



ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА АНТИТРОМБОЦИТАРНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

А.С. Рудой

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь.
E-mail: andrewrudoj@gmail.com

УДК 616.132.2-008.6-08

Ключевые слова: двойная антитромбоцитарная терапия, продолжительность, ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины, ишемические события, кровотечения, чрескожное коронарное вмешательство, острый коронарный синдром.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. А.С. Рудой. Эволюция взглядов на антитромбоцитарную терапию при остром коронарном синдроме. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 462–437.

В обзорной статье представлены современные данные по одному из ключевых вопросов современной кардиологии — продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом, в том числе после коронарной ангиопластики. Проведен анализ актуальных клинических рекомендаций (в том числе ESC-2017 по двойной антиагрегантной терапии и остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST), освещены результаты недавних клинических исследований и проведенных метаанализов. Учитывая дилемму балансирования между рисками тромбозомболических событий и осложнений кровотечения у данных пациентов, представлена шкала оценки рисков ишемических и геморрагических событий, сформированная по результатам исследований DAPT и PRECISE-DAPT.

EVOLVING VIEWS ON ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROME

A.S. Rudoy

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Key words: dual antiplatelet therapy, duration, acetylsalicylic acid, thienopyridine, ischemic events, bleeding, percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome.

FOR REFERENCES. A.S. Rudoy. Evolving Views on Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 462–437.

The review article presents current data on one of the key issues of modern cardiology – the duration of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome, including postcoronary angioplasty. The analysis of current clinical recommendations (including ESC-2017 for dual antiplatelet therapy and acute coronary syndrome with ST segment elevation) was carried out, the results of recent clinical studies and meta-analyses were high-lighted. Given the dilemma of balancing the risks of thrombotic events and complications of bleeding in these patients, a scale for assessing the risks of ischemic and hemorrhagic events, formed on the basis of the results of the DAPT and PRECISE-DAPT studies, is presented.

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), состоящая из комбинации аспирина и перорального блокатора рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) — P2Y₁₂ тромбоцитов, является основополагающей для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) и до сих пор остается предметом многочисленных дискуссий и, все в меньшей степени, неопределенности.

Согласно эпидемиологическим данным в Европе с 2015 года от 400 000 до 2 200 000 пациентов в год имеют показания для ДАТТ после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и/или инфаркта миокарда (ИМ) соответственно [1], и эти показатели неуклонно растут.

Данные первого рандомизированного клинического исследования (РКИ), продемонстрировавшие прево-

сходство ДАТТ над гипокоагулянтной терапией у пациентов, перенесших ЧКВ, были опубликованы еще более 20 лет назад [2]. На сегодняшний день ДАТТ посвящено более чем 35 РКИ, включивших около 225 000 пациентов. ДАТТ является одной из наиболее интенсивно изученных вариантов лечения и профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (*major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACE*) [3].

Наряду с прогрессивным усовершенствованием стратегий ингибирования P2Y₁₂, исследования, охватывающие, в первую очередь, более безопасные (от тиклопидина до клопидогреля), а затем более мощные и предсказуемые (от клопидогреля к тикагрелору и/или прасугрелю) лекарственные средства, одновременно сфокусировались на оптимальной продолжительности



их назначения. Необходимость изучения более длительных режимов ДАТТ, в первую очередь, возникла из-за обеспокоенности по поводу развития позднего и очень позднего тромбоза стентов с лекарственным покрытием первого поколения (drug eluting stents, DES) [4]. Однако, с момента появления DES нового поколения риск отдаленного по времени тромбоза стента значительно снизился. Следовательно, возник вопрос оправдания риска кровотечения, связанного с продлением ДАТТ более чем на 1 год, в виду малого абсолютного преимущества с точки зрения поздней профилактики тромбоза стента. С другой стороны, появились новые доказательства того, что ДАТТ снижает долгосрочный риск т. н. «не-стент-связанного» ИМ и/или инсульта. Акцент стратегий исследований по ДАТТ сместился с местного (т. е. связанного со стентом) [1–5] на системный (т. е. способствующий профилактике тром-ботической окклюзии артериальных сосудов) уровень, обеспечивая комплексную защиту пациента. Таким образом, появление более безопасных стентов DES-нового поколения и результаты последующих РКИ определили серьезное изменение парадигмы о сроках продолжительности ДАТТ в клинической практике.

Параллельно в кардиологической практике существует неясность в отношении оптимального типа и продолжительности ДАТТ у пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС), которые в одном случае подвергаются коронарной реваскуляризации, а в другом получают только оптимальную медикаментозную терапию [10]. Сохраняется актуальность проблемы оценки соотношения риска ишемических / геморрагических событий при выборе схем агрессивной антитромботической профилактики у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Кроме того, исследования порой имеют явно противоречивые результаты в силу ограниченных и/или крайне гетерогенных данных (например, пожилые пациенты с коморбидными заболеваниями или с большим риском кровотечения), где компромисс между преимуществами и рисками ДАТТ может отличаться от исследований с включением более однородных когорт пациентов.

Обсуждение

Современная АТТ во время и после ЧКВ включает обязательное применение аспирина, внутривенной гипокоагуляции (нефракционированного / низкомолекулярного гепарина или бивалирудина) и ингибитора P2Y₁₂ (клопидогрель для стабильных пациентов и прасугрел или тикагрелор при ОКС). Кроме того, в ситуациях спасения у пациентов с высоким тромботическим риском, либо при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) (особенно у пациентов, которые получили раннее лечение после появления симптомов или у молодых людей с низким уровнем риска кровотечения) могут использоваться антагонисты гликопротеиновых рецепторов GP IIb / IIIa (GPI) [11]. Однако в настоящее время возникли предпосылки и необходимость в дополнительных данных. Продолжительность ДАТТ с блокаторами P2Y₁₂

надлежащим образом оценивалась только в двух РКИ: с тикагрелором – при ИМнST (исследование PEGASUS) [12] и с прасугрелом – при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) (исследование DAPT) [13]. При этом неизвестно, могут ли выводы из каждого исследования применяться к другому препарату, а интерпретация результатов как классового эффекта или эффекта конкретного лекарственного средства остается сложной.

Если рассматривать вопрос перипроцедурного ведения ЧКВ, то в настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании антиагрегантной и гипокоагулянтной терапии. Приблизительно в 15 РКИ отражены данные об оптимальной длительности ДАТТ после перенесенного ЧКВ. Допускаются эмпирические предпосылки, что чем меньше длительность ДАТТ, тем ниже риск кровотечения, причем самая короткая продолжительность ДАТТ во всех ранних исследованиях составляла от 2-х до 3-х месяцев. Вместе с тем, длительная ДАТТ (>1-го года) может быть обоснована в отдельных случаях: к примеру, у пациентов с низким риском кровотечения и/или без кровотечения в течение 1-го года лечения при одновременно имеющемся высоким ишемическом риске (предшествующий ИМ), как продемонстрировано в исследовании PEGASUS [12]. Так, в исследовании 2015 года PEGASUS TIMI 54 были определены показания для долгосрочного использования тикагрелора у пациентов с предшествующим (одним и тремя годами ранее) ИМ. Всем пациентам (n=21162) к аспирину в низкой дозе дополнительно назначали двухкратный прием тикагрелора (либо 90 мг, либо 60 мг) в сравнении с плацебо. Медиана наблюдения составила 33 месяца. Лечение тикагрелором значительно уменьшало риск СС-смерти, ИМ или инсульта, но увеличивало риск тромбоза при ИМ без снижения общей смертности. Авторы исследования предположили, что доза тикагрелора в 60 мг может представлять более привлекательный профиль риска, хотя разница между двумя дозами была незначительной.

В 2014 году исследование DAPT (Dual Antiplatelet Therapy Study), включившее 9961 пациента, показало, что продление ДАТТ более года после стентирования DES значительно снижает риск тромбоза стента и комбинированной конечной точки эффективности – MACE, по сравнению с монотерапией аспирином, однако это сопровождалось повышением риска кровотечения без снижения (даже с тенденцией к увеличению!) общей смертности [13]. *Тем не менее, данное исследование стало основополагающим для продвижения концепции о возможности и целесообразности продления ДАТТ* [14].

В исследовании PROTECT (Patient-Related Outcomes With Endeavor против Cypher Stenting) был апробирован показатель DAPT-score (с общей оценкой показателя риска от -2 до 10), где в алгоритме оценки учитывались девять прогностических факторов (возраст, застойная сердечная недостаточность/фракция выброса левого желудочка, аортокоронарное шунтирование (АКШ), ИМ/ или ЧКВ, инсульт в анамнезе, диабет, диаметр стента менее 3 мм, курение и стент с паклитакселом) [15]. В рамках исследования показатель



высокого риска DAPT (например, оценка >2) выявлял пациентов, которые получали выгоду от продолжительного 30-месячного курса ДАТТ. В частности, взвешенные коэффициенты риска и пользы (NNT) снижения ишемического события (ИМ, тромбоза стента, ССЗ и др. цереброваскулярных событий) равнялось 34 с незначительным увеличением риска кровотечения (NNT вреда = 272). С другой стороны, при показателе низкого риска DAPT (<2) у отобранных пациентов, не получающих от продленной ДАТТ снижения частоты ишемических событий, значительно увеличивалась частота умеренного / большого кровотечения (NNT осложнений = 64). Поскольку в исследовании PROTECT длительность ДАТТ не была рандомизирована, значение оценки показателя DAPT для определения продолжительности терапии (АСК + тиенопиридин) было распространено только на пациентов, у которых не было ишемических событий и значительных кровотечений на протяжении первых 12 месяцев после перенесенного ЧКВ. Кроме того, пациенты, включенные в это исследование, были достаточно гетерогенны: 30 % – с ОКС, большая часть которых представлена ОИМnST. В качестве ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов были использованы как клопидогрел (65 %), так и прасугрел (35 %), не было ограничений и по виду имплантированных стентов (применялись 4 вида DES).

Возникла необходимость в дополнительной валидации оценки ДАТТ для создания рекомендаций по продолжительности терапии. Очередным из таких исследований стал регистр в США и Европе PARIS (Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients) – многоцентровое обсервационное исследование у пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией стента для изучения влияния различных режимов прекращения ДАТТ на последующие клинические неблагоприятные события [16]. Однако значимость оценки риска кровотечения и / или ишемического риска PARIS для определения продолжительности ДАТТ осталась неясной, поскольку продолжительность терапии, как и в исследовании PROTECT не была рандомизирована. Осталось неясным и то, как длительность ДАТТ должна основываться на одновременной оценке признаков риска ишемии и кровотечения. В частности, высокий уровень ишемического риска наблюдался примерно у 40 % пациентов с высоким риском кровотечений; одновременное выявление низкого ишемического и геморрагического риска наблюдалось в 65,3 % случаев [17].

Таким образом, можно сделать выводы, что среди всех предыдущих исследований, в первую очередь, исследования DAPT и PEGASUS внесли вклад в обновление оценки риска геморрагических осложнений. Исследование DAPT впервые акцентировало внимание на значимости степени снижения числа ишемических событий, не ассоциированных со стентом, как важного фактора соотношения риск/преимущество при длительном использовании ДАТТ. Как оказалось, снижение риска ишемических событий (скорректированное по типу стента и тиенопиридинового препарата) не зависело от риска тромбоза стента. Таким образом, клинико-нозологические характеристики

пациента стали более важными для определения продолжительности ДАТТ, чем выбор стентов. Этот факт был подтвержден в ряде других исследований [12, 18, 19] и может быть использован в качестве аргумента для девиза «лечить пациента, а не стент». Впервые было выявлено то, что ранний анамнез кровотечения, женский пол и пожилой возраст, а также хроническая болезнь почек (ХБП) являются основными факторами, связанными с риском кровотечения. В этих случаях продолжительность ДАТТ следует сокращать.

К 2017 году появились новые «инструменты», помогающие практикующим врачам определять оптимальную продолжительность ДАТТ. Один из них – это исследование PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy), опубликованное в журнале «Lancet» в 2017 году [20]. Исследование PRECISE-DAPT оценивало прогноз внегоспитального кровотечения у 14 963 пациентов, получавших субэквивалентную ДАТТ (аспирин и клопидогрел) после перенесенного ИМ с коронарной ангиопластикой в течение последующего года (360 дней). Прогностическая эффективность новой оценки проверялась на когорте пациентов, получавших ЧКВ из исследований PLATO (n=8595) и регистра Bern PCI (n=6172) [21, 22].

С помощью регрессионного анализа (стратифицированного в ходе исследования) были установлены предикторы большого и/или незначительного кровотечения при выписке из стационара. Разработан простой пятипозиционный количественный показатель риска кровотечения, основанный на оценке возраста пациентов, клиренса креатинина, уровня гемоглобина, количества лейкоцитов и предшествующего самопроизвольного кровотечения (таблица). Алгоритм прогноза, включающий оценку PRECISE-DAPT, показал улучшенную интегрированную дискриминацию и реклассификацию по сравнению с оценкой риска кровотечения в предшествующих исследованиях PARIS и пр. Предиктивная ценность влияния показателя PRECISE-DAPT на ишемические / геморрагические риски также оценивалась у пациентов (n=10081), рандомизированных на разные по продолжительности интервалы ДАТТ: длительной – 12–24 месяца и короткой – 3–6 месяцев. Установлено, что у пациентов с показателем PRECISE-DAPT >25 при продлении ДАТТ имеется высокий риск кровотечения (NNT=38) при отсутствии снижения ишемического риска. С другой стороны, продление ДАТТ у пациентов без высокого риска кровотечения (PRECISE-DAPT <25) ассоциировалось со значительным снижением комбинированной «ишемической» конечной точки (ИМ, тромбоза стента и ревааскуляризации сосудов, инсульта – NNT=65) без увеличения частоты кровотечений.

Рассмотренные выше алгоритмы оценки геморрагических и ишемических рисков DAPT и PRECISE-DAPT, предназначенные для оценки преимуществ и рисков разной по продолжительности ДАТТ, согласно имеющимся доказательствам в настоящее время рекомендованы Европейскими обществами к использованию и внедрению в практику [3]. В частности, в



Таблица – Оценка риска для принятия решения о продолжительности двойной антиагрегантной терапии

Время использования	PRECISE-DAPT					DAPT		
	Во время коронарного стентирования					После 12 мес. беспрецедентного приема ДАТТ		
Оценка стратегии длительности ДАТТ	Короткая ДАТТ (3–6 мес.) Стандартная / Длительная ДАТТ (12–24 мес.)					Стандартная ДАТТ (12–24 мес.) Длительная ДАТТ (30 мес.)		
Калькулятор счета	Нб	≥ 120 115 110 105 100					Возраст ≥ 75	-2
	WBC	≤ 5 8 10 12 14 16 18 20					от 65 до < 75	-1
	Возраст	≤ 50 60 70 80 90					< 65	0
	ККр	100 80 60 40 20 0					Курение	1
	Кровотечение	нет да					Сахарный диабет	1
	Точка счета	0 2 4 6 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30					ИМ в анамнезе	1
							Первичная ЧКВ или ИМ	1
Диапазон оценки	Счет от 0 до 100					Стент с паклитакселом	1	
Принятие решения	Счет ≥ 25 > короткая ДАТТ Счет < 25 > стандартная / длительная ДАТТ					Диаметр стента < 3 мм	1	
						ЗСН / ФВ ЛЖ < 30 %	2	
						АКШ	2	
						от -2 до 10		

Сокращения: **АКШ** – аортокоронарное шунтирование; **ЗСН** = застойная сердечная недостаточность; **ККр** = клиренс креатинина; **ДАТТ** = двойная антиагрегантная терапия; **Нб** = гемоглобин; **ФВ ЛЖ** = фракция выброса левого желудочка; **ИМ** = инфаркт миокарда; **ЧКВ** = чрескожное коронарное вмешательство; **PRECISE-DAPT** = **PRE**dicting **bleeding**.

Осложнения: У пациентов, перенесших имплантацию стента и субэквивалентную двойную антитромбоцитарную терапию; **WBC** = количество лейкоцитов.

Примечание: Для оценки **PRECISE-DAPT** используется номограмма оценки: отмечается значение пациента для каждой из пяти клинических переменных оценки и рисуются вертикальные линии до оси «Точка»; определяется количество точек, полученных для каждой клинической переменной. Затем суммируются полученные точки для каждой клинической переменной с общим счетом. Для оценки **ДАТТ** суммируются положительные баллы для каждого значения и высчитывается значение общего балла.

сотрудничестве с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) Европейское общество кардиологов (ESC) разработало и издало в 2017 году рекомендацию по двойной антиагрегантной терапии с обновлением принципов использования ДАТТ в различных условиях.

Рекомендации охватывают широкий спектр патологии. В частности, отражены вопросы длительности ДАТТ при ЧКВ, при вторичной профилактике ИБС, а также при ведении ОКС без интервенционного вмешательства (т. е. с помощью оптимальной медикаментозной терапии), в том числе в сочетании с пероральной антикоагулянтной терапией. Важно отметить, что данное руководство соответствует всем другим рекомендациям ESC 2017 по разделам, включая лечение ОИМnST [11] и заболеваний периферических артерий [23].

У пациентов со стабильным течением ИБС после элективной (плановой) ЧКВ при высоком риске кровотечения (**PRECISE-DAPT** >25) впервые уточнены позиции доказательств и рассмотрены варианты ограниченного по продолжительности (до 3 месяцев, IIa B) и ультракороткого (<1 месяца, IIb C) курса

ДАТТ. При невысоком риске кровотечения возможен стандартный (до 6 месяцев, I A) и/или длительный курс (от 6–12 до 30 месяцев, IIb A) при условии хорошей переносимости ДАТТ. Тем не менее, ни одна из этих моделей прогноза риска не была проспективно проверена в хорошо спланированных РКИ, поэтому их ценность в прогнозе улучшения результатов лечения остается неясной.

Назначение ДАТТ при ОКСnST после перенесенного ЧКВ при современных доказательствах, подтверждающих превосходство ингибиторов P2Y12 тикагрелора и прасугреля над клопидогрелем, рассматривается, как правило, с позиций их применения (при возможности) в течение 1 года (I, A) при отсутствии противопоказаний. Данные, подтверждающие ценность комбинации аспирина и клопидогреля у пациентов с ОКС, были широко освещены в предыдущих рекомендациях (ОКСbпST, 2015). Несмотря на то, что прасугрел и тикагрелор значительно увеличивают риск крупных кровотечений, не связанных с АКШ и тромболизисом, взвешенные коэффициенты пользы составили – 46 и 53 соответственно, вреда – 167 для



обоих лекарственных средств. Таким образом, профиль безопасности лучше у тикагрелора.

Учитывая, что у пациентов после перенесенного ОКС, даже в случае успешной реваскуляризации, сохраняется значительный остаточный годовой СС-риск, «усиленная», т. е. продленная ДАТТ является эффективной терапевтической стратегией для предотвращения рецидивов ишемических событий. Однако, коэффициенты риска и пользы представляются уже менее благоприятными, чем при оценке ДАТТ продолжительностью менее 1-го года. Данный тезис был подтвержден многими данными на пациентах с ИМ в исследованиях CHARISMA (n=3846) [18] и DAPT (n=3576) [24], которые в основном сравнивали клопидогрель сверх аспирина с плацебо; на пациентах с выполненной коронарной ангиографией в исследовании TRILOGY [25], сравнивавшем прасугрел с клопидогрелем; и на пациентах с предшествующим ИМ в исследовании TRA 2 P-TIMI 50 (n=17779) [26], сравнивавшем ворапаксар/ вогарахаг (антагонист рецептора тромбина) с плацебо. Отдельно взятые результаты этих исследований трудно интерпретировать, поскольку они основаны на subgroupовом анализе. Кроме того, CHARISMA и TRILOGY имели нейтральный основной результат, а основные результаты TRA 2 P-TIMI 50 показали неблагоприятное соотношение риск-польза. И, как указывалось выше, исследование PEGASUS по профилактике вторичных ишемических событий после перенесенного ОКС восполнило этот пробел. Принимая во внимание результаты этих независимых исследований по вторичной профилактике после ИМ (как эффективность, так и конечные точки безопасности), узкое терапевтическое окно по соотношению риск-польза предостерегает от универсального долгосрочного назначения тикагрелора и призывает к индивидуальным решениям по терапии, основанной на оценке ишемического и геморрагического риска.

Недавно был опубликован метаанализ влияния продленной ДАТТ у пациентов с предшествующим ИМ, включающим подгруппы пациентов из PEGASUS (тикагрелор), CHARISMA, PRODIGY (тиенопиридины) и DESLATE (клопидогрель), а также ARCTIC-Interruption и DAPT (клопидогрель / прасугрель) [27]. Продление ДАТТ уменьшало риск MACE по сравнению с аспирином (6,4 % Vs 7,5 %, p=0,001). Наблюдалось значительное снижение событий каждого компонента первичной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти – на 15 %; ИМ – на 30 % и инсульта – на 19 %. Данное преимущество было достигнуто на фоне значительного увеличения риска крупных кровотечений (1,85 % vs 1,09 %, p = 0,004). Несмотря на значительное снижение сердечно-сосудистой смертности при продлении ДАТТ, абсолютное снижение риска было небольшим (0,3 %). Кроме того, не было различий в смертности от всех причин (4,0 % в группе с продленной ДАТТ и 4,2 % в группе только аспирина). Тем не менее, интерпретация таких выводов неоднозначна, принимая во внимание, что исследование PEGASUS составило >60 % всей совокупности метаанализа и характеризовался хорошо спланированным дизайном для постинфарктных больных, тогда как послеоперационные

подгруппы пациентов, набранные в других четырех исследованиях, были объединены. Более того, сравнение 12-месячной ДАТТ среди популяционной выборки из четырех исследований с аналогичной стратегией ДАТТ в течение >1 года с тикагрелором (PEGASUS) в последнем случае показало более благоприятное влияние на все причины смертности из-за тенденции к снижению сердечно-сосудистой смерти и «нулевого» эффекта при несердечно-сосудистой смерти на фоне приема тикагрелора [28]. Поэтому разумно отдавать предпочтение тикагрелору в дозе 60 мг два раза в день как средству выбора для продленной ДАТТ после 12 месяцев у стабильных пациентов после ИМ при низком риске кровотечения и «зарезервировать» использование клопидогреля (или прасугрела, наименее исследованного препарата в данной ситуации) в качестве альтернативного варианта, если терапия тикагрелором невозможна. Класс и уровень настоящих рекомендаций в 2017 году – I, A.

Возможно уменьшение длительности ДАТТ до 6 месяцев при высоком риске кровотечения с уровнем доказательности IIa B. Многие имеющиеся исследования по ДАТТ официально исключали из исследований пациентов с высоким геморрагическим риском, который после перенесенного ОКС с коронарной ангиопластикой ставит еще большие проблемы в отношении выбора продолжительности ДАТТ.

Специально спланированного РКИ, оценивающего оптимальную продолжительность и/или сокращение ДАТТ в данной клинической ситуации нет. Вместе с тем, риски сокращения ДАТТ меньше 1 года были проанализированы с помощью метаанализа 2017 года [29], который включал шесть исследований, сравнивающих 3-х или 6-ти месячную ДАТТ с 12-месячной (n=11473, из них 4758 с ОКС). У пациентов с ОКС сокращение ДАТТ до 6 месяцев было связано с вероятным (p=0,06) увеличением риска ИМ или определенного / вероятного тромбоза стента с 1,7 % до 2,4 % по сравнению с однолетней ДАТТ. Следует иметь в виду, что мощность этого анализа была ограниченной, и справедливо заключить, что ишемический риск при сокращении ДАТТ до 6 месяцев после ЧКВ при ОКС являлся низким, хотя и имел место. В этом контексте примечательно и отсутствие разницы в отношении сердечно-сосудистой смертности или смерти от всех причин (на 25 % и 15 % соответственно). Только тогда, когда длительность ДАТТ была уменьшена до 3 месяцев, риск ИМ и достоверного / вероятного тромбоза стента увеличились в 2 раза. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о целесообразности прекращения терапии ингибиторами P2Y12 при высоком риске кровотечения не раньше, чем через 6 месяцев (IIa B).

Изменения в обновленных рекомендациях коснулись предварительного назначения ингибиторов P2Y12 при плановой ЧКВ (усиление рекомендации с класса IIb до Ib). Вариант прекращения тикагрелора до запланированной инвазивной процедуры, ранее установленной в 5 дней, теперь составляет 3 дня.

Обновления также устранили предыдущие отличия по длительности ДАТТ в зависимости от типа



стента: с элюирующими препаратами нового поколения (DES) и непокрытыми голыми металлическими стентами (bare-metal stent, BMS). В настоящее время с появлением DES-нового поколения тип стента не влияет на продолжительность ДАТТ после ЧКВ, как это было в случае с DES первого поколения. Новое поколение DES может использоваться у всех пациентов. Данное изменение основано на исследованиях, которые показали «явное превосходство» DES нового поколения над BMS у пациентов с короткой (3–6 месяцев) или ультра-короткой (1 месяц) длительностью ДАТТ после имплантации стента. В частности, такие исследования, как LEADERS FREE [30] и ZEUS [31] показали, что одномесечная ДАТТ может использоваться у пациентов, стентированных DES, с лучшими результатами, чем у пациентов с имплантацией BMS. Тем не менее, компромисс между профилактикой кровотечения и ишемической протекцией в виде сокращения ДАТТ до 1 месяца в этих подгруппах пациентов остается неясным. Тем не менее, «больше нет оправдания» для предпочтения BMS над DES на том основании, что использование BMS позволило бы сократить продолжительность ДАТТ. Этот факт в настоящее время является «крупным прорывом» в кардиологической практике. Вместе с тем принцип назначения ДАТТ после ЧКВ при использовании биорезорбтивных сосудистых стентов (scaffolds) в течение по меньшей мере одного года остается прежним.

Таким образом, в обновленных рекомендациях 2017 года при оценке риска кровотечения на первом этапе рекомендуется использовать систему бальной оценки PRECISE-ДАТТ, особенно в отношении реше-

ния вопроса отмены ингибиторов P2Y12 у пациентов с ОКС, как наиболее угрожаемых по геморрагическим осложнениям. Если алгоритм PRECISE-ДАТТ оценивает риск кровотечения, то второй алгоритм DAPT дополняет и оценивает глобальный риск возникновения как ишемических событий, так и риск кровотечений. На практике второй алгоритм DAPT должен быть применен после 12 месяцев безопасного/безпрецедентного приема с переоценкой продолжительности ДАТТ вплоть до 30 месяцев.

Таким образом, подводя итог обзора, можно сделать заключение, что имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ДАТТ снижает риск тромбоза стента по спектру от ранних до очень поздних событий. Однако большая часть благоприятных эффектов от ДАТТ в лечении ИМ или после ЧКВ через 1 год связана со снижением частоты спонтанного ИМ, связанного с 15 % смертностью. Тем не менее, поскольку продолжение антитромбоцитарной терапии также связано с повышенным риском кровотечения, оценка этого риска должна проводиться в зависимости от потенциальной выгоды. Учитывая компромисс между ишемическими и геморрагическими рисками для любой заданной продолжительности ДАТТ, именно использование бальной оценки становится полезным для уточнения и адаптации продолжительности ДАТТ, чтобы максимизировать ишемическую протекцию и минимизировать риски кровотечения у отдельного пациента.

Источник финансирования: отсутствует.

Конфликт интересов: отсутствует.

References

- [1] Yaman A.I.F. Population division department of economic and social affairs United Nations MORTPAK for windows version 4.0. *J Popul Res*, 2004, Nov., [4] p.
- [2] Schomig A., Neumann F.J., Kastrati A., Schuhlen H., Blasini R., Hadamitzky M., Walter H., Zitzmann-Roth E.M., Richardt G., Alt E., Schmitt C., Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 1996, vol. 334, № 17, pp. 1084–1089. doi: 10.1056/NEJM199604253341702.
- [3] Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., Juni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L. Special article 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018, vol. 71, № 1, pp. 42. doi: 10.1016/j.rec.2017.11.020.
- [4] McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T., Kinnaird T., Suddath W.O., Weissman N.J., Torguson R., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Waksman R., Serruys P.W.. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004, vol. 364, № 9444, pp. 1519–1521. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17275-9.
- [5] Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., McCabe C.H., Horacek T., Papuchis G., Mautner B., Corbalan R., Radley D., Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, 2000, vol. 284, № 835–842. PMID: 10938178.
- [6] Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Anderson F.A. Jr., Granger C.B. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*, 2006, vol. 333, № 7578, pp. 1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
- [7] Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Newby L.K., Wang T.Y., Gibler W.B., Ohman E.M., Roe M.T., Pollack C.V. Jr., Peterson E.D., Alexander K.P. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation*, 2009, vol. 119, № 14, pp. 1873–1882. doi: 10.1161/Circulationaha.108.828541.
- [8] Mehran R., Pocock S.J., Nikolsky E., Clayton T., Dangas G.D., Kirtane A.J., Parise H., Fahy M., Manoukian S.V., Feit F., Ohman M.E., Witzenbichler B., Guagliumi G., Lansky A.J., Stone G.W. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2010, vol. 55, № 23, pp. 2556–2566. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.076.
- [9] Mathews R., Peterson E.D., Chen A.Y., Wang T.Y., Chin C.T., Fonarow G.C., Cannon C.P., Rumsfeld J.S., Roe M.T., Alexander K.P. In-hospital major bleeding during STElevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG. *Am J Cardiol*, 2011, vol. 107, № 8, pp. 1136–1143. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.
- [10] Valgimigli M., Costa F., Byrne R., Haude M., Baumbach A., Windecker S. Dual antiplatelet therapy duration after coronary stenting in clinical practice: results of an EAPCI survey. *EuroIntervention*, 2015, vol. 11, № 1, pp. 68–74. doi: 10.4244/EIJV11I1A11.
- [11] Borja I., Agewall S., James S., Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart J*, 2017, vol. 39, № 2, pp. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- [12] Bonaca M.P., Bhatt D., Braunwald E., Cohen M., Steg P.G. Storey R.F., Held P., Jensen E.C., Sabatine M.S. Design and rationale for the prevention of car-



- diovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUSTIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014, vol. 167, № 4, pp. 437–444.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.020.
- [13] Bagai A., Bhatt D.L., Eikelboom J.W., John Mancini G.B., Cohen E.A., Ram Vijayaraghavan, Cheema A.N., Udell J.A., Niznick J., Tanguay J.F., Verma S., Shamir R.M. Individualizing Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, 2016, vol. 133, pp. 2094–2098. doi: 10.1161/circulationaha.115.021158.
- [14] Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., Driscoll-Shempp P., Cutlip D.E., Steg P.G., Normand S.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Cohen D.J., Holmes D.R. Jr. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014, vol. 371, № 23, pp. 2155–2166. doi: 10.1056/NEJMoa1409312.
- [15] Yeh R.W., Secemsky E.A., Kereiakes D.J., Normand S.L., Gershlick A.H., Cohen D.J., Spertus D.A., Steg P.G., Cutlip D.E., Rinaldi M.J., Camenzind E., Wijns W., Apruzzese P.K., Song Y., Massaro J.M., Mauri L. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2016, vol. 315, № 16, pp. 1735–1749. doi: 10.1001/jama.2016.3775.
- [16] Mehran R., Baber U., Steg P.G., Ariti C., Weisz G., Witzencbichler B., Henry T.D., Kini A.S., Stuckey T., Cohen D.J., Berger P.B., Iakovou I., Dangas G., Waksman R., Antoniucci D., Sartori S., Krucoff M.W., Hermiller J.B., Shawl F., Gibson C.M., Chieffo A., Alu M., Moliterno D.J., Colombo A., Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013, vol. 382, № 9906, pp. 1714–1722. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
- [17] Baber U., Mehran R., Giustino G., Cohen D.J., Henry T.D., Sartori S., Ariti C., Litherland C., Dangas G., Gibson C.M., Krucoff M.W., Moliterno D.J., Kirtane A.J., Stone G.W., Colombo A., Chieffo A., Kini A.S., Witzencbichler B., Weisz G., Steg P.G., Pocock S. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 67, № 19, pp. 2224–2234. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.064.
- [18] Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., Cacoub P., Cohen E.A., Creager M.A., Easton J.D., Hamm C.W., Hankey G.J., Johnston S.C., Mak K.H., Mas J.L., Montalescot G., Pearson T.A., Steg P.G., Steinhilb S.R., Weber M.A., Fabry-Ribaudo L., Hu T., Topol E.J., Fox K.A. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49, № 19, pp. 1982–1988. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- [19] Steinhilb S.R., Berger P.B., Mann J.T. Fry E.T., DeLago A., Wilmer C., Topol E.J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, vol. 288, № 19, pp. 2411–2420. PMID: 12435254.
- [20] Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Raber L., Feres F., Pilgrim T., Hong M.K., Kim H.S., Colombo A., Steg P.G., Zanchin T., Palmerini T., Wallentin L., Bhatt D.L., Stone G.W., Windecker S., Steyerberg E.W., Valgimigli M. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, 2017, vol. 389, № 10073, pp. 1025–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- [21] Koskinas K.C., Raber L., Zanchin T., Wenaweser P., Stortecky S., Moschovitis A., Khattab A.A., Pilgrim T., Blochlinger S., Moro C., Juni P., Meier B., Heg D., Windecker S. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, vol. 8, № 5, pp. e002053. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002053.
- [22] Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, vol. 361, № 11, pp. 1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
- [23] Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.L.E., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, № 9, pp. 763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- [24] Yeh R.W., Kereiakes D.J., Steg P.G., Windecker S., Rinaldi M.J., Gershlick A.H., Cutlip D.E., Cohen D.J., Tanguay J.F., Jacobs A., Wiviott S.D., Massaro J.M., Iancu A.C., Mauri L. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2015, vol. 65, № 20, pp. 2211–2221. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.003.
- [25] Wiviott S.D., White H.D., Ohman E.M., Fox K.A., Armstrong P.W., Prabhakaran D., Hafley G., Lokhnygina Y., Boden W.E., Hamm C., Clemmensen P., Nicolau J.C., Menozzi A., Ruzyllo W., Widimsky P., Oto A., Leiva-Pons J., Pavlides G., Winters K.J., Roe M.T., Bhatt D.L. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet*, 2013, vol. 382, № 9892, pp. 605–613. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61451-8.
- [26] Scirica B.M., Bonaca M.P., Braunwald E., De Ferrari G.M., Isaza D., Lewis B.S., Mehrhof F., Merlini P.A., Murphy S.A., Sabatine M.S., Tendera M., Van de Werf F., Wilcox R., Morrow D.A. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2_P-TIMI 50 trial. *Lancet*, 2012, vol. 380, № 9850, pp. 1317–1324. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61269-0.
- [27] Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., Lincoff A.M., Kereiakes D.J., Costa F., Lee C.W., Mauri L., Valgimigli M., Park S.J., Montalescot G., Sabatine M.S., Braunwald E., Bhatt D.L. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, № 4, pp. 390–399. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443.
- [28] Costa F., Adamo M., Ariotti S., Navarese E.P., Biondi-Zoccai G., Valgimigli M. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2015, vol. 201, pp. 179–181. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.058.
- [29] Palmerini T., Della Riva D., Benedetto U., Bacchi Reggiani L., Feres F., Abizaid A., Gilard M., Morice M.C., Valgimigli M., Hong M.K., Kim B.K., Jang Y., Kim H.S., Park K.W., Colombo A., Chieffo A., Sangiorgi D., Biondi-Zoccai G., Genereux P., Angelini G.D., Pufulete M., White J., Bhatt D.L., Stone G.W. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, № 14, pp. 1034–1043. doi: 10.1093/eurheartj/ehw627.
- [30] Urban P., Meredith I.T., Abizaid A., Pocock S.J., Carrie D., Naber C., Lipiecki J., Richardt G., Iniguez A., Brunel P., Valdes-Chavarri M., Garot P., Talwar S., Berland J., Abdellaoui M., Eberli F., Oldroyd K., Zambahari R., Gregson J., Greene S., Stoll H.P., Morice M.C. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*, 2015, vol. 373, № 21, pp. 2038–2047. doi: 10.1056/NEJMoa1503943.
- [31] Valgimigli M., Patialiakas A., Thury A., McFadden E., Colangelo S., Campo G., Tebaldi M., Ungi I., Tondi S., Roffi M., Menozzi A., de Cesare N., Garbo R., Meliga E., Testa L., Gabriel H.M., Airolidi F., Ferlini M., Liistro F., Dellavalle A., Vranckx P., Briguori C. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*, 2015, vol. 65, № 8, pp. 805–815. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.053.
- [32] Bueno H., Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart*, 2012, vol. 98, № 2, pp. 162–168. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300129.

Поступила 11.07.2018