



## МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

# Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ИБС: новые рекомендации Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца

**А.Б. Сумароков**

Институт кардиологии им А.Л. Мясникова, ФГУП РКНПК МЗ РФ, Москва

В статье содержится краткое изложение недавно опубликованных (март 2016 г.) рекомендаций Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) по продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации коронарного стента больным ИБС и острым инфарктом миокарда и у больных стабильной стенокардией.

**Ключевые слова.** ИБС, коронарный стент, двойная антитромбоцитарная терапия, продолжительность лечения.

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 52-56.**

Вышли в свет новые рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (АСС/АНА), касающиеся длительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Несмотря на достаточно большой опыт применения ДАТТ у пациентов, перенесших имплантацию коронарных эндопротезов, многие практические вопросы при выборе продолжительности лечения не имели четкого ответа. Частично восполнить этот пробел призваны рекомендации АСС/АНА, опубликованные в марте 2016 года в журнале *Circulation* [1]. За прошедшие годы ДАТТ стали назначать по более широким показаниям, в том числе не только после коронарных вмешательств, но и после инфаркта миокарда, аорто-коронарного шунтирования (АКШ), имплантации эндопротезов в периферические (некоронарные) сосуды, а также в неврологии. При

выборе продолжительности лечения врачи всегда опирались на данные о прогнозе, полученные в крупных клинических исследованиях. Первоначально, когда для восстановления коронарного кровотока проводили ангиопластику без стентирования, продолжительность ДАТТ не превышала 3 месяцев, однако в последующем рекомендуемая ее длительность в большинстве рассматриваемых клинических ситуаций увеличилась. За прошедшие годы были установлены факторы, оказывающие влияние на прогноз эндоваскулярного вмешательства: (1) общеклинические показатели, (2) состояние коронарного русла, (3) особенности стента и вмешательства, (4) клинико-фармакологические свойства антиагрегантов, (5) генетические факторы, определяющие состояние гемостаза и метаболизм препаратов, (6) особенности социального положения и личности больного. Каждая из этих групп включает в себя достаточно большое число разных показателей, с которыми приходится считаться при выборе тактики лечения. В той или иной степени они учитываются при определении не только показаний к вмешательству, но и рекомендуемой продолжительности лечения. Значение каждого из этих факторов для прогноза заболевания существенно различается, но практически каждый из них может оказаться решающим в случае неблагоприятного исхода. Внушительный перечень прогностически важных факторов еще раз подчеркивает сложность выбора.

Рекомендации АСС/АНА подготовлены на основе большого числа рандомизированных клинических исследований, выполненных за последние годы, и

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

вышедших в 2011-2015 гг. рекомендаций ACC/ANA по ведению больных после АКШ (2011) [2] и чрескожных вмешательств на коронарных артериях (2011) [3], больных стабильной ИБС (2012) [4], больных острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (2013) [5] и больных ОКС без подъема сегмента ST (2014) [6,7], а также больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при несердечных операциях (2014) [8].

Авторы новых рекомендаций поставили перед собой задачу ответить на следующие ключевые вопросы:

1. Отличаются ли эффективность ДАТТ в профилактике атеротромботических осложнений и частота кровотечений после имплантации эндопротеза у больных с разными формами ИБС при продолжительности лечения 3-6 месяцев и 1 год?

2. Отличаются ли смертность, частота ишемических осложнений, тромбоза стента и кровотечений после имплантации стента нового поколения (не первого) с лекарственным покрытием при 12-месячной или более длительной (18-48 мес) ДАТТ?

3. Позволяет ли увеличение длительности ДАТТ более 1 года достичь дополнительного снижения смертности и частоты ишемических осложнений у клинически стабильных больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда 12 месяцев назад и имплантацию коронарного стента, по сравнению с таковыми в сопоставимой группе больных, получающих монотерапию аспирином?

В новых рекомендациях четко обозначены временные рубежи оценки эффективности ДАТТ (1, 3, 6 и 12 мес) и впервые рассмотрена возможность дальнейшего увеличения длительности терапии. Использованы результаты клинических исследований ISAR-SAFE, SECURITY, OPTIMIZE, RESET, EXCELENT, в которых сравнивали результаты ДАТТ продолжительностью до 6 и 12 месяцев после имплантации стента без лекарственного покрытия. В исследованиях PRODIGY и ITALIC сравнивали результаты 6- и 24-месячного лечения. Отдельно рассмотрены результаты лечения в группах больных, получавших ДАТТ более 12 мес (DAPT, ARCTIC-Interruption, DES-LATE, PRODIGY, OPTIDUAL), а также результаты продолжительного (более 12 мес) лечения больных, перенесших инфаркт миокарда (CHARISMA, PEGASUS-TIMI 54), и результаты мета-анализов, посвященных ДАТТ.

Основные положения обновленных рекомендаций можно сформулировать следующим образом:

1. Интенсификация антитромбоцитарной терапии, как и увеличение ее продолжительности приводят к снижению риска ишемических осложнений и увеличению риска кровотечений. Решение о выборе тактики лечения требует индивидуальной оценки соотношения риск/польза.

2. Краткосрочная ДАТТ обоснована у больных с низким риском ишемических событий и высоким риском кровотечений, в то время как длительная ДАТТ показана пациентам с высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечений.

3. Прежние рекомендации по продолжительности ДАТТ базировались на результатах исследований у больных с имплантированным стентом с лекарственным покрытием первого поколения, которые в настоящее время используются редко. Эндопротезы второго поколения имеют существенно лучший профиль безопасности. Новые рекомендации рассчитаны именно на использование стентов второго поколения.

4. В рекомендациях объединена тактика лечения антиагрегантами после острого инфаркта миокарда как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, так как оба варианта являются компонентами ОКС.

5. Имеющиеся данные позволяют судить об эффективности ДАТТ в течение не более 4 лет. Более длительная терапия не изучалась.

6. Рекомендуемые дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) составляют 75-100 мг/сут; прием препарата следует продолжать пожизненно.

Максимальная длительность ДАТТ в завершенных исследованиях составляет 48 месяцев. На практике можно встретить больных, получающих ДАТТ в течение более длительного времени, например, в случае повторных эндоваскулярных вмешательств, требующих возобновления или продолжения ДАТТ, или развития инфаркта миокарда после стентирования с неполной реваскуляризацией коронарных артерий или вследствие рестеноза. Опыт наблюдения за такими больными послужил основанием для увеличения длительности терапии. Однако не следует забывать, что важнейшим фактором при решении вопроса о продолжительности лечения служит соотношение индивидуального риска кровотечения и ишемических событий. Продление терапии сопровождается повышением риска кровотечений. У больных среднего возраста, получающих лечение антиагрегантами, он несколько ниже риска ишемических событий [9], но отчетливо повышается с возрастом и зависит от принимаемого препарата и дозы, а также сопутствующих заболеваний. Риск ишемических событий зависит от возраста, состояния сосудов, степени выраженности факторов риска, адекватности терапии, сопутствующих заболеваний. При длительной ДАТТ следует регулярно оценивать риск как ишемических, так и геморрагических (в частности путем повторной эндоскопии) осложнений и при необходимости корректировать терапию. Целесообразно также учитывать опасность возможных лекарственных взаимодействий при полипрагмазии, особенно в пожилом возрасте.

**Классы рекомендаций и их доказательность.** В новых рекомендациях несколько изменена классификация рекомендаций. Как и прежде, выделены три класса рекомендаций: I класс – “строго показано” (польза выполнения рекомендации намного превышает риск); II класс разделен на подклассы А – “показания умеренной силы” (польза явно превышает риск) и В – “показания слабой силы” (польза все же превышает риск); III класс – “опасно” (нет пользы/польза сопоставима с возможным риском или опасно). При оценке доказательности выделены 5 градаций: А – данные высокого

качества, В-R – менее убедительные данные, полученные в рандомизированных исследованиях, В-NR – данные, полученные в нерандомизированных исследованиях; С-LD (limited data) – наблюдательные исследования, регистры; С-ЕО (expert opinion) – экспертная оценка, базирующаяся на клиническом опыте.

**Длительность ДАТТ у больных стабильной ИБС.** Больные хронической ИБС, которым не проводились чрескожное коронарное вмешательство или АКШ, не нуждаются в ДАТТ, поскольку нет доказательств ее пользы у этой категории больных (класс III/B-R). Больные стабильной ИБС, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство, после имплантации непокрытого стента должны получать ДАТТ (с применением клопидогрела) как минимум 1 месяц (класс I/A). Если через указанный срок угроза кровотечения отсутствует (включая перенесенное ранее на фоне ДАТТ кровотечение, коагулопатию, прием пероральных антикоагулянтов), терапия может быть продолжена до следующих контрольных точек (6-12 месяцев), когда принимают решение по тактике дальнейшего лечения (класс IIb/A). Больные стабильной ИБС, которым был имплантирован покрытый стент, должны принимать клопидогрел + АСК (75-100 мг) не менее 6 месяцев (класс I/B-NR), когда необходимо оценить риск кровотечения. При отсутствии угрозы геморрагических осложнений желательнее продлить ДАТТ до года, после чего определяют дальнейшую тактику лечения. У пациентов со стабильной ИБС, перенесших ранее имплантацию покрытого или непокрытого эндопротеза и хорошо переносивших ДАТТ, целесообразно ее продление (класс IIb). Если у больного стабильной ИБС, получающего ДАТТ, риск кровотечения высокий, то ингибитор рецепторов P2Y<sub>12</sub> можно отменить через 3 месяца после вмешательства (класс IIb/C-LD).

**Длительность ДАТТ у пациентов с ОКС.** Пациенты с ОКС должны получать ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов. В большинстве исследований, проведенных у таких пациентов, показана эффективность ДАТТ в течение не менее 12 месяцев. Если больному с ОКС выполнена чрескожная реваскуляризация, то ДАТТ следует продолжать минимум в течение 12 месяцев независимо от типа стента (покрытый или непокрытый) (I/B-R), предпочтительно с применением тикагрелора (IIa/B-R) или прасугрела (при отсутствии высокого риска кровотечения и перенесенного инсульта; IIa/B-R). Через 12 месяцев целесообразно повторно оценить возможный риск ишемических осложнений и кровотечений и принять решение о прекращении или продолжении ДАТТ. При хорошей переносимости терапия может быть продолжена в течение более длительного срока (IIb/A), в то время как в случае перенесенного кровотечения, лечения непрямыми антикоагулянтами, при наличии высокого риска кровотечений тиенопиридин следует отменить (С-LD). Отменять второй антиагрегант можно через 6 месяцев.

Особую сложность представляют случаи, когда ДАТТ

проводится на фоне фибринолитической терапии. Согласно представленным рекомендациям применение клопидогрела продолжают в течение 14 дней (I/A), после чего принимают решение о возможности продления терапии (I/C-EO). У больных, получающих ДАТТ в сочетании с фибринолитиком, доза АСК не должна превышать 81 мг/сут (в России принято 75 мг/сут) (I/B-NR). При отсутствии угрозы кровотечения больные ОКС, получавшие ДАТТ и фибринолитики, могут продолжать двойную антитромбоцитарную терапию и после завершения годичного курса (IIb/A). Если выполнена чрескожная реваскуляризация, ДАТТ (предпочтительно аспирином + тикагрелором) следует проводить в течение года (IIa/B-R). При угрозе кровотечения пациенты могут быть переведены на монотерапию АСК через 6 месяцев.

**Длительность ДАТТ после пластики коронарных артерий.** Продолжительность ДАТТ у этой группы больных по-прежнему определяется с учетом типа стента. Решение о продлении терапии более 6-12 месяцев у больных с имплантированным стентом с лекарственным покрытием принимают с учетом соотношения риска ишемии и кровотечения. Увеличение длительности ДАТТ сопровождается уменьшением риска ишемических осложнений и тромбозов стента (до 1-2%) и ростом частоты геморрагических осложнений (около 1%). Использование стентов нового поколения, особенно покрытых эверолимусом, ассоциируется с более низкой частотой тромбозов стента. Соотношение риск/польза при длительной ДАТТ у больных, перенесших ОКС, более благоприятное, чем при стабильной ИБС [10].

Биодеградируемые стенты (третьего-четвертого поколения) изучались в исследованиях продолжительностью от 6 до 12 месяцев. Ожидается, что их применение позволит сократить длительность ДАТТ. Поскольку эти стенты (кроме одного типа) пока не зарегистрированы в США, длительность ДАТТ после их имплантации в данных рекомендациях не обсуждается.

**Хирургические вмешательства.** После операций на коронарных сосудах в острой стадии инфаркта миокарда ДАТТ продолжают в течение по крайней мере 12 месяцев. Если необходимо оперативное вмешательство на фоне ДАТТ, рекомендуется продолжить, по возможности, прием аспирина, а лечение блокаторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов следует возобновить как можно раньше после операции (I/C-EO). Польза внутривенного введения антиагрегантных препаратов во время перерыва в ДАТТ (*bridging therapy*) перед операцией пока убедительно не доказана.

Эффективность ДАТТ в профилактике стеноза венозного шунта у оперированных больных стабильной ИБС была показана только в 1 из 5 контролируемых клинических исследований (IIb/B-NR). Однако применение АСК, особенно на протяжении первого года после операции, безусловно снижает риск неблагоприятных событий. Если коронарное шунтирование проводится после чрескожного вмешательства на коронарных

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

артериях, то после операции ДАТТ следует продолжать до истечения рекомендованного срока ранее назначенной терапии (класс I/C-EO). Продолжительность ее в данной ситуации может варьироваться от 4 недель до более 12 месяцев в зависимости от клинической ситуации.

Плановые некардиальные операции у больных, получающих ДАТТ после чрескожного коронарного вмешательства, могут быть выполнены не ранее, чем через 30 дней после имплантации непокрытого стента (I/B-NR).

В исследовании DAPT увеличение длительности ДАТТ с 1 до 2,5 лет ассоциировалось с увеличением общей смертности на 0,5%, в основном за счет онкологических заболеваний. Однако эти данные не были подтверждены в дополнительных мета-анализах и подвергнуты сомнению членами рабочей группы, готовившей рекомендации.

**Фармакологический аспект при выборе продолжительности лечения.** При проведении ДАТТ пациенты должны получать АСК в дозе не менее 75-100 мг/сут, так как в более низкой дозе она не оказывает эффективного действия на активированные тромбоциты. В случае повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения возможно применение ингибиторов протонной помпы, хотя назначать их всем пациентам не следует (класс III). Применение клопидогрела обосновано при плановом чрескожном вмешательстве у больных стабильной ИБС и пациентов, которым ранее проведено коронарное шунтирование. Тикагрелор имеет преимущества перед клопидогрелом у пациентов с ОКС, перенесших и не перенесших чрескожную реваскуляризацию, если отсутствуют противопоказания к его назначению, такие как пожилой возраст, низкая масса тела, перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака (IIa/B-R). В исследовании PLATO тикагрелор (90 мг два раза в сутки) превосходил клопидогрел по эффективности в профилактике ишемических осложнений (инфаркт, тромбоз стента), но чаще вызывал кровотечения. В исследовании PEGASUS у больных стабильной ИБС, перенесших инфаркт миокарда, доза 60 мг два раза в сутки по соотношению риск/польза имела преимущество перед дозой 90 мг два раза в сутки. В настоящее время этот вопрос продолжает изучаться.

Прасугрел может быть назначен пациентам с ОКС при отсутствии высокого риска кровотечения (IIa/B-R). Он противопоказан при наличии инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе (III/B-R).

Больные стенокардией напряжения и фибрилляцией предсердий после стентирования коронарной артерии нуждаются в тройной антитромботической терапии (АСК + ингибитор тиропиридиновых рецепторов + пероральный антикоагулянт), которая приводит к 2-3-кратному росту частоты геморрагических осложнений по сравнению с таковой при лечении пероральными антикоагулянтами. Перед назначением тройной терапии необходимо оценить риск тромбоэмболических осложнений (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) и кровотечений (HAS-BLED). Тройную терапию следует назначать на воз-

ТАБЛИЦА 1. Шкала DAPT

Показатель	Балл
Возраст старше 75 лет	-2
Возраст 65-74 года	-1
Возраст менее 65 лет	0
Курение на момент обследования	1
Сахарный диабет	1
Инфаркт миокарда на момент обследования	1
Инфаркт миокарда или коронарная ангиопластика в анамнезе	1
Диаметр стента менее 3 мм	1
Применение стента, покрытого паклитакселом	1
Сердечная недостаточность с фракцией выброса <30%	2
Венозный шунт	2

Примечание: Сумма баллов 2 и более ассоциирована с благоприятным соотношением польза/риск, что косвенно указывает на пользу увеличения сроков проведения ДАТТ, в то время как значение менее 2 косвенно указывает на неблагоприятный характер этого соотношения (польза продления терапии может оказаться ниже ожидаемой)

можно более короткий срок. У отдельных больных возможна комбинированная терапии антикоагулянтом и клопидогрелом без АСК. При приеме варфарина международное нормализованное отношение следует поддерживать в пределах 2,0-2,5. АСК (75-100 мг/сут) предпочтительно сочетать с клопидогрелом, так как применение тикагрелора или прасугрела может привести к более значительному увеличению риска кровотечения или инсульта. При наличии желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе назначают также блокатор протонной помпы.

В качестве ориентира при выборе тактики и определении длительности ДАТТ в рекомендациях приводится разработанная по материалам исследования DAPT шкала рисков (табл. 1). Эта шкала позволяет оценить целесообразность завершения или продолжения приема одного из антиагрегантов в составе ДАТТ (обычно речь идет о блокаторе P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов) на основании наиболее важных клинических показателей (табл. 2), хотя без учета реактивности тромбоцитов вряд ли такое решение можно в полной мере считать индивидуальным.

Каковы суммарные результаты ДАТТ у больных ИБС? Частично ответить на этот вопрос позволяют результаты исследования PEGASUS-TIMI 54: лечение тикагрелором 180 мг/сут в течение года позволило предотвратить 4 ишемических осложнения и ассоциировалось с развитием 4 кровотечений, в то время как снижение дозы до 120 мг/сут не вызывало увеличения частоты ишемических событий при некотором снижении частоты кровотечений [11]. Увеличение длительности ДАТТ повышает требования к контролю за угрозой геморрагических и ишемических осложнений.

1. Levine G, Bates ER, Bittl JA, et al., 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation, Published on-line, 29 March 2016.
2. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al, 2011 AHA/ACC guideline for coronary artery bypass surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC, 2011;58(24):1-88.
3. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al., 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**ТАБЛИЦА 2. Факторы, увеличивающие риск ишемических или геморрагических осложнений при ДАТТ**

Увеличение риска ишемических осложнений	Увеличение риска тромбоза стента	Увеличение риска кровотечения
Возраст	ОКС	Кровотечение в анамнезе
Острый инфаркт миокарда	Сахарный диабет	Прием пероральных антикоагулянтов
Инфаркт миокарда в анамнезе	Низкая фракция выброса (<40%)	Пожилой возраст
Распространенный атеросклероз, в том числе коронарных артерий.	Стент первого поколения	Низкая масса тела
Сахарный диабет	Дефекты установки стента – неправильный выбор размера, неполное расправление	Хроническая болезнь почек
Хроническая болезнь почек	Малый диаметр сосуда	Анемия
	Избыточная длина стента	Прием кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов
	Бифуркационный стент	Женский пол
	Внутристентовый рестеноз	Сахарный диабет

- for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and Society for Cardiovascular Angiography and interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(24):e44-e122.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):e44-e164.
  - O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529-55.
  - Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014, published on-line 23 sept 2014.
  - Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(25):e344-426.
  - Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACCF/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(22):2373-405.
  - Matteau A, Yeh RW, Camenzind E, et al. Balancing long-term risks of ischemic and bleeding complications after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2015;116(5):686-93.
  - Yeh RW, Kerekiakis DJ, Steg G, et al on behalf of the DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll*

*Cardiol* 2015;65(20):2211-21.

- Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2016, published on-line March 29, 2016.

### Duration of dual antiplatelet therapy in CAD patients: the new American College of Cardiology /American Heart Association guidelines

**A.B. Sumarokov**

The article summarizes the new recommendations of the American College of Cardiology /American Heart Association on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease after stent implantation.

**Key words.** *CAD, stent, dual antiplatelet therapy, duration.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 52-56.**