або коронарним стентуванням за ПАТТ, або медикаментозною терапією – монотерапією АСК, частота шлунково-кишкових кровотеч через 1 рік становила 22 % порівняно з 5 % відповідно ($p = 0,003$) [85]. Обсерваційне дослідження пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В (n=1674) показало значно вищі показники кровотечі (визначеної як велика або клінічно значуща незначна кровотеча згідно з класифікацією Міжнародного товариства з тромбозів і гемостазу) [86, 87] у пацієнтів, які отримують антитромбоцитарну терапію порівняно з тими, хто не отримував антитромбоцитарну терапію (9,5 % порівняно з 1,8 %; ВР 3,28 [95 % ДІ 1,98–5,42]; $p < 0,001$) [88]. Хоча критерії термінальної стадії хвороби печінки за Чайлд–П'ю та Майо використовуються як критерії незалучення в деяких випробуваннях СЛП та ПАТТ, такі оцінки були перевірені для прогнозування смертності при термінальній стадії захворювання печінки, але не для прогнозування ризику кровотечі [89–91].

Рак

Активне злоякісне новоутворення (за винятком немеланомного раку шкіри) вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3). Активне злоякісне новоутворення визначається як діагноз, встановлений протягом останніх 12 місяців, або активне лікування раку (хірургічне втручання, променева терапія, хіміотерапія або імунотерапія). Рак на стадії повної ремісії або який вимагає тільки підтримувальної терапії (наприклад, тамоксифен при раку молочної залози), не вважається активним.

Поширеність активного або попереднього раку серед пацієнтів, які перенесли ЧКВ, у базі

даних NIS США зростає з 6,3 % у 2004 р. до 9,5 % у 2014 р. [92]. Із 6 571 034 пацієнтів, які перенесли ЧКВ, 1,8 % мали поточний діагноз раку, а 5,8 % – попередній рак. Поточний рак був пов'язаний з вищими показниками внутрішньолікарняної кровотечі (визначено за Міжнародною класифікацією хвороб, дев'ята редакція, кодами клінічних модифікацій, наведених у Додатку в онлайн-доповненні до даних), порівняно з попереднім раком та відсутністю раку в анамнезі (9,7 % порівняно з 4,2 % порівняно з 3,1 %; ВШ [поточне значення порівняно з відсутністю раку] 1,92 [95 % ДІ 1,82–2,04] та ВШ [значення в минулому порівняно з відсутністю раку] 1,08 [95 % ДІ 1,03–1,13]) та варіювали від 4,9 % до 21,2 % залежно від типу, локалізації та поширення злоякісного новоутворення [2]. Кровотеча у хворих на рак може бути спричинена місцевою інвазією, вторинним системним процесом або лікуванням раку (табл. VI в онлайн-додатку до даних).

Випробування LEADERS FREE охопило 239 (9,7 %) пацієнтів з нешкірним раком, діагностованим або пролікованим протягом 3 років до зазначеного ЧКВ [4], з річною частотою кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК 9,6 %. В обсерваційному дослідженні пацієнтів віком понад 65 років, які перенесли ЧКВ (n=22798), про пізню кровотечу (визначену як госпіталізація через кровотечу більше ніж через 1 рік після виписки) повідомлялося у 5,0 % пацієнтів з раком в анамнезі, який був незалежним предиктором пізньої кровотечі (ВР 1,80 [95 % ДІ 1,09–2,96]; $p = 0,02$) [93].

У випробуванні TRILOGY ACS (Цільове інгібування тромбоцитів для з'ясування оптимальної стратегії медичного лікування гострих коронарних синдромів; n=9240), частоту та наслідки раку оцінювали проспективно серед пацієнтів, які отримували ПАТТ (включаючи клопідогрель або прасугрел) після ГКС [94]. Новий діагноз раку був поставлений у 170 (1,8 %) пацієнтів, з яких 53,5 % назавжди припинили ПАТТ, а 59 % потребували хірургічного втручання або хіміотерапії. Тяжкі/небезпечні для життя або помірні кровотечі за шкалою GUSTO виникали значно частіше у хворих на рак порівняно з пацієнтами без раку (11,2 % порівняно з 1,5 %).

Попередній ішемічний інсульт або внутрішньочерепна кровотеча

Наявність артеріовенозної мальформації мозку (АВММ), попередньої ВЧК у будь-який час і помірного або тяжкого ішемічного інсульту (оцінка за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я > 5 при госпіталізації у відділення) за 6 місяців до ЧКВ вважаються основними критеріями АДК-ВРК. Ішемічний інсульт не належить

до основних критеріїв, а вважається другорядним критерієм АДК-ВПК (*див. табл. 3*).

У реєстрі SCAAR (Шведський реєстр коронарної ангіографії та ангіопластики) перенесений інсульт був зареєстрований у 5–6 % пацієнтів [95]. У NCDR (Національний реєстр серцево-судинних даних) Cath-PCI \approx 12 % залучених пацієнтів мали цереброваскулярні захворювання в анамнезі (визначені як попередній інсульт або стеноз сонної артерії) [96]. Однак опорні випробування СЛП вилучали пацієнтів з попереднім інсультом протягом 6 місяців після залучення (табл. I в онлайн-доповненні до даних). У випробуваннях СЛП пацієнти з підвищеним ризиком кровотечі мали низьку поширеність попереднього інсульту, а показники кровотечі для цієї підгрупи не повідомлялися. У випробуванні LEADERS FREE 1,6 % пацієнтів перенесли ішемічний інсульт протягом попередніх 12 місяців, а 1,3 % мали попередній ВЧК [4]. У випробуванні ZEUS-HBR попередній інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА) були зареєстровані у 8 % пацієнтів [5]. У випробуванні SENIOR \approx 8 % залученої популяції мали попередній ішемічний інсульт; попередній ВЧК був критерієм незалучення [6].

Випробування ПАТТ після ГКС вилучали пацієнтів з попереднім ВЧК, але не з попереднім ішемічним інсультом/ТІА [97–99]. У випробуванні TRITON (Випробування для оцінки поліпшення терапевтичних результатів шляхом оптимізації інгібування тромбоцитів за допомогою прасугрелу)-ТІМІ [38] пацієнти з попередньою ТІА або інсультом (> 3 місяці до залучення), які отримували АСК та прасугрел, мали вищі показники ішемічного та геморагічного інсульту через 15 місяців порівняно з пацієнтами без попереднього ТІА/інсульту (будь-який інсульт траплявся у 6,5 % [2,3 % ВЧК] та 0,9 % [0,2 % ВЧК] відповідно), що призводить до протипоказань до застосування прасугрелу в таких пацієнтів [99]. Навпаки, у пацієнтів, які отримували АСК і клопідогрель, частота подальшого інсульту істотно не відрізнялася між пацієнтами з попередньою ТІА/інсультом і без них (1,2 % [0 % ВЧК] та 1,0 % [0,3 % ВЧК] відповідно). У дослідженні PLATO (Інгібування тромбоцитів та результати пацієнтів; $n=18\,624$) пацієнти з попередньою ТІА/інсультом ($n=1152$, 6,2 %), які отримували ПАТТ (зокрема тикагрелор або клопідогрель) після ЧКВ, мали значно вищі річні показники ВЧК порівняно з пацієнтами без попереднього інсульту або ТІА (0,8 % порівняно з 0,2 %; некориговане ВР 3,95 [95 % ДІ 1,82–8,55]; $p=0,0005$), без істотної різниці в показниках ВЧК між групами лікування (0,9 % для тикагрелору порівняно з 0,7 % для клопідогрелю; ВР 1,00 [95 % ДІ 0,25–3,99]) [100]. У дослідженні TRA-2P

[Випробування для оцінки впливу ворапаксару (SCH 530348; МК-5348) у профілактиці серцевого нападу та інсульту в пацієнтів з атеросклерозом]-ТІМІ-50 ($n=26\,449$) пацієнти, які перенесли інсульт у період від 2 тижнів до 1 року до залучення в дослідження ($n=5\,746$ [21,7 %]), мали значно вищу частоту ВЧК через 3 роки при прийманні ворапаксару порівняно з плацебо, доданим до стандартної антиагрегантної терапії (2,4 % порівняно з 0,9 %; ВР 2,55 [95 % ДІ 1,52–4,28]; $p<0,001$ [101]). Частота ВЧК у пацієнтів без попереднього інсульту була помітно нижчою в обох групах лікування (0,6 % [група ворапаксару] та 0,4 % [група плацебо]; ВР 1,55 [95 % ДІ 1,00–2,41]; $p=0,049$).

Частота кровотеч, які не є ВЧК, істотно не відрізняється між пацієнтами, що перенесли ЧКВ з перенесеним інсультом і без нього. У випробуванні PRECISE-DAPT пацієнти з перенесеним інсультом і без нього мали однакові показники великих/малих кровотеч за шкалою ТІМІ (ВР 1,16 [95 % ДІ 0,54–2,48]; $p=0,70$) [32]. У випробуванні PARIS частота кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК у пацієнтів з попереднім інсультом та без попереднього інсульту також була однаковою (4,1 % та 3,5 %, відповідно; $p=0,66$) [38].

У 6 великих рандомізованих випробуваннях досліджували потужну антитромбоцитарну терапію для вторинної профілактики інсульту (*табл. 5*). Три випробування охоплювали пацієнтів з гострим малим інсультом або ТІА (< 12 – 24 год; оцінка за шкалою інсульту Національного інституту охорони здоров'я < 3 – 5) і не показали значущої різниці щодо частоти ВЧК між пацієнтами, які отримували ПАТТ або тикагрелор, та пацієнтами, які отримували монотерапію АСК протягом 90 днів [102–104]. Випробування MATCH (Лікування атеротромбозу клопідогрелем у пацієнтів з високим ризиком) та PPROFESS (Профілактична схема для ефективного запобігання повторним інсультам) охоплювали пацієнтів з нещодавно перенесеним інсультом (≤ 90 – 120 днів). В обох випробуваннях загальна частота кровотеч та первинної ВЧК були вищими при застосуванні ПАТТ порівняно з монотерапією клопідогрелем, без значного зменшення частоти ішемічних подій [105, 106]. У випробуванні SPS3 (Вторинна профілактика малих підкіркових інсультів) пацієнти також продемонстрували значно вищі показники великих кровотеч та відсутність значного зменшення повторного інсульту при застосуванні ПАТТ порівняно з монотерапією АСК у пацієнтів з нещодавно перенесеними симптомами лакунарного інфаркту (≤ 180 днів) [107]. Однак, на відміну від MATCH та PPROFESS, показники ВЧК були порівнянними між групами лікування, але смертність була значно вищою при ПАТТ.

Відповідно до цих висновків, керівні принципи Американської асоціації з вивчення інсульту/ Американської асоціації кардіологів стверджують (клас Іа, рівень доказів В-В), що ПАТТ (АСК та клопідогрель), розпочата протягом 24 год, може бути корисною для ранньої вторинної профілактики на період до 90 днів [108], але не рекомендується (клас ІІІ, рівень доказів А) для рутинної довгострокової вторинної профілактики після малого інсульту або ТІА [109].

Не вистачає проспективних даних про ПАТТ і ризик кровотечі в пацієнтів з великими інсультами, попередніми ВЧК та АВММ. Пацієнти з АВММ мають високий довгостроковий ризик розвитку ВЧК [110]. У метааналізі, що охопив 2525 пацієнтів із АВММ, річний ризик виникнення першого та рецидивного ВЧК становив 1,3 % (95 % ДІ 1,0–1,7) та 4,8 % (95 % ДІ 3,9–5,9) відповідно [111]. У рандомізованому дослідженні нерозривних АВММ (n=223) перша річна частота ВЧК без інтервенційної терапії становила 2,0 % [112]. Додатковий ризик виникнення ВЧК у пацієнтів з АВММ, які отримують антитромбоцитарну терапію, невідомий.

Планове велике некардіальне хірургічне втручання після черезшкірного коронарного втручання

Планове невідкладне велике хірургічне втручання під час ПАТТ після ЧКВ вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Протягом 1 року після ЧКВ до 17 % пацієнтів проходять інвазивну діагностичну або терапевтичну процедуру [113, 114]. Підвищений ризик кровотечі в пацієнта, що приймає антитромбоцитарну терапію і переніс велике хірургічне втручання, слід збалансувати з потенційними ризиками припинення застосування ПАТТ у потенційно протромботичних періопераційних умовах [113, 114]. Важливі міркування передбачають (1) тимчасовий взаємозв'язок між ЧКВ та хірургічним втручанням, (2) чи може хірургічне втручання бути відкладено, (3) передбачуваний ризик кровотечі, специфічний для хірургічної процедури, та (4) передбачуваний тромботичний ризик, визначений з огляду на пацієнта, ураження та процедурні характеристики.

У випробуванні POISE-2 (Періопераційна ішемічна оцінка 2; n=10 010) частота великої кровотечі протягом 30 днів (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) після некардіального хірургічного втручання була вищою у групі застосування АСК порівняно з плацебо (4,6 % порівняно з 3,8 %; ВР 1,23 [95 % ДІ 1,01–1,49]; p=0,04) [115]. Хоча керівні принципи клінічної практики містять рекомендації щодо періопераційного застосування антитромботичної терапії,

вони не визначають ризик періопераційної кровотечі при різних хірургічних втручаннях [116, 117]. З цією метою було опубліковано низку національних мультидисциплінарних експертних консенсусних документів для стандартизації періопераційного застосування антитромботичної терапії на основі балансу прогнозованого ішемічного ризику в конкретного пацієнта з очікуваним ризиком кровотечі для конкретної процедури [118–120].

Таким чином, ПАТТ під час або невдовзі після хірургічного втручання збільшує ризик кровотечі. Більшість елективних хірургічних втручань можуть бути відкладені після передбачуваної тривалості ПАТТ, а планові ЧКВ рідко бувають необхідними перед плановим великим хірургічним втручанням. При екстремому або невідкладному хірургічному втручанні ризик тромбозу стента значно більший протягом першого місяця після ЧКВ порівняно з наступними місяцями [121, 122].

Черезшкірне коронарне втручання після нещодавнього великого хірургічного втручання або травми

Велике хірургічне втручання або серйозна травма протягом 30 днів до ЧКВ вважаються основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Повідомлювана частота періопераційного інфаркту міокарда після тяжкої некардіальної операції досягає 10 %, залежно від особливостей пацієнта та процедури [123]. Дані про частоту кровотеч, коли потрібне термінове ЧКВ після недавнього великого хірургічного втручання або травми, відсутні. Нещодавно було переглянуто ризик кровотечі при різних видах хірургічних втручань (зокрема втручання при травмах) [118].

Тривале пероральне застосування нестероїдних протизапальних препаратів або стероїдів

Тривале застосування стероїдів або пероральних НПЗП (визначене як планове щоденне приймання понад 4 днів на тиждень) вважається другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

НПЗП є найбільш широко використовуваним класом лікарських засобів у всьому світі [124, 125]. І пероральні НПЗП, і стероїди пов'язані з підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч, який залежить від дози та збільшується при тривалому застосуванні [126, 127]. Через недостатню представленість або недостатню кількість повідомлень у рандомізованих дослідженнях існує небагато даних про ризик кровотечі в пацієнтів, які приймають оральні НПЗП або стероїди протягом тривалого часу після ЧКВ. Хоча тривале застосування НПЗП або стероїдів було критерієм залу-

Таблиця 5

Основні рандомізовані випробування антитромбоцитарної терапії при недавньому перенесеному або гострому ішемічному інсульті або транзиторній ішемічній атаці

Дослідження (рік публікації)	Пацієнти, n	Показання	Досліджувана група	Контрольна група	Тривалість лікування та подальшого спостереження	Наслідки ішемії (ефективність)	Наслідки кровотечі (безпека)
Випробування антитромбоцитарної терапії при недавньому інсульті або ТІА							
MATCH (2004) [105]	7599	Нещодавно перенесений ішемічний інсульт або ТА (< 3 міс) + ≥ 1 додатковий судинний фактор ризику (усі пацієнти були на монотерапії клопидогрелем на вихідному рівні)	АСК 75 мг 1 раз на добу + клопидогрель 75 мг 1 раз на добу	Клопидогрель 75 мг 1 раз на добу	18 міс	Поснадання ішемічного інсульту, ІМ, повторної госпіталізації або смерті від судинних причин: 15,7 % порівняно з 16,7 % (абсолютне зниження ризику, 1 % [95 % ДІ від -0,6 до 2,7]; $p=0,244$)*	Кровотеча, що становить загрозу для життя: 2,6 % порівняно з 1,3 % (абсолютне підвищення ризику 1,3 % [95 % ДІ 0,6–1,9]; $p<0,0001$) Первинна ВЧК: 1 % порівняно з <1 % (абсолютне підвищення ризику, 0,40 [95 % ДІ 0,04–0,76]; $p=0,029$)
PROFESS (2008) [106]	20 332	Нещодавно перенесений ішемічний інсульт (< 90 днів до рандомізації) + вік понад 50 років або ішемічний інсульт за 90–120 днів до рандомізації + 2 додаткові фактори судинного ризику	АСК 25 мг + дипіридамово пролонгованого вивільнення 200 мг двічі на добу	Клопидогрель 75 мг 1 раз на добу†	30 міс	Інсульт (будь-який): 9,0 % порівняно з 8,8 % (ВР 1,01 [95 % ДІ 0,92 до 1,11])* Ішемічний інсульт: 7,7 % порівняно з 7,9 % (ВР 0,97 [95 % ДІ 0,88 до 1,07]; $p=НЗ$) Поснадання інсульту, ІМ або смерті від судинних причин: 13,1 % в обох групах (ВР 0,99 [95 % ДІ 0,92–1,07])	Велика кровотеча: 4,1 % порівняно з 3,6 % (ВР 1,15 [95 % ДІ 1,00–1,32]) ВЧК: 1,4 % порівняно з 1,0 % (ВР 1,42 [95 % ДІ 1,11–1,83]; $p=0,006$)
SPS3 (2012) [107]	3020	Нещодавно перенесений симптоматичний лакунарний інфаркт (< 180 днів до рандомізації)	АСК 325 мг 1 раз на добу + клопидогрель 75 мг 1 раз на добу	АСК 325 мг 1 раз на добу	Середнє значення, 3,4 року (діапазон, 0–8,2 року)	Інсульт (будь-який): 2,5 %/рік порівняно з 2,7 %/рік (ВР 0,92 [95 % ДІ 0,72–1,16]; $p=0,48$)* Ішемічний інсульт: 2,0 %/рік порівняно з 2,4 %/рік (ВР 0,82 [95 % ДІ 0,63–1,09]; $p=0,13$) Смерть: 2,1 % порівняно з 1,4 % (ВР 1,52 [95 % ДІ 1,14–2,04]; $p=0,004$)	Велика кровотеча: 2,1 %/рік порівняно з 1,1 %/рік (ВР 1,97 [95 % ДІ 1,41–2,71]; $p<0,001$) ВЧК: 0,42 %/рік порівняно з 0,28 %/рік (ВР 1,52 [95 % ДІ 0,79–2,93]; $p=0,21$)

Таблиця 5 (Продовження)

Дослідження (рік публікації)	Пацієнти, n	Показання	Досліджувана група	Контрольна група	Тривалість лікування та подальшого спостереження	Наслідки ішемії (ефективність)	Наслідки кровотечі (безпека)
CHANCE (2014) [102]	5170	Гострий (< 24 год) малий ішемічний інсульт (оцінка за шкалою NIHSS < 3) або ТІА високого ризику	Клопідогрель 75 мг 1 раз на добу + АСК 75 мг 1 раз на добу (протягом перших 21 дня)	АСК 75 мг 1 раз на добу	90 днів	Інсульт (будь-який): 8,2 % порівняно з 11,7 % (BP 0,68 [95 % ДІ 0,58–0,82]; p<0,001)* Ішемічний інсульт: 7,9 % порівняно з 11,4 % (BP 0,67 [95 % ДІ 0,56–0,81]; p<0,001) Повторення інсульту, ІМ або серцевої смерті: 8,4 % порівняно з 11,9 % (BP 0,68 [95 % ДІ 0,59–0,82]; p<0,001)	Помірно або тяжкі кровотечі (GUSTO): 0,3 % в обох групах (p=0,73) Геморагічний інсульт: 0,3 % в обох групах (BP 1,01 [95 % ДІ 0,38–2,70]; p=0,98)
Випробування антитромбоцитарної терапії при гострому інсульті або ТІА							
SOCRATES (2016) [103]	13 199	Гострий (< 24 год) нетяжкий ішемічний інсульт (оцінка за шкалою NIHSS < 5) або ТІА високого ризику або симптоматичний внутрішньочерепний або позачерепний артеріальний стеноз	Тикагрелор 90 мг 2 рази на добу	АСК 100 мг 1 раз на добу	90 днів	Інсульт, ІМ або смерть: 6,8 % порівняно з 7,5 % (BP 0,89 [95 % ДІ 0,78–1,01]; p=0,07)* Ішемічний інсульт: 5,9 проти 6,6 % (BP 0,87 [95 % ДІ 0,76–1,00] ; p=0,05)	Велика кровотеча (PLATO): 0,5 % порівняно з 0,6 % (BP 0,83 [95 % ДІ 0,52–1,34]; p=0,45) ВЧК: 0,2 % порівняно з 0,3 % (BP 0,68 [95 % ДІ 0,33–1,41]; p=0,30)
POINT (2018) [104]	4881	Гострий (< 12 год) малий ішемічний інсульт (оцінка за шкалою NIHSS < 3) або ТІА високого ризику	АСК 50–325 мг 1 раз на добу + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу	АСК 50–325 мг 1 раз на добу	90 днів	Поєднання ішемічного інсульту, ІМ або смерті від ішемічної судинної події: 5,0 % порівняно з 6,5 % (BP 0,75 [95 % ДІ 0,59–0,95]; p=0,02)* Ішемічний інсульт: 4,6 % порівняно з 6,3 % (BP 0,72 [95 % ДІ 0,56–0,92]; p=0,01)	Велика кровотеча: 0,9 % порівняно з 0,4 % (BP 2,32 [95 % ДІ 1,10–4,87]; p=0,02) Геморагічний інсульт: 0,2 % порівняно з 0,1 % (BP 1,68 [95 % ДІ 0,40–7,03]; p=0,47)

чення як у випробуванні LEADERS FREE, так і у випробуванні ZEUS-HBR, цей критерій був задоволений лише у 72 (2,8 %) та 25 (3 %) пацієнтів відповідно [4, 5]. Крім того, про частоту кровотеч у них не повідомлялося.

Ризик кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту був вищим при монотерапії НПЗП порівняно з монотерапією АСК, а одночасне приймання НПЗП та АСК істотно збільшувало ризик [37, 128]. У випробуванні CONCERN (n=514) пацієнти з артритом та кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, які приймали НПЗП та потребували низьких доз АСК, після підтвердженого загоєння виразки були рандомізовані в групу целекоксибу або напроксену (плюс АСК та езомепразол). Частота рецидиву кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (визначені в Додатку в онлайн-доповненні до даних) становила 5,6 % та 12,3 % через 18 міс відповідно (ВР 0,44 [95 % ДІ 0,23–0,82]; $p=0,008$) [129]. У дослідженні CLASS (Дослідження довгострокової безпеки целекоксибу при артриті; n=8059) пацієнти з артритом були рандомізовані до групи целекоксибу або ібупрофену або диклофенаку. У підгрупі пацієнтів, які приймають АСК, частота симптоматичних виразок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту або ускладнень (кровотеча, перфорація та непрохідність) через 6 місяців становила 4,7 % і 6,0 % відповідно ($p=0,49$) [130].

Особливі міркування

Стареча астенія

Стареча астенія не була внесена як критерій через брак даних, що демонструють причинну роль у кровотечах у пацієнтів, які перенесли ЧКВ, та відсутність єдиної думки про те, як краще оцінити старечу астенію [131]. Ризик кровотечі може збільшитися в умовах слабкості в результаті частіших падінь, неможливості рухатися без сторонньої допомоги або постуральної гіпотензії. Під час оцінки старечої астенії за шкалою функціональних порушень у реєстрі ACTION (Реєстр лікування гострого коронарного синдрому та результатів втручання) було виявлено, що вона корелює з підвищеним ризиком серйозної внутрішньолікарняної кровотечі (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) у 112 000 пацієнтів похилого віку з гострим інфарктом міокарда, які перенесли катетеризацію серця. Велика кровотеча сталася у 6,4 %, 10,3 % та 13,6 % пацієнтів без старечої астенії та з легкою і помірною або тяжкою старечою астенією відповідно (ВР з поправкою на легку старечу астенію 1,33 [95 % ДІ 1,23–1,44]; ВР з поправкою на помірну та тяжку старечу астенію 1,40 [95 % ДІ 1,24–1,58] порівня-

но з групою без старечої астенії) [132]. Залучення критеріїв похилого віку та критеріїв АДК-ВРК може певною мірою пояснювати старечу астенію. Заохочуються подальші дослідження впливу старечої астенії на ризик кровотечі.

Етнічна приналежність

Роль етнічної приналежності щодо ризику кровотечі після ЧКВ до кінця не з'ясована. Проте, через більшу небезпеку кровотечі в осіб азіатського походження, їм рекомендуються нижчі дози деяких схем приймання антитромботичних препаратів порівняно з пацієнтами європейського або американського походження [133, 134]. Моделі кровотеч, розроблені для західних популяцій, як правило, недооцінюють ризик кровотеч в азіатських популяціях [135]. У метааналізі на рівні пацієнтів, що об'єднав 7 рандомізованих досліджень (n=16 518; 8605 вихідців зі Східної Азії, 7913 не азіатського походження), великі кровотечі частіше виникали у вихідців зі Східної Азії (0,6 % порівняно з 0,3 %; $p=0,001$), тоді як серйозні побічні явища з боку серця частіше траплялися в осіб не азіатського походження (0,8 % порівняно з 1,8 %; $p<0,001$) [136], що припускає диференційний компроміс між ішемією / кровотечею у вихідців зі Східної Азії та осіб не азіатського походження. Потрібні подальші дослідження в цій галузі.

Гострі коронарні синдроми

Порівняно зі стабільними пацієнтами з ІХС, пацієнти з ГКС мають підвищений ризик тромбозу, що вимагає більш потужної, тривалої антитромбоцитарної терапії. Однак такий підхід неминуче підвищує ризик кровотечі. У метааналізі 3 рандомізованих досліджень пацієнтів з ГКС (n=17 393), які перенесли ЧКВ з бівалірудином або гепарином у комбінації з інгібітором рецепторів глікопротеїну П₂/П₁а, частота великих/малих кровотеч при ТІМІ становила 5,3 % через 30 днів [137]. У відібраних пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST та низьким ризиком кровотечі відповідні річні показники великої/малої кровотечі при ТІМІ, не пов'язаної з аортокоронарним шунтуванням, становили 4,0 % і 3,5 % у групах застосування тикагрелору та клопідогрелю у випробуванні PLATO та 5,1 % і 4,7 % у групах застосування прасугрелу та клопідогрелю у випробуванні TRITON-TIMI 38 [138, 139]. Інші випробування пацієнтів з ГКС із суворішими критеріями вилучення повідомляли про 2-річну частоту кровотечі 3–5-го ступеня за шкалою АДКК 0,5–0,8 % [34]. Враховуючи, що підвищений ризик кровотечі в пацієнтів з ГКС пояснюється агресивнішою антитромбоцитарною терапією, а не ГКС як таким, консенсус не вважав ГКС критерієм ВРК.

Недотримання подвійної антитромбоцитарної терапії

Недотримання ПАТТ після ЧКВ добре описане. У дослідженні PARIS, в якому за протоколом було рекомендовано ПАТТ упродовж понад 12 місяців для всіх пацієнтів після стентування, частота її припинення становила 2,6 %, 11,8 % та 19,9 % через 30 днів, 6 місяців та 12 місяців відповідно [140]. Навпаки, у дослідженнях, в яких вивчали короткотривалі схеми приймання ПАТТ, спостерігалось недотримання рекомендованого припинення приймання ПАТТ. Наприклад, у випробуванні LEADERS FREE, незважаючи на рекомендовану тривалість ПАТТ 1 місяць, ~9 % продовжували приймати ПАТТ довше місяця [4]. У випробуванні SENIOR 20 % пацієнтів продовжували приймати ПАТТ через 12 місяців, що значно перевищувало рекомендовану тривалість від 1 до 6 місяців [6]. У випробуванні ZEUS, хоча всім пацієнтам з ВРК призначали ПАТТ тривалістю 30 днів, 38 % продовжували приймати ПАТТ через 2 місяці, а 25 % – через 6 місяців [5, 35]. Хоча недотримання ПАТТ може збільшити ризик тромботичних ускладнень, недотримання рекомендованого припинення може збільшити ризик кровотечі.

Регуляторні аспекти

Дослідження пацієнтів із ВРК мають внутрішню цінність для громадської охорони здоров'я та підтримують місію регуляторних органів. Узгоджені визначення необхідні для підвищення ефективності та передбачуваності дизайну і якості дослідження й можуть допомогти з прийняттям рішень у регуляторних питаннях щодо безпечних і ефективних лікарських засобів та виробів медичного призначення для пацієнтів з ВРК. При розробленні дослідження та інтерпретації його результатів також можуть бути важливими міркування щодо статевих, національних і етнічних відмінностей. Ця стаття відображає однакову думку консорціуму АДК-ВРК та не обов'язково представляє практику, політику, вимоги або рекомендації Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США або Японського агентства з лікарських засобів і виробів медичного призначення. Крім того, рекомендації в цьому документі не є регуляторними вимогами жодного з агентств. Хоча регуляторні органи вважають прийнятним пропонувати та обґрунтовувати альтернативні визначення і критерії ВРК, вони закликають дослідників проспективно обговорити будь-які запропоновані визначення ВРК для

конкретного випробування з відповідними регуляторними органами до початку дослідження.

Обмеження

Необхідно окреслити низку важливих обмежень запропонованого визначення. По-перше, згідно з експертним висновком цієї групи, вибрані граничні значення для річної частоти кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК (4 %) та ВЧК (1 %) є довільними. По-друге, дані про частоту кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК або ВЧК через 1 рік були недоступні для низки критеріїв, і в цьому випадку обґрунтування базується лише на узгодженому рішенні. По-третє, хоча зв'язок між багатьма критеріями та кровотечею є безперервним, двійкові критерії були використані для спрощення визначення та полегшення його використання під час залучення до випробування. Крім того, диференціальні ризики кровотеч, пов'язані з критеріями, які не були зважені, крім серйозного та незначного, через відсутність даних, що підтримують такий підхід. Нарешті, визначення не було підтверджено незалежним набором даних про пацієнтів. З цією метою, в міру появи більшої кількості даних, ми очікуємо підтвердження та повторного калібрування цього початкового набору критеріїв ВРК.

Висновки

Відповідно до попередніх ініціатив АДК, це визначення АДК-ВРК спрямовано на незадоволену потребу, надаючи основу для оцінювання варіантів лікування пацієнтів, яким виконують ЧКВ та які мають підвищений ризик кровотечі. Очікується, що послідовне використання узгоджених визначень поліпшить нашу здатність адаптувати лікування до індивідуальних потреб пацієнтів та стимулювати науковий прогрес, інновації й ініціативи з контролю якості. Тому ми рекомендуємо дослідникам і спонсорам випробувань розглянути можливість використання визначень АДК-ВРК у клінічних дослідженнях та повідомляти про частоту кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК, щоб забезпечити комплексну й послідовну оцінку пацієнтів з ВРК.

Група АДК-ВРК усвідомлює, що визначення ризику кровотечі є першим кроком на шляху до розуміння континууму клінічно значущих ризиків і переваг для пацієнтів з ВРК, яким виконують ЧКВ. Оцінка та управління ризиком великої кровотечі завжди мають бути збалансовані оцінкою тромботичного ризику.

Цей баланс буде розглянуто на наступному етапі ініціативи АДК-ВРК.

Переклад надано компанією Sanofi.

Зі списком літератури та повною версією рекомендацій можна ознайомитися на сайті журналу: www.ucascardioj.com.ua

Определение высокого риска кровотечения у пациентов, которым выполняют чрескожное коронарное вмешательство: Консенсусный документ Академического исследовательского объединения относительно высокого риска кровотечений

P. Urban, R. Mehran, R. Colleran, D.J. Angiolillo, R.A. Byrne, D. Capodanno, T. Cuisset, D. Cutlip, P. Eerdmans, J. Eikelboom, A. Farb, C.M. Gibson, J. Gregson, M. Haude, S.K. James, Hyo-Soo Kim, T. Kimura, A. Konishi, J. Laschinger, M.B. Leon, P.F.A. Magee, Y. Mitsutake, D. Mylotte, S. Pocock, M.J. Price, S.V. Rao, E. Spitzer, N. Stockbridge, M. Valgimigli, O. Varenne, U. Windhoevel, R.W. Yeh, M.W. Krucoff, M.-C. Morice

Выявление и ведение пациентов с высоким риском кровотечения, которым выполняют чрескожное коронарное вмешательство, имеют большое значение, но отсутствие стандартизации в определении этой популяции ограничивает дизайн исследования, интерпретацию данных и принятие клинических решений. Академический исследовательский консорциум по высокому риску кровотечений (АДК-ВРК) – это сотрудничество ведущих исследовательских организаций, регулирующих органов и врачей-ученых из США, Азии и Европы, специализируется на кровотечениях, ассоциированных с чрескожным коронарным вмешательством. Две встречи консорциума, состоящего из 31 члена, были проведены в Вашингтоне, США, в апреле 2018 г. и в Париже, Франция, в октябре 2018 г. Эти встречи были организованы Европейским центром сердечно-сосудистых исследований от имени группы АДК-ВРК, также к ним были привлечены представители Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Японского агентства по лекарственным средствам и изделиям медицинского назначения, а также наблюдатели от фармацевтической индустрии и индустрии изделий медицинского назначения. С учетом имеющихся данных было разработано согласованное определение пациентов с высоким риском кровотечения. Определение предназначено для обеспечения согласованности в формировании этой популяции для клинических испытаний, а также для дополнения процесса принятия клинических решений и государственной экспертизы. Предлагаемый консенсусный документ АДК-ВРК является первым прагматичным подходом к последовательному определению высокого риска кровотечения в клинических испытаниях по оценке безопасности и эффективности изделий медицинского назначения и схем приема лекарственных средств для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Ключевые слова: протоколы клинических испытаний, кровоизлияние, чрескожное коронарное вмешательство.

Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk

P. Urban, R. Mehran, R. Colleran, D.J. Angiolillo, R.A. Byrne, D. Capodanno, T. Cuisset, D. Cutlip, P. Eerdmans, J. Eikelboom, A. Farb, C.M. Gibson, J. Gregson, M. Haude, S.K. James, Hyo-Soo Kim, T. Kimura, A. Konishi, J. Laschinger, M.B. Leon, P.F.A. Magee, Y. Mitsutake, D. Mylotte, S. Pocock, M.J. Price, S.V. Rao, E. Spitzer, N. Stockbridge, M. Valgimigli, O. Varenne, U. Windhoevel, R.W. Yeh, M.W. Krucoff, M.-C. Morice

Identification and management of patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention are of major importance, but a lack of standardization in defining this population limits trial design, data interpretation, and clinical decision-making. The Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) is a collaboration among leading research organizations, regulatory authorities, and physician-scientists from the United States, Asia, and Europe focusing on percutaneous coronary intervention-related bleeding. Two meetings of the 31-member consortium were held in Washington, DC, in April 2018 and in Paris, France, in October 2018. These meetings were organized by the Cardiovascular European Research Center on behalf of the ARC-HBR group and included representatives of the US Food and Drug Administration and the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, as well as observers from the pharmaceutical and medical device industries. A consensus definition of patients at high bleeding risk was developed that was based on review of the available evidence. The definition is intended to provide consistency in defining this population for clinical trials and to complement clinical decision-making and regulatory review. The proposed ARC-HBR consensus document represents the first pragmatic approach to a consistent definition of high bleeding risk in clinical trials evaluating the safety and effectiveness of devices and drug regimens for patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Key words: clinical trial protocols as topic, hemorrhage, percutaneous coronary intervention.