

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Причины геморрагических осложнений у пациентов стационара, получающих лечебные дозы антикоагулянтов

А.А. Чернов<sup>1,2</sup>, Е.Б. Клейменова<sup>1,2,3</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>, А.А. Абильмажинова<sup>2</sup>, Л.П. Яшина<sup>1,3</sup>, В.А. Отделенов<sup>1,2</sup>, С.А. Пающик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва, <sup>2</sup> ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ <sup>3</sup> Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра "Информатика и управление" РАН

**Для корреспонденции:** А.А. Чернов, врач отдела управления качеством медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Банка России, м.н.с. НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО. Москва, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1-1. sbornaya1med@yandex.ru

**Для цитирования:** Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А. и др. Причины геморрагических осложнений у пациентов стационара, получающих лечебные дозы антикоагулянтов. Клини фармакол тер 2018;27(5):23-29. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-23-29.

Широкое применение антикоагулянтов (АК) нередко сопровождается нежелательными явлениями, среди которых чаще всего встречаются геморрагические осложнения.

**Цель.** Оценить частоту и структуру кровотечений, связанных с использованием АК в многопрофильном стационаре, и разработать план мероприятий, направленных на снижение риска развития данных осложнений.

**Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы электронные истории болезни пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар с 01.01.2015 по 15.03.2018 и перенесших геморрагические осложнения (в том числе при поступлении в стационар) на фоне приема "лечебных" доз АК, назначенных по следующим показаниям: фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, механический протез сердечного клапана. Оценивали частоту, локализацию, тяжесть и предотвратимость кровотечений, а также их основные и дополнительные причины по методу Root Cause Analysis (RCA, анализ основных причин).

**Результаты.** На протяжении 38 месяцев АК в "лечебных" дозах получали 2093 пациента. У 43 (2,1%) из них были зарегистрированы геморрагические осложнения. Частота назначения варфарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) составила 28%, 32% и 46%, соответственно. Частота кровотечений при лечении разными АК достоверно не различалась и составила 2,8% при приеме варфарина, 1,6% — ПОАК и 2,2% — НМГ. Чаще всего встречались желудочно-кишечные кровотечения (33%) и гематурия (21%). Факторы признаны основной причиной кровотечений в 83,7% случаев, факторы персонала — в 14,0%, организационные факторы — в 2,3%. С ошибками использования ЛС были связаны 16% кровотечений. Сопутствующие

заболевания пациента были самой частой причиной кровотечений (63%). Потенциально предотвратимыми были 35% кровотечений.

**Выводы.** По итогам RCA был составлен план устранения потенциально предотвратимых факторов кровотечений, связанных с пациентом, персоналом и организацией лечебно-диагностического процесса.

**Ключевые слова.** Антикоагулянты, фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, нежелательные лекарственные события, геморрагические осложнения.

**Ш**ирокое применение антикоагулянтов (АК) нередко приводит к нежелательным явлениям (НЯ), требующим обращения за медицинской помощью. Общее число обращений по поводу НЯ, развивающихся на фоне приема антикоагулянтных препаратов, в 2,4 раза превышает таковое при применении опиоидов [1]. По данным Института безопасной лекарственной практики (Institute for Safe Medication Practice), в 2016 году в США зарегистрировано 22 тыс сообщений о развитии НЯ при приеме АК, что составило примерно 10% от всех обращений за медицинской помощью пациентов, принимающих АК [2]. В США в 2013-2014 гг. антикоагулянты были самой частой причиной обращения за неотложной помощью по поводу НЯ; примерно в половине случаев (48,8%) пациенты нуждались в госпитализации [1]. Доля лекарственных нежелательных реакций среди всех осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи в стационаре, составляет 39,6% [3]. Число НЯ в стационаре на 1000 выписанных пациентов, получавших нефракционированный гепарин (НФГ), составило 6,0, низкомолекулярные гепарины (НМГ) или прямые оральные АК (ПОАК) — 7,6, варфарин — 3,7 [3].

Основную долю НЯ, связанных с АК, составляют кровотечения (около 80%) различной локализации [1], которые возникают у 8-19% пациентов, длительно получающих препараты этой группы [4-6]. У пациентов, принимавших АК для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, чаще развивались желудочно-кишечные кровотечения (8495 из 17218 случаев), а также внутримозговые кровоизлияния (1809 из 17218 случаев) [7].

Профилактика НЯ, связанных с приемом АК, в том числе кровотечений, способствует снижению расходов на медицинскую помощь. Например, внедрение программы “*Saving Lives and Saving Money: Hospital-Acquired Conditions*”, разработанной Agency for Healthcare Research and Quality, привело к снижению частоты НЯ в стационарах США в 2010-2014 гг. и позволило сэкономить более 1 млрд долларов [3]. Затраты на лечение последствий НЯ, связанных с приемом АК, в США оцениваются в 40 640\$ в расчете на одно событие (учитывая стоимость медикаментов и трудозатрат медперсонала) [8].

Эффективным инструментом анализа и управления риском возникновения НЯ является анализ основных причин (*root cause analysis* – RCA) [9]. Объединенная комиссия по аккредитации медицинских учреждений США (Joint Commission AHO) в 1997 году впервые использовала метод RCA для анализа ошибок локализации операционного поля (неверная сторона операции). Однако ряд исследователей указывают на низкую эффективность RCA при отсутствии активных действий по устранению выявленных причин события [10]. В настоящее время комплекс “анализ + действие” (RCA2) предполагает не только выявление причин НЯ, но и составление и реализацию плана мероприятий по их устранению [11].

Целью исследования была оценка частоты и структуры кровотечений, связанных с использованием АК в многопрофильном стационаре, с последующей разработкой плана мероприятий, направленных на снижение риска развития данных осложнений.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование включали пациентов, госпитализированных в Многопрофильный медицинский центр Банка России (Москва) с 01.01.2015 по 15.03.2018 и перенесших геморрагические осложнения на фоне применения “лечебных” доз АК, в том числе, при поступлении в стационар. Показания к применению АК в “лечебных” дозах включают в себя следующие: профилактика тромбоэмболий у пациентов с ФП и механическим клапаном сердца, лечение тромбоза глубоких вен, сопровождающегося или не сопровождающегося тромбоэмболией легочной артерии, лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

Критерии включения в исследование: развитие кровотечения на фоне применения “лечебных” доз АК; наличие в клиническом диагнозе заболевания (МКБ-10) следующих состояний: фибрилляция и трепетание предсердий (I48),

протез сердечного клапана (Z95.2), флебит и тромбофлебит бедренной вены (I80.1), флебит и тромбофлебит других глубоких сосудов нижних конечностей (I80.2), флебит и тромбофлебит бедренной вены, других сосудов нижних конечностей в сочетании с легочной эмболией (I26).

Критерии невключения в исследование: анемия без документального подтверждения состоявшегося кровотечения; возникновение кровотечения на фоне применения “профилактических” доз АК; наличие в клиническом диагнозе заболевания (МКБ-10) следующих состояний: постфлебитический синдром (I87.0) (без указания даты тромбоза), флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов нижних конечностей (I80.0), венозные тромбозы (I81-I82), легочная эмболия (I26) при отсутствии флебита и тромбофлебита бедренной вены, других сосудов нижних конечностей.

Тяжесть кровотечения оценивалась по классификациям GUSTO и TIMI [12].

Геморрагические осложнения были проанализированы с помощью методологии RCA по аналогии с формой выявления основной причины возникновения кровотечения при применении варфарина (Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative) [13]. Итогом анализа RCA стало выявление основных причин возникновения кровотечений при применении “лечебных” доз АК (одна причина у каждого пациента). Основной причиной кровотечения эксперт называл фактор, который, предположительно, играл ключевую роль в развитии события (не зависит от прочих факторов, является “корневым” фактором при ответе на вопрос “почему возникло кровотечение?”). В описание результатов не вошли группы причин, не выявленных при анализе. Из-за большого количества возможных факторов развития кровотечений определяли также дополнительные причины (несколько у одного пациента). У разных пациентов одни и те же причины развития кровотечений могли быть как основными, так и дополнительными. Такие группы причин, как “протоколы/процедуры организации”, “управление информацией”, “тех. и мат. обеспечение”, относились к факторам организации, группа причин “коммуникация” не рассматривалась из-за ретроспективного анализа.

Среди основных/дополнительных причин развития кровотечений выявляли ошибки использования лекарственных средств (ЛС), для анализа которых использовали “Классификацию ошибок, связанных с ЛС”, разработанную Фондом фармацевтической помощи Европы (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation) [14].

Группы причин, в отношении которых можно применить профилактические меры, считались “потенциально предотвратимыми”, остальные причины по умолчанию являлись “непредотвратимыми”.

Статистическая обработка данных проведена непараметрическими методами с помощью прикладной программы “IBM SPSS Statistics v22”. Для сравнения количественных показателей использовали U-тест Манна-Уитни, качественных – критерий  $\chi^2$  Фишера. При ненормальном распределении применяли непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range – IQR). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

*Эпидемиология назначения “лечебных” доз АК.* Из медицинской информационной системы ИНТЕРИН ретроспективно были отобраны случаи назначения пациентам “лечебных” доз АК – 2093 (9%) из 23046 пациентов за 38,5 месяцев. Из 2093 электронных исто-

**ТАБЛИЦА 1. Структура назначения “лечебных доз” АК (за 3 года)**

	2015	2016	2017	Всего за 38 мес
Все АК, n (% от пролеченных за год)	634 (8,8)	629 (9,0)	684 (9,3)	2093 (100)
АК, n (% от АК за год)				
Варфарин,	153 (24,1)	142 (22,6)	137 (20,0)	460 (21,9)
НМГ	202 (31,9)	195 (31,0)	218 (31,9)	670 (32,0)
ПОАК	279 (44,0)	292 (46,4)	329 (48,1)	963 (46,0)

Примечание: разница между 2015 и 2016 гг. и между 2016 и 2017 гг. недостоверна

рий болезни с помощью поиска по ключевым словам “кровотечение”, “-рагия”, “геморраг-”, “гемма-” (в графе “клинический диагноз”) были отобраны 64 случая кровотечений на фоне приема “лечебных” доз АК, из которых 43 соответствовали критериям включения и невключения в исследование. Показаниями к назначению АК в “лечебных” дозах (n=2093) были фибрилляция предсердий (71%), венозные тромбозомболические осложнения (18%), острый коронарный синдром (8%), прочие тромбозы (2%) и механический протез клапана (1%).

Структура назначений различных АК в 2015-2017 гг. представлена в табл. 1. Чаще всего назначали ПОАК, причем частота их назначения постепенно увеличилась со временем (примерно на 9% в 2017 г. по сравнению с 2015 г.). Среди ПОАК наиболее распространенным препаратом был апиксабан (рис. 1).

*Характеристика пациентов и антикоагулянтной терапии.* Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 2. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертония (95,0%) и сахарный диабет (39,5%). У 30 (90,5%) пациентов терапию АК назначали на неопределенно длительный срок. Девять (21,0%) пациентов ранее получали нестероидные противовоспалительные препараты регулярно в течение месяца и более, 10 (23,0%) – антиагреганты. Двадцать (46,5%) из 43 случаев кровотечений были выявлены при поступлении в стационар (в 19 случаях они послужили причиной госпитализации). У 30 пациентов текущая госпитализация была повторной: 17 (56,7%) из них госпитализировались в течение последних 6 месяцев, 8 (26,7%) – 6-12 месяцев назад и 5 (15,6%) – 1-5 лет назад. Хирургическое вмешательство в течение последнего месяца было выполнено 23 (53,5%) пациентам; у 17 (74%) из них источник кровотечения находился в области послеоперационной раны.

Все пациенты на момент развития кровотечения получали АК в “лечебных” дозах: НМГ – 15 (34,9%), варфарин – 13 (30,2%) и ПОАК – 15 (34,9%), в том числе ривароксабан – 7, апиксабан – 5 и дабигатран – 3. Стандартные дозы АК принимали 18 (42,8%) пациентов, сниженные – 15 (34,9%) и повышенные – 10 (23,3%).

*Частота и характеристика кровотечений.* В целом частота кровотечений при применении “лечебных” доз АК составила 2,1%, или 18,5 случаев на 10 000 выписан-

ных пациентов. Частота кровотечений на фоне приема варфарина, НМГ и ПОАК достоверно не отличалась: 2,8%, 2,2% и 1,6%, соответственно. Большинство кровотечений были легкими (63% – по классификации GUSTO и 72% – по классификации TIMI) (рис. 2). В 35 (81,5%) случаях после кровотечения терапия АК была приостановлена, а 14 (32,5%) пациентам потребовалось переливание крови. Структура кровотечений по локализации представлена на рис. 3.

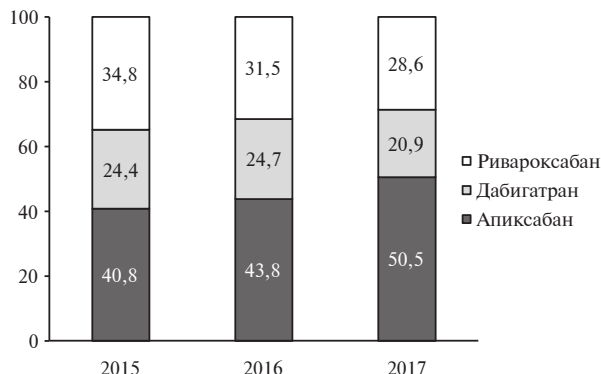
*Анализ основных и дополнительных причин развития кровотечений.* Основные и дополнительные причины развития кровотечений распределяли на 3 категории – факторы пациента, персонала и факторы организации (системные факторы, связанные с организацией клинических процессов). Всего было выделено 169 причин, включая 43 основных и 126 дополнительных (рис. 4).

Факторы, связанные с пациентом, были признаны основной причиной кровотечений в 83,7% случаев (36 событий), факторы персонала – в 14,0% (6 событий) и факторы организации – в 2,3% (1 событие). Доля “потенциально предотвратимых” основных причин составила 35,0% (15 событий): факторы, связанные с пациентом, – 7, факторы персонала – 6, факторы орга-

**ТАБЛИЦА 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов с кровотечениями**

Показатели	Значения
Всего пациентов	43
Женщины, n (%)	15 (35,0)
Возраст, медиана (IQR)	73 (11,0)
Механический протез клапана, n (%)	2 (4,5)
Фибрилляция предсердий, n (%)	30 (70,0)
Тромбоз глубоких вен, n (%)	11 (25,5)
Кровотечение в анамнезе, n (%)	14 (32,5)
Индекс коморбидности Charlson, медиана (IQR)	11,5 (6,0)
Сахарный диабет, n (%)	17 (39,5)
Инсульт в анамнезе, n (%)	10 (23,0)
Артериальная гипертония, n (%)	41 (95,0)
Активная опухоль,* n (%)	9 (21,0)

Примечание: \*метастазы, текущая химио- или лучевая терапия, отсутствие ремиссии в последние 6 мес

**Рис. 1. Структура (%) назначения ПОАК (за 3 года)** Разница между годами недостоверная

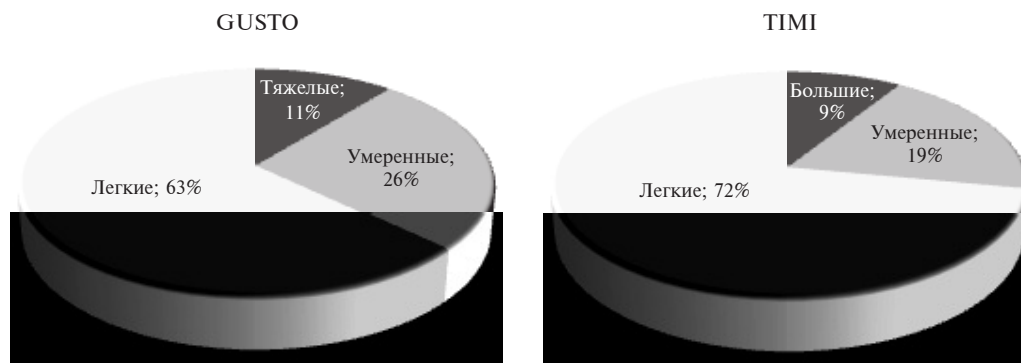


Рис. 2. Распределение (%) кровотечений по тяжести по критериям GUSTO и TIMI; n=43

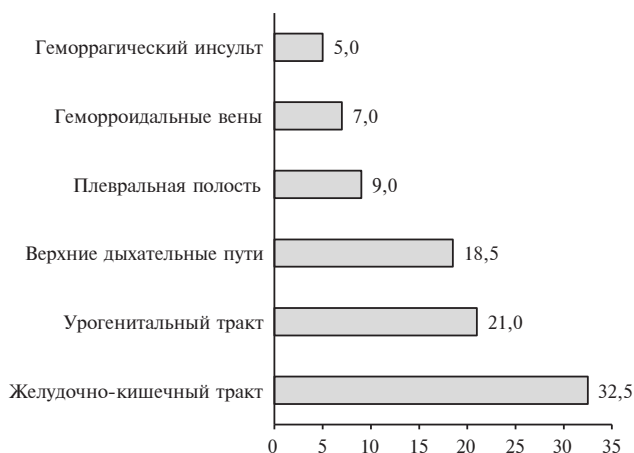


Рис. 3. Распределение (%) кровотечений по локализации; n=43

низации – 1.

Среди дополнительных причин кровотечений при использовании “лечебных” доз АК факторы, связанные с пациентом, имелись в 52,5% случаев (66 событий), факторы организации – в 31,5% (40 событий), факторы персонала – в 16,0% (20 событий). Доля “потенциально предотвратимых” дополнительных причин составила 71,4% (90 событий): факторы, связанные с пациентом, – 30, факторы персонала – 20, факторы организации – 40. Среднее количество дополнительных причин возникновения кровотечений на одного пациента – 2,9.

**Ошибки, связанные с использованием ЛС.** Основной причиной 7 (16,3%) из 43 кровотечений были ошибки использования ЛС: отсутствие систематического пересмотра антикоагулянтной терапии при лабильном уровне МНО во время приема варфарина (2 случая), некорректный режим дозирования ривароксабана (повышение дозы) у пациентов с тромбозом глубоких вен (1), отсутствие коррекции дозы НМГ по массе тела пациента (1), превышение длительности лечения АК у пациента со спровоцированным тромбозом дистальных глубоких вен (1), неоправданное назначение антиагреганта на фоне терапии АК (1), неверная периоперационная тактика ведения пациента, принимающего варфарин (1).

Ошибки использования ЛС составили 20,6% от дополнительных причин, относящихся к факторам персонала и пациента (26 из 126): систематическое отсутствие пересмотра антикоагулянтной терапии при лабильном уровне МНО во время приема варфарина (4 случая), повышение/снижение дозы АК из-за отсутствия периодического пересмотра риска кровотечения пациента (7), несоблюдение пациентом рекомендаций врача (4), неоправданное назначение антиагрегантов при лечении АК (3), отсутствие пересмотра длительности терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен в анамнезе, с существующим постфлебитическим синдромом (3), отсутствие расчета дозы НМГ в зависимости от массы тела пациента (3).

**Профилактика кровотечений при лечении АК.** По итогам анализа составлен план мероприятий по устранению потенциально предотвратимых причин кровотечений у пациентов, получающих “лечебные дозы” АК.

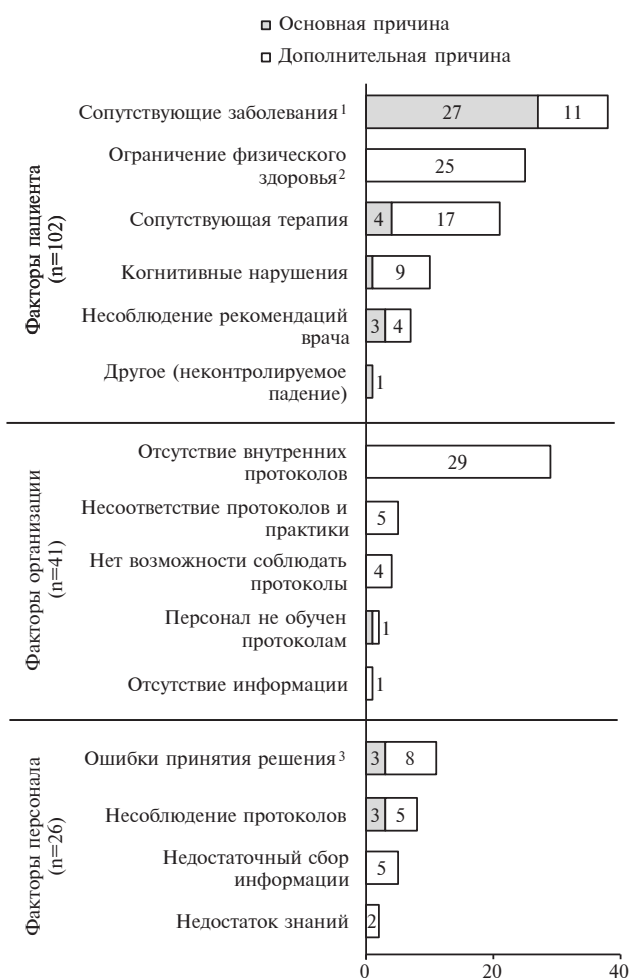
Устранение потенциально предотвратимых факторов, связанных с пациентом:

- Повторная стратификация риска кровотечения пациента (включая оценку гемостаза), получающего терапию АК, в периоперационном периоде: за день до операции и после операции.
- Создание амбулаторного “Кабинета антикоагулянтной терапии” для консультации пациентов, получающих АК неопределенно длительный период, в том числе перед оперативным вмешательством (возможно, в рамках кабинета предоперационной подготовки пациента).
- Создание регистра для активного амбулаторного наблюдения пациентов, получающих двойную/тройную антитромботическую терапию, обязательный пересмотр антитромботической терапии при посещении поликлиники или на дому у данной категории пациентов.
- Обязательная оценка потенциальной угрозы межлекарственного взаимодействия по системе “светофор” в листе назначения у пациентов, получающих варфарин.

Устранение потенциально предотвратимых факторов персонала:

- Обязательный пересмотр антикоагулянтной терапии





**Рис. 4. Структура основных и дополнительных причин кровотечений.** <sup>1</sup>Сопутствующие заболевания: индекс коморбидности Char  $\geq 4$  [19]. <sup>2</sup>Наличие в анамнезе, при первичном осмотре или в диагнозе хронических заболеваний, приводящих к стойким ограничениям физического здоровья (нарушение двигательной активности, хроническая боль, сердечная/дыхательная недостаточность и т.д.); Некорректная интерпретация клинических данных и инструкций в момент принятия решения

(амбулаторной службой/при повторной госпитализации), если МНО при лечении варфарином систематически (>2 раз при интервале более месяца между измерениями) не находится в терапевтическом диапазоне (за исключением периоперационного периода).

- Наличие информации о режиме дозирования/длительности лечения/сроках пересмотра терапии АК в выписном эпикризе пациента, получающего АК по поводу венозных тромбозов/тромбозов артерий. Режим терапии АК должен пересматриваться с учетом модификации факторов риска кровотечения/тромбозов/тромбозов артерий через запланированный интервал времени.
- Протокол передачи информации о высоком риске

кровотечения у пациента, получающего АК в периоперационном периоде, между амбулаторным звеном и стационаром и между лечащим врачом и оперирующим хирургом.

- Активный амбулаторный мониторинг пациентов, получающих варфарин (извещение о времени забора крови + фиксация результатов МНО службой оказания помощи на дому).
- Обеспечение высокого уровня приверженности врачей действующим клиническим рекомендациям по назначению АК терапии и инструкциям по использованию АК, в том числе с помощью системы поддержки принятия решений.

Профилактика потенциально предотвратимых факторов организации:

- Обязательное взвешивание пациента, получающего НМГ (при повторной госпитализации); титрование дозы НМГ (“шаг титрования” – 2,5 мл); обучение персонала дозированию и введению необходимой дозы НМГ пациентам с тромбозом глубоких вен.
- Система контроля исполнения протоколов использования “лечебных” доз АК в стационаре с помощью критериев качества.

### Обсуждение

Частота кровотечений у пациентов, принимающих “лечебные” дозы АК, в настоящем исследовании составила 18,5 на 10 000 выписанных пациентов. По данным Американского агентства по качеству и исследованиям в здравоохранении, частота кровотечений при приеме АК у пациентов в возрасте старше 65 лет в стационарах США в 2011 г. равнялась 16,4 на 10 000 выписанных пациентов [15]. Разница в частоте кровотечений может быть обусловлена высоким средним возрастом пациентов в нашем исследовании ( $73 \pm 11$  лет), а также увеличением частоты назначения АК по сравнению с таковой в 2011 г. Таким образом, геморрагические осложнения были отмечены у 2% пациентов, которые в стационаре получали “лечебные” дозы АК. Для сравнения, кровотечения развиваются у 8-19% пациентов, длительно получающих терапию АК, в том числе амбулаторно [4-6]. Можно предполагать, что большая часть кровотечений при приеме АК возникает на амбулаторном этапе.

В нашем исследовании кровотечения развивались у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, которым АК назначали на неопределенно длительный срок (90,5%), преимущественно по поводу ФП (70%). Чаще всего у пациентов с ФП возникали желудочно-кишечные кровотечения – в 37% случаев. В исследовании R. Hart и соавт. частота кровотечений этой локализации у пациентов с ФП составила 49% [7]. Высокая частота повторных госпитализаций (70%), кровотечений в анамнезе (32,5%), активных онкологических заболеваний (21%) свидетельствует о тяжести состояния пациентов, явившейся самой частой основной причиной возникновения кровотечений при приеме “лечебных доз” АК (63% всех основных причин). Факторы пациента были основной причиной 83,7%

кровотечений. Сходные данные приводят С. Graves и соавт. [16]. Доля тяжелых кровотечений составила 11,5% по классификации GUSTO и 9,5% по классификации TIMI. В аналогичном исследовании Gregory и соавт. доля тяжелых кровотечений по критериям GUSTO достигла 32% [8].

В нашем исследовании кровотечения развивались у 2,8% пациентов, получавших варфарин. В работе Daniels и соавт. частота кровотечений на фоне приема варфарина у пациентов терапевтического и хирургического профиля составила 1,5% и 13,5%, соответственно [17]. При лечении ПОАК мы зарегистрировали кровотечения у 1,6% пациентов. В Германии (German Claims Database) частота кровотечений у амбулаторных и стационарных пациентов с ФП, принимающих ПОАК, была выше (8%), что может свидетельствовать о более высоком риске кровотечений на амбулаторном этапе лечения [18]. Частота кровотечений у пациентов, которым назначали “лечебные” дозы НМГ, составила 2,2%. Следует отметить, что препараты этой группы получали около двух третей пациентов с внутрибольничными гемorragическими осложнениями (не при поступлении). Это может быть связано с назначением НМГ пациентам с высоким риском кровотечения или их применением в периоперационном периоде (около половины пациентов перенесли оперативное вмешательство в течение месяца до развития кровотечения). В 74% (17 из 23 пациентов) случаев источник кровотечения находился в области послеоперационной раны, что могло быть связано с несовершенством “хирургического” гемостаза (помимо высокого риска кровотечения пациента).

Низкая приверженность (несоблюдение рекомендаций врача, когнитивные нарушения) пациентов ассоциировалась с сокращением времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при приеме варфарина. Тяжесть состояния пациентов в 27 случаях (63%) была ключевым фактором развития кровотечений, при этом 23 из 27 пациентов находились в периоперационном периоде.

У каждого пятого пациента среди основных и дополнительных причин кровотечений при применении “лечебных” доз АК были отмечены ошибки использования ЛС, в том числе связанные с выбором препарата (например, продолжение приема антагониста витамина К у пациентов, у которых МНО систематически находилось за пределами целевого диапазона), режима дозирования или длительности лечения АК, необоснованным назначением антиагрегантов на фоне приема АК. Отсутствие собственных внутренних протоколов терапии АК в ММЦ до конца 2017 г. могло быть причиной высокой частоты “факторов организации” (29%) среди дополнительных причин возникновения кровотечений.

### Ограничения работы

Данное исследование проводилось ретроспективно путем анализа электронных историй болезни, поэтому

информация о ряде факторов, способствующих возникновению кровотечений (например, ограничение передачи информации), отсутствовала. Ограничение выборки, в частности исключение из анализа “профилактических” доз АК, могло повлиять на итоговую структуру результатов. Основные и дополнительные причины возникновения кровотечений определялись ретроспективно и носят вероятностный характер.

### Заключение

Гемorragические осложнения развивались примерно у 2% стационарных пациентов, получавших “лечебные” дозы АК. Частота кровотечений была ниже всего при лечении ПОАК, хотя риск их развития достоверно не отличался при применении различных АК, в том числе НМГ и варфарина. Самыми частыми основными причинами развития кровотечений на фоне “лечебных доз” АК были факторы пациента (83,8%). Высокая доля “потенциально предотвратимых” событий (35,0%), а также большое количество “потенциально предотвратимых” дополнительных причин кровотечений (71,4%) у пациентов, получающих “лечебные” дозы АК, свидетельствует о необходимости разработки профилактических мер. Анализ структуры назначений АК и причин развития кровотечений по методу RCA позволяет составить целенаправленный план устранения “потенциально предотвратимых” нежелательных лекарственных реакций.

### Конфликт интересов: нет.

1. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US Emergency Department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA* 2016;316:2115-25.
2. Institute for Safe Medication Practices, QuarterWatch. Annual Report Issue - July 2017 URL: <https://www.ismp.org/quarterwatch/annual-report-2016>
3. National efforts to make care safer, saving lives and saving money: hospital-acquired conditions update (Final Data), 2010-2014. URL: [https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/interimhacrate2014\\_2.pdf](https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/interimhacrate2014_2.pdf)
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
8. Piazza G, Nguyen TN, Cios D, et al. Anticoagulation-associated adverse drug events *Am J Med* 2011;124(12):1136-42.
9. Kellogg KM, Hettlinger Z, Shah M, et al. Our current approach to root cause analysis: is it contributing to our failure to improve patient safety. *BMJ Qual Saf* 2017;26(5):381-7.
10. Percarpio KB, Watts BV. A cross-sectional study on the relationship between utilization of root cause analysis and patient safety at 139 Department of Veterans Affairs medical centers. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2013;39(1):32-7.
11. Boston, MA: National Patient Safety Foundation; 2015. RCA2: Improving Root Cause Analyses and Actions to Prevent Harm. URL: <https://psnet.ahrq.gov/resources/resource/29089>
12. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736-47.
13. A Consortium-developed quick reference for anticoagulation. Anticoagulation Toolkit, V.1.8. URL: [http://www.anticoagulationtoolkit.org/sites/default/files/toolkit\\_pdfs/toolkitfull.pdf](http://www.anticoagulationtoolkit.org/sites/default/files/toolkit_pdfs/toolkitfull.pdf)
14. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE). Classification for drug related problems, V8.02. URL: [http://www.pcne.org/upload/files/230\\_PCNE\\_classification\\_V8-02.pdf](http://www.pcne.org/upload/files/230_PCNE_classification_V8-02.pdf).
15. Weiss AJ, Elixhauser A. Characteristics of adverse drug events originating during the hospital stay, 2011. *AHRQ*: 2013.
16. Graves CM, Haymart B, Kline-Rogers E, et al. Root cause analysis of adverse events in an Outpatient Anticoagulation Management Consortium. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2017;43(6):299-307.
17. Daniels PR, Manning DM, Moriarty JP, et al. Improving inpatient warfarin therapy safety using a pharmacist-managed protocol. *BMJ Open Qual* 2018;7(2):

e000290.

18. Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M. Effectiveness and safety of non-vitamin K oral anticoagulants in comparison to phenprocoumon: Data from 61,000 patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2018;118(3):526-38.
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.

### Causes of hemorrhagic complications in hospitalized patients receiving therapeutic doses of anticoagulants

**A.A. Chernov<sup>1,2</sup>, E.B. Kleymenova<sup>1,2,3</sup>, D.A. Sychev,  
A.A. Abilmazhinova<sup>1,2</sup>, L.P. Yashina<sup>1,3</sup>, V.A. Otdelenov<sup>1,2</sup>,  
S.A. Payushchik<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>General Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow,

<sup>3</sup>Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russia

Anticoagulants (AC) frequently cause adverse drug reactions, hemorrhagic complications being the most common among them. Root cause analysis (RCA) can be a component of effective system for hemorrhagic complications prevention.

**Aim.** To assess the frequency and structure of bleedings associated with anticoagulation in a multidisciplinary hospital and to develop the action plan for prevention of these complications.

**Material and methods.** We conducted a retrospective analysis of electronic medical records of patients who were hospitalized in a multidisciplinary hospital from 01.01.2015 to 15.03.2018 and developed hemorrhagic complications (including on admission) during treatment with AC in therapeutic doses for atrial fibrillation, deep vein thrombosis, pulmonary embolism or heart valve mechanical prosthesis. We studied

the rate, location, severity and preventability of bleedings and identified the main and additional causes by the RCA.

**Results.** Over 38 months, 2,093 patients were treated with AC, that is, warfarin (22%), low molecular weight heparins (LMWH) (32%) and direct oral anticoagulants (46%). Forty three of them (2%) had hemorrhagic complications. The occurrence of bleedings in users of warfarin, direct oral anticoagulants and LMWH was 6.2, 7.2 and 7.2 per 1,000 prescriptions, respectively. The most frequent bleedings were gastrointestinal (33%) and hematuria (21%). Patient factors were the main cause of bleeding in 83.7% of cases, staff factors in 14% of cases, and organizational factors in 2.3% of cases. The most common primary cause of bleeding were the concomitant diseases (63%). Sixteen per cent of patients developed bleedings as a result of medication errors. Thirty five per cent of bleedings were potentially preventable.

**Conclusions.** Using the results RCA, we developed an action plan for prevention of bleedings in patients being treated with AC.

**Key words.** *Anticoagulants, atrial fibrillation, deep vein thrombosis, adverse drug events, hemorrhagic complications, root cause analysis.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** Anton Chernov, MD, General Medical Center of the Bank of Russia, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 123995, Russia. sbornaya1med@yandex.ru.

**To cite:** Chernov AA, Kleymenova EB, Sychev DA, et al. Causes of hemorrhagic complications in patients receiving therapeutic doses of anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):23-29. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-23-29.