

Раннее прекращение двойной антитромбоцитарной терапии за счет отмены ацетилсалициловой кислоты у больных с острым коронарным синдромом, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, как удачный подход к обеспечению геморрагической безопасности лечения

Аверков О. В.^{1,2}

Ранние чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и достаточно длительное агрессивное антитромботическое лечение, основой которого является двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), являются важнейшими элементами лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Наиболее изучено и традиционно рекомендуется при ОКС годовое применение ДАТТ в виде сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Геморрагические осложнения ДАТТ после ОКС и после ЧКВ, особенно заметные при использовании мощных блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, заставили искать подходы, направленные на снижение риска таких осложнений. Одним из недавно обозначенных решений проблемы высокого риска кровотечений при ЧКВ и ОКС оказалась достаточно ранняя (через 1-3 мес. от начала лечения) отмена АСК с продолжением приема одного антиагреганта — блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. В аналитической статье приводятся факты и доводы, оправдывающие этот подход к изменению ДАТТ у больных с ОКС и/или ЧКВ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антитромбоцитарная терапия, риск кровотечений, отмена ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел, тикагрелор, prasugrel.

Отношения и деятельность: нет.

¹Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва; ²ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Аверков О. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 имени П. Е. Лукомского лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3010-755X.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СВЛ — стент выделяющий лекарства, ТС — тромбоз стента, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RR — относительный риск.

Рукопись получена 15.01.2021

Рецензия получена 22.01.2021

Принята к публикации 26.01.2021



Для цитирования: Аверков О. В. Раннее прекращение двойной антитромбоцитарной терапии за счет отмены ацетилсалициловой кислоты у больных с острым коронарным синдромом, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, как удачный подход к обеспечению геморрагической безопасности лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4305. doi:10.15829/1560-4071-2021-4305

Early discontinuation of dual antiplatelet therapy via acetylsalicylic acid cessation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions to reduce the bleeding risk

Averkov O. V.^{1,2}

Early percutaneous coronary intervention (PCI) and long-term aggressive antithrombotic treatment based on dual antiplatelet therapy (DAPT) are the most important elements in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS). The most studied and recommended for ACS is the 12-month DAPT (combination of acetylsalicylic acid (ASA) and P2Y₁₂ receptor antagonist). Bleeding events due to DAPT after ACS and after PCI forced the search for approaches aimed at reducing the risk of such complications, especially noticeable when using a powerful blocker of the P2Y₁₂ receptor of platelets. One of the recently identified solutions turned out to be early (1-3 months after the therapy initiation) discontinuation of ASA with continued administration of one antiplatelet agent (P2Y₁₂ receptor antagonist). The article provides arguments in favor of this approach.

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, dual antiplatelet therapy, bleeding risk, acetylsalicylic acid discontinuation, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

Relationships and Activities: none.

¹O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Averkov O. V. ORCID: 0000-0002-3010-755X.

Corresponding author: oleg.averkov@gmail.com

Received: 15.01.2021 **Revision Received:** 22.01.2021 **Accepted:** 26.01.2021

For citation: Averkov O. V. Early discontinuation of dual antiplatelet therapy via acetylsalicylic acid cessation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions to reduce the bleeding risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4305. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4305

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) с использованием сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, прасугрела, тикагрелора) — ключевой элемент в современном лечении больных острым коронарным синдромом (ОКС), имеющий доказательства улучшения прогноза у этой категории пациентов [1], в т.ч. в случае замены клопидогрела на более мощные блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов прасугрел [2] и тикагрелор [3]. Риск кровотечений при использовании ДАТТ после ОКС привел к появлению различных подходов, имеющих целью уменьшение этого риска. Среди наиболее обнадеживающих подходов, обозначенных в последние годы — достаточно ранний переход с ДАТТ на применение одного антиагреганта (блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов с отменой АСК).

Предлагаемые подходы к изменению длительности ДАТТ при ОКС/чрескожном коронарном вмешательстве

Из замысла основных исследований, лежащих в основе целесообразности ДАТТ при ОКС [1-3], вытекает рекомендуемая большинством документов длительность ДАТТ — 12 мес. [4, 5]. Действующие рекомендации допускают индивидуальное сокращение и увеличение длительности ДАТТ, ориентируясь на переносимость, риски геморрагических и ишемических событий. При этом в качестве единственной изменяемой составляющей продолжительности ДАТТ как правило рассматривается длительность применения блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Именно прием препаратов этого класса предлагается прерывать или продлевать, отклоняясь от рекомендуемых 12 мес.

Обсуждая оправданность длительной ДАТТ, следует признать, что ее основное предназначение при ОКС — снижение вероятности тромботических событий, в т.ч. связанных с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Однако активное подавление тромбоцитарного звена гемостаза неизбежно увеличивает риск кровотечений, в т.ч. крупных. Кровотечения, в свою очередь, могут угрожать жиз-

ни больного (напрямую или увеличивая риск развития фатальных ишемических/тромботических событий). Поиск оптимального соотношения анти-тромботической эффективности и геморрагической безопасности у ДАТТ при ОКС и/или ЧКВ привел к попыткам переоценки длительности сочетанного применения антиагрегантов. Важнейшей предпосылкой к пересмотру “оптимальной” продолжительности ДАТТ при ОКС и/или ЧКВ стала неравномерность распределения ишемических/тромботических событий после индексного события, ставшего поводом для начала ДАТТ. Частота этих событий особенно высока в первые дни (недели) госпитализации/после ЧКВ. Она постепенно снижается и выходит на плато через 2-3 мес. после ОКС/ЧКВ. Достаточно внятно проблема с различиями в острой и отсроченной эффективности длительной ДАТТ при ОКС была обозначено фактически при рождении ДАТТ в результатах исследования CURE, представленных 20 лет назад [1]. С формальной точки зрения, раздельный анализ “острого” и “хронического” действий клопидогрела в исследовании CURE показал, что снижение риска, отмеченное в течение первого месяца применения препарата, было сопоставимо со снижением, которого удастся добиться при продолжении применения клопидогрела в течение последующих 2-11 мес. [1]. Однако детальное рассмотрение частоты событий на отдельных этапах “хронического” применения клопидогрела (табл. 1) заставляет сомневаться в оправданности столь длительной ДАТТ. Из представленной таблицы видно, что подавляющее большинство (92%) предотвращенных неблагоприятных ишемических событий приходится на первые 3 мес. применения клопидогрела. При этом более половины из этих исходов удалось предотвратить в течение первых 30 дней лечения. Продолжение использования клопидогрела после 3 мес. у тысяч больных для предотвращения единичных событий (см. правый столбец в таблице 1), учитывая сохраняющийся риск геморрагических осложнений, представляется достаточно спорным.

Таблица 1

Исследование CURE. Анализ по времени развития основных событий (смерть, ИМ, инсульт) [S. Yusuf, устное выступление на Европейском конгрессе кардиологов, август 2001г]

Периоды от начала ДАТТ (дни)	Число больных	Число событий в группах (смерть, ИМ, инсульт)		Разница
		Плацебо, N (%)	Клопидогрел, N (%)	
0-30	12562	343 (5,4%)	270 (4,3%)	-73
31-90	11935	162 (2,7%)	108 (1,8%)	-53
91-180	11642	104 (1,8%)	102 (1,7%)	-2
181-270	9438	64 (1,3%)	61 (1,3%)	-3
271-365	7228	46 (1,3%)	40 (1,1%)	-6
Всего	12562	719 (11,4%)	582 (9,3%)	-137

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда.

Схематично проблема соотношения ожидаемых эффективности и безопасности при длительной ДАТТ у больных с ОКС представлена на рисунке 1, где представлены кривые, отражающие условную частоту ишемических и геморрагических событий в ходе длительного наблюдения за больными с ОКС/ЧКВ. Очевидная целесообразность агрессивного подавления тромбоцитов в первые недели заболевания (и/или после ЧКВ) при высоком риске тромботических событий сменяется сомнениями в оправданности сочетанного применения двух антиагрегантов после 1-3 мес. активного лечения. Частота ишемических/тромботических событий на более поздних этапах уже не так высока, а значит и снижение ее в абсолютных цифрах будет малозаметным. Риск ишемических/тромботических событий оказывается сопоставимым с неизбежным дополнительным риском кровотечений.

Достаточно долгое время интерес к длительной ДАТТ у больных с ОКС и ЧКВ всерьез подогревался угрозой отсроченного тромбоза стентов (ТС). Эта угроза была особенно актуальна для стентов, выделяющих лекарства (СВЛ) (первого поколения) и отчасти для голометаллических стентов. Так, метаанализ 10 рандомизированных исследований с вовлечением 32135 больных, подвергнутых ЧКВ, показал, что краткосрочное применение блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в составе ДАТТ (в дополнение к АСК) при сравнении с длительным связано с повышенной частотой ТС (относительный риск (RR) 1,71, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,26-2,32, p=0,001); однако этот проигрыш был очевиден только у больных, получивших СВЛ, относящиеся к первому поколению [6]. Совершенствование навыков интервенционных кардиологов, снижение тромбогенного потенциала новых стентов (прежде всего СВЛ второго и последующих поколений), уменьшение риска ишемических/тромботических событий за счет эффектов неантитромботического лечения, в основном гиполипидемического, привели к улучшению долгосрочного прогноза у больных с ОКС/ЧКВ и к сомнениям в оправданности длительной ДАТТ у этих категорий больных. В настоящее время в современном инвазивном лечении ОКС практически не используются голометаллические стенты и СВЛ первого поколения. Поэтому интерес представляет оценка целесообразности длительной ДАТТ у больных, в т.ч. больных с ОКС, подвергнутых ЧКВ с использованием СВЛ, относимых ко второму и более поздним поколениям.

Вполне ожидаемо, что планируемое поголовное сокращение длительности ДАТТ при ОКС и после ЧКВ не подразумевает “досрочной” отмены обоих компонентов этой терапии. Уже второе десятилетие предпринимаются попытки сравнить различную длительность использования блокатора P2Y₁₂ рецеп-



Рис. 1. Условное распределение во времени риска ишемических и геморрагических событий у больных с ОКС и ЧКВ.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

торов тромбоцитов в составе ДАТТ, оставляя АСК как фоновый препарат для многолетнего (фактически — пожизненного) применения. Множество исследований, посвященных подобным сравнениям в эру современных стентов, объединены в так называемые метаанализы [7-9], основные выводы из которых можно свести к следующему: 1) длительная ДАТТ при сравнении с краткосрочной снижает частоту инфаркта миокарда (ИМ) и ТС, но увеличивает риск кровотечений; 2) смертность при длительной ДАТТ может быть выше, чем при краткосрочной, в основном за счет увеличения частоты случаев смерти от несердечных причин (это увеличение, к сожалению, не уравновешивается снижением частоты смертельных исходов от сердечных причин). В рамках еще одного метаанализа по сравнению длительности ДАТТ у больных, получивших современные стенты, кровотечения оказались значимо связаны со смертностью от несердечных причин, тогда как ТС, ради предотвращения которого во многом и затевается ДАТТ, не увеличивал риск сердечной смерти и риск смерти от всех причин [10]. В итоге модификация ДАТТ при ОКС/ЧКВ за счет сокращения длительности применения блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов оказалась малопривлекательной.

В последние годы обозначен еще один подход к обеспечению безопасности длительной ДАТТ, названный ее де-эскалацией и предлагаемый как раз для больных с ОКС и ЧКВ. Суть этого подхода сводится к краткосрочному (1 неделя — 1 месяц) использованию мощного блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, тикагрелора или прасугрела, с последующим переходом на клопидогрел (поголовно или ориентируясь на результаты лабораторных тестов) у больных, фоновно получающих АСК [11-13]. Несмотря на обозначенное в этих исследованиях снижение риска кровотечений фактически без потери эффективности, данный подход не общепризнан, в основном из-за методических особенностей исследований (открытое сравнение, небольшое число

Таблица 2

Классификация кровотечений BARC

Тип 0	Отсутствие кровотечений
Тип 1	Кровотечение, не требующее активных действий и не приведшее к дополнительным внеплановым исследованиями, госпитализации или лечению с участием медицинского работника; может включать эпизоды кровотечения, приводящие к самостоятельному прекращению больным медикаментозного лечения без консультации с врачом.
Тип 2	Любые явные, требующие действий, признаки кровотечения (например, более сильное кровотечение, чем можно было бы ожидать при имеющихся клинических обстоятельствах, включая кровотечение, обнаруженное исключительно с помощью визуализации), которые не соответствуют критериям для типов 3, 4 или 5, но соответствует по крайней мере одному из следующих критериев: (1) необходимость нехирургического медицинского вмешательства с участием медицинского работника, (2) необходимость в госпитализации или повышении уровня оказываемой помощи, (3) вынуждающее к обследованию.
Тип 3а	— Явное кровотечение с падением гемоглобина от 3 до 5 г/дл* (при условии, что падение гемоглобина связано с кровотечением). — Любая трансфузия, выполненная при явном кровотечении.
Тип 3б	— Очевидное кровотечение плюс падение гемоглобина ≥ 5 г/дл* (при условии, что падение гемоглобина связано с кровотечением). — Тампонада сердца. — Кровотечение, требующее для его контроля хирургического вмешательства (за исключением стоматологического/носового/кожного/геморроидального кровотечений). — Кровотечение, требующее внутривенного введения вазоактивных средств.
Тип 3с	— Внутричерепные кровотечения (исключая микрокровоизлияния; но включая интраспинальные кровоизлияния). Среди подтипов: подтвержденные аутопсией, инструментальной визуализацией, результатами люмбальной пункции. — Внутриглазное кровотечение, приведшее к нарушению зрения.
Тип 4 (связанные с операцией коронарного шунтирования)	— Периоперационное внутричерепное кровотечение (в пределах 48 ч). — Повторная операция, потребовавшая для контроля кровотечения рестернотомии. — Переливание >5 доз цельной крови или эритроцитов в пределах 48 ч†. — Выделение по дренажу, установленному в грудной клетке, ≥ 2 л крови за 24 ч.
Тип 5 (фатальные)	Тип 5а (возможное фатальное кровотечение): клиническое подозрение, не подтвержденное аутопсией или инструментальной визуализацией. Тип 5б (определенное фатальное кровотечение): очевидное кровотечение или кровотечение, подтвержденное аутопсией, или кровотечение, подтвержденное визуализацией.

Примечания: переливания тромбоцитов следует регистрировать и сообщать о них, но не включать в эти определения до тех пор, пока не будет получена дополнительная информация о связи с исходами. Если кровотечение, связанное с коронарным шунтированием, не рассматривается как подпадающее под критерии тяжести 3 типа, его следует классифицировать как отсутствие кровотечения. Если кровотечение имеет четкую временную связь с коронарным шунтированием (т.е. в течение 48 ч), но не соответствует критериям тяжести 4 типа, его следует классифицировать как отсутствие кровотечения;
* — с поправкой на переливание (1 доза эритроцитов или 1 доза цельной крови = 1 г/дл гемоглобина); † — не учитывать возврат с помощью Cell Saver.

включенных больных, своеобразный выбор конечных точек при оценке эффективности). Формально данный подход не укорачивает длительность применения ДАТТ. Он через короткое время от ее начала ослабляет агрессивность ДАТТ за счет замены более мощного блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов на более мягкий.

“Досрочный” отказ от использования АСК как мера по сокращению ДАТТ с целью обеспечения геморрагической безопасности лечения

Подход с ранним отказом от использования АСК в составе ДАТТ оказался наиболее обнадеживающим среди решений по оптимизации антитромботического лечения ОКС и антитромботического сопровождения ЧКВ. Прийти к подобному решению мешали несколько стереотипов. Первый и главный — представление о том, что АСК исторически является основным базовым средством для длительной, как правило пожизненной, профилактики атеротромботических событий, в т.ч. у больных, переживших ОКС и ИМ. Еще одно заблуждение, мешавшее при

поиске подходов к обеспечению безопасности ДАТТ при ЧКВ, приоритетное базисное положение АСК в составе ДАТТ: представлялось логичным ослаблять лечение за счет отмены присоединенного к АСК блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов.

Исследование TWILIGHT — демонстрация возможности достаточно раннего прекращения ДАТТ за счет отмены АСК у больных с ЧКВ высокого риска

Своеобразной вехой в изменении длительности ДАТТ после ЧКВ, в т.ч. у больных с ОКС, следует признать рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование TWILIGHT, проведенное в 187 учреждениях 11 стран [14]. Для участия в нем привлечены больные, перенесшие ЧКВ со стентированием (с использованием СВЛ), получавшие после ЧКВ в течение 3 мес. ДАТТ в виде сочетания АСК и тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза/сут.

Для участия в исследовании у больных, кроме ЧКВ со стентированием, должны были быть как минимум одна клиническая характеристика (возраст старше 65 лет, женский пол, ОКС с повышенным

уровнем тропонина, подтвержденное сосудистое заболевание, требующий медикаментозного лечения сахарный диабет, хроническая болезнь почек) и одна ангиографическая (многососудистое поражение коронарных артерий, использование стента протяженностью >30 мм, тромбоз в месте вмешательства, бифуркационное поражение с установкой двух стентов, значимое поражение ствола левой коронарной артерии или проксимального отдела передней межжелудочковой ветви, кальциноз в месте вмешательства, потребовавший эндатерэктомии), указывающая на высокий риск ишемических или геморрагических событий. В исследование не допускались больные с ИМ с подъемом сегмента ST, кардиогенным шоком, получающие постоянную антикоагулянтную терапию или имеющие противопоказания к приему АСК или тикагрелора.

Из 9006 первоначально намеченных для участия в исследовании больных были отобраны 7119 (у них за 3 месяца ДАТТ зафиксировано необходимое следование рекомендованному лечению и не было ишемических/геморрагических событий). Они были случайным образом распределены (в соотношении 1:1) в 2 группы: 1) ДАТТ в виде сочетания тикагрелора и АСК и 2) сочетание тикагрелора+плацебо АСК. Сравнимое таким образом лечение длилось 12 мес.

Главной конечной точкой исследования было заявлено развитие кровотечений 2, 3 или 5 типа по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [15] (табл. 2).

Кроме главной конечной точки, характеризующей безопасность сравниваемых схем лечения, была еще и вторичная комбинированная конечная точка, включавшая случаи смерти от всех причин, нефатального ИМ и нефатального инсульта.

К окончанию исследования главная конечная точка была зарегистрирована у 4% больных из группы тикагрелор+плацебо и у 7,1% больных из группы тикагрелор+АСК (RR 0,56; 95% ДИ 0,45-0,68; $p < 0,001$). Частота наступления вторичной комбинированной конечной точки, характеризующей эффективность сравниваемых подходов, была идентичной — по 3,9% в сравниваемых группах (RR 0,99; 95% ДИ 0,78-1,25; $p < 0,001$ для превосходства).

В итоге результаты исследования TWILIGHT показали возможность достаточно раннего исключения АСК из ДАТТ, позволяющую без потери в эффективности антитромбоцитарного лечения существенно улучшить геморрагическую безопасность длительной антитромботической поддержки ЧКВ со стентированием.

Анализ TWILIGHT ACS как повод для пересмотра продолжительности ДАТТ у больных ОКС, подвергнутых коронарному стентированию

На заседании Американской Ассоциации Сердца осенью 2019г представлены результаты дополнитель-

ного анализа исследования TWILIGHT, посвященные подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST. Таких пациентов оказалось 4614 (64% от всех включенных в исследование), из них 2120 — пациенты с ИМ.

Через год наблюдения частота главной конечной точки (суммарная частота кровотечений 2, 3 и 5 типов по классификации BARC) составила 3,6% в группе тикагрелор+плацебо АСК и 7,6% в группе тикагрелор+АСК (RR 0,47; 95% ДИ 0,36-0,61) (рис. 2).

Частота комбинированной вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть/ИМ/инсульт) оказалась, как и в исследовании TWILIGHT в целом, практически идентичной (4,3% vs 4,4%; отношение шансов 0,97; 95% ДИ 0,74-1,28). Частота этой конечной точки была сходной в сравниваемых группах в подгруппах больных высокого риска ишемических осложнений, отдельно у пациентов с ИМ и с нестабильной стенокардией.

Не было выявлено убедительных различий по отдельным составляющим второй конечной точки: частоте смертельных исходов от любых причин (1,0% vs 1,5%, $P=0,14$), нефатальных ИМ (3,1% vs 3,1%, $P=0,99$), нефатального ишемического инсульта (0,5% vs 0,3%, $P=0,21$). Более того, не было существенной разницы и по частоте ТС (0,4% vs 0,6%, $P=0,38$) (рис. 2).

Запланированное прекращение приема АСК в составе ДАТТ. Что предшествовало исследованию TWILIGHT?

Задолго до проведения исследований, посвященных оценке влияния обсуждаемого подхода на клинические исходы лечения у больных, получающих ДАТТ с ранней отменой АСК, высказывались сомнения в отношении антитромбоцитарной активности АСК в присутствии эффектов мощного блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [16, 17].

Гораздо позже в исследовании GLOBAL LEADERS у больных, подвергнутых ЧКВ, сравнивались ДАТТ (длительностью 1 год с последующей отменой тикагрелора) с длительной (23 мес.) терапией только тикагрелором, начатой через месяц совместного применения АСК и тикагрелора [18]. Убедительного преимущества экспериментального подхода на уровне главной конечной точки (смерть или нефатальный ИМ) через 2 года обнаружить не удалось ($p=0,07$), хотя к концу первого года наблюдения намечалось преимущество монотерапии тикагрелором (перед ДАТТ). Среди уязвимых для критики позиций этого исследования — разбавление основного эффекта прямым сравнением АСК (тикагрелор в группе ДАТТ отменялся через год) и тикагрелора на втором году исследования, возможное влияние на результаты сравнения высокой частоты отмены тикагрелора. Тем не менее, результаты исследования GLOBAL LEADERS привлекли внимание к возможности до-

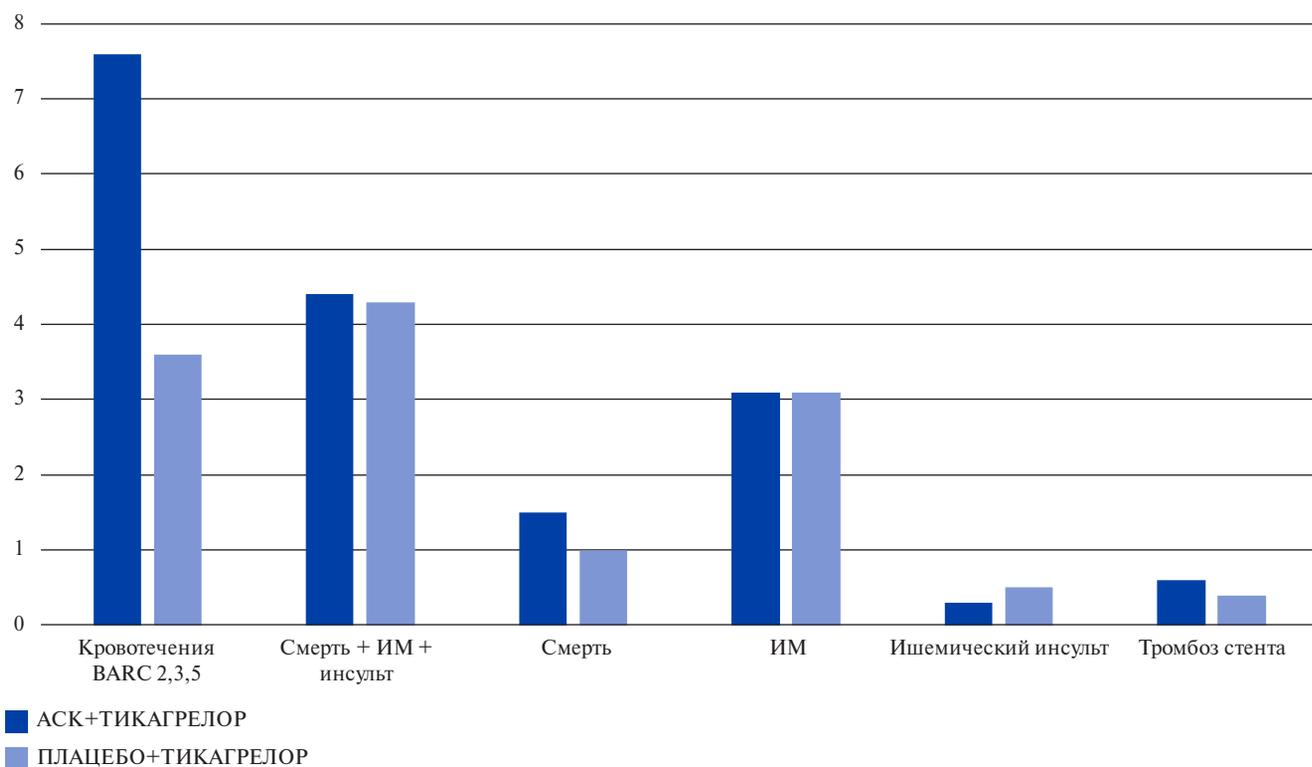


Рис. 2. Частота геморрагических и ишемических событий (%) в подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST в исследовании TWILIGHT [Baber U, et al. Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. In: American Heart Association's Scientific Sessions 2019; 16-18 November, Philadelphia (PA): AHA 2019].

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМ — инфаркт миокарда.

статочной безобидной ранней отмены АСК у больных, получающих ДАТТ. Примерно тогда же опубликованы результаты двух азиатских исследований с оценкой целесообразности укорочения ДАТТ за счет ранней отмены АСК [19, 20]. В исследованиях STOPDAPT-2 и SMART-CHOICE отмена АСК происходила через 1 и 3 мес., соответственно. Оба исследования были задуманы с целью подтверждения неперевосходства (non-inferiority) двух сравниваемых подходов и достигли этой цели. Ограничениями этих исследований, где основным представителем блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов был клопидогрел, следует признать их небольшой размер (важно для демонстрации неперевосходства), необходимость валидации их результатов в международных исследованиях (до подобной валидации результаты этих исследований могут распространяться только на японцев и корейцев, соответственно), открытость (неослепленность) сравнения.

Запланированное прекращение приема АСК в составе ДАТТ. Что последовало за исследованием TWILIGHT?

Результаты TWILIGHT получили подтверждение в данных еще одного азиатского исследования TICO [21, 22], включавшего >3 тыс. больных исключительно с ОКС. Результаты TICO получены у больных, подвергнутых ЧКВ с использованием новейших СВЛ. С позиций исследовательской методологии это

исследование значительно слабее TWILIGHT: оно не было ослепленным и плацебо контролируемым, в нем существенная доля больных, потерянных для наблюдения (1,6%), его данные не универсальны применительно к некорейцам и к некорейской организации помощи больным с ОКС. Тем не менее, результаты TICO, даже с этими недостатками, в целом подтверждают результаты анализа TWILIGHT ACS уже в отдельном, специально предназначенном для ОКС, исследовании и позволяют всерьез обсуждать данную схему модификации стандартной ДАТТ (3 мес. АСК+тикагрелор, далее только тикагрелор) применительно к больным, подвергнутым первичному ЧКВ в связи с ИМ с подъемом ST. В исследовании TWILIGHT таких пациентов (ИМ с подъемом ST) не включали. Каковы основные итоги этого исследования? В рандомизированном клиническом исследовании с включением 3056 больных с ОКС (1103 (37%) с ИМ с подъемом сегмента ST) использование после 3 мес. ДАТТ только тикагрелора в течение 9 мес. в сравнении с использованием ДАТТ (тикагрелор+АСК) той же продолжительности за период наблюдения в течение всех 12 мес. сопровождалось меньшей частотой суммированных неблагоприятных событий, принятых за главную конечную точку. Среди этих событий были крупные кровотечения (по критериям TIMI), смерть, ИМ, ТС, инсульт,

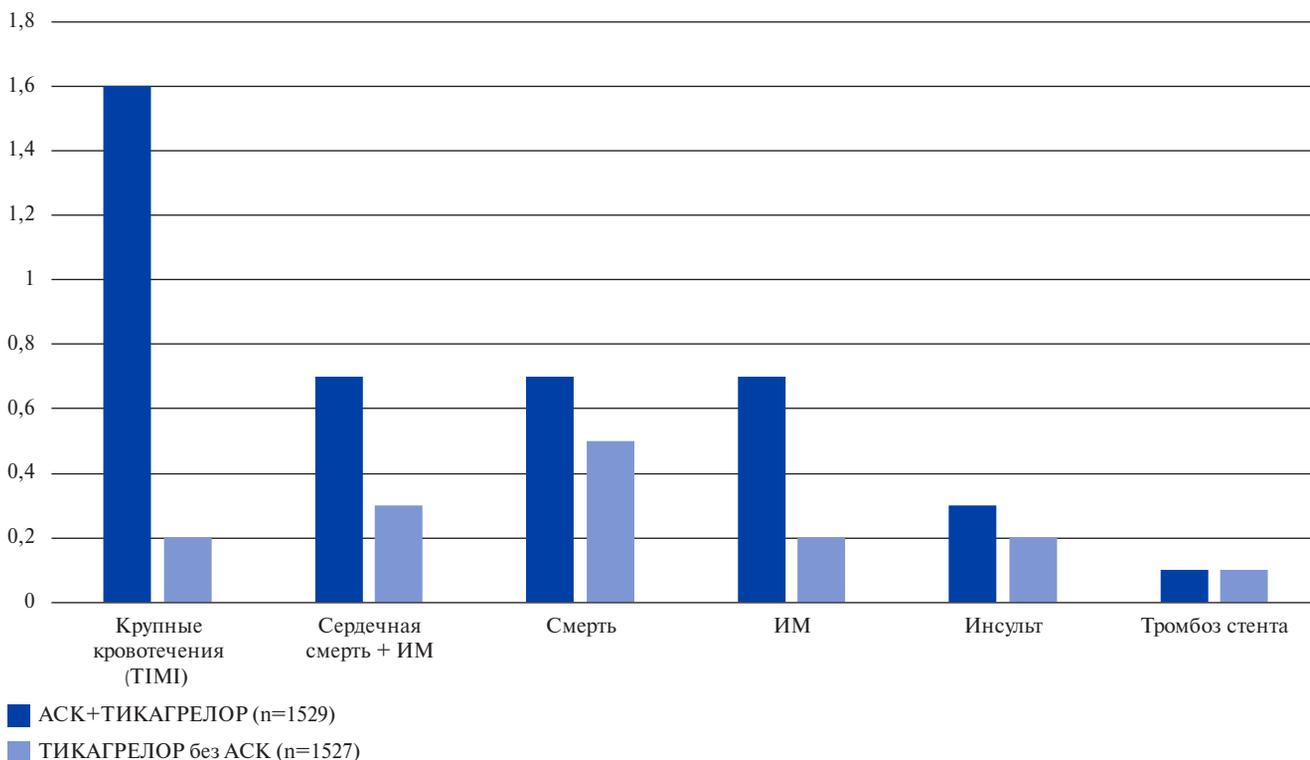


Рис. 3. Частота крупных кровотечений и ишемических событий (%) у больных ОКС за 9 мес. лечения тикагрелором и ДАТТ (после 3 мес. одинаковой ДАТТ в обеих группах) в исследовании TICO [22].

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМ — инфаркт миокарда.

реваскуляризация целевого сосуда. Суммарная частота таких событий за 1 год составила 3,9% в группе тикагрелора и 5,9% в группе ДАТТ (абсолютная разница — 1,98% (95% ДИ от -3,50% до -0,45%); отношение рисков 0,66 (95% ДИ от 0,48 до 0,92); $p=0,01$). Частота отдельных значимых событий в двух сравниваемых группах за 9 мес. отличающейся антитромбоцитарной терапии в исследовании TICO представлена на рисунке 3. В итоге исследование TICO подтвердило оправданность отказа от АСК через 3 мес. ДАТТ у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ, получающих тикагрелор.

Еще до публикации результатов исследования TICO метаанализ четырех упомянутых выше исследований (GLOBAL LEADERS, TWILIGHT, STOPDAPT-2 и SMART-CHOICE), включавший в общей сложности почти 20 тыс. больных после ОКС и/или ЧКВ, показал возможность снижения риска любых, в т.ч. крупных кровотечений, без потери эффективности антитромбоцитарной терапии на уровне рисков смерти, ИМ, инсульта, ТС в случае сокращения ДАТТ за счет отмены АСК через 1 или 3 мес. совместного применения АСК и блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [23]. Количественно абсолютное большинство случаев ДАТТ в данном метаанализе было представлено терапией у больных, получавших тикагрелор (в т.ч. после отмены АСК).

Больных, получавших прасугрел в составе ДАТТ, при изучении данного подхода не было, а больные, получавшие клопидогрел, представлены лишь в небольших азиатских исследованиях STOPDAPT-2 и SMART-CHOICE.

Еще один метаанализ, включавший уже и исследование TICO и насчитывающий 32361 больного (среди них 16898 (52,2%) с ОКС), еще раз подтвердил, что раннее устранение АСК из ДАТТ у больных, подвергнутых ЧКВ, в т.ч. по поводу ОКС, влечет за собой снижение риска кровотечений (RR 0,60; 95% ДИ 0,45-0,81), более заметное в группе больных с ОКС (RR 0,50; 95% ДИ 0,41-0,61). Отмечена тенденция к благоприятному влиянию отмены АСК на риск развития крупных сердечно-сосудистых событий (RR 0,88; 95% ДИ 0,77-1,02) и риск смертельных исходов от любых причин (RR 0,85; 95% ДИ 0,71-1,03) [24]. Эти данные были фактически воспроизведены в еще одном метаанализе [25].

Отдельный метаанализ, выполненный группой исследователей, включавшей несколько общепризнанных экспертов по антитромбоцитарной терапии, был посвящен сравнению различной продолжительности ДАТТ у больных, подвергнутых ЧКВ с использованием СВЛ 2-го поколения [26]. Результаты этого метаанализа подтвердили геморрагическую безопасность раннего перехода с ДАТТ на

монотерапию блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов без значимого увеличения риска ТС, ИМ, инсульта и смерти.

Самый свежий из метаанализов на обсуждаемую тему в качестве главной конечной точки сравнения ДАТТ и ДАТТ с ранней отменой АСК, насчитывает 36206 больных, подвергнутых ЧКВ (в дополнение к ранее перечисленным исследованиям в анализ вошли исходы лечения больных, подвергнутых ЧКВ и имеющих показания к длительной антикоагулянтной терапии). Формально различий на уровне общей смертности не зарегистрировано, но количественно частота смертельных исходов при ранней отмене АСК была несколько ниже, чем при стандартной продолжительности ДАТТ: 2,5% vs 2,9% (RR 0,91, 95% ДИ 0,75-1,11; P=0,37) [27].

Ранняя отмена АСК в ДАТТ у больных после ОКС и ЧКВ. Оставшиеся вопросы

Несмотря на очевидную ожидаемую пользу предлагаемого подхода с достаточно ранней отменой АСК у больных, получающих ДАТТ в связи с ЧКВ по поводу ОКС, ряд вопросов остаются нерешенными. Среди них — оптимальная продолжительность ДАТТ до отмены АСК. Более убедительным пока представляется использование ДАТТ в течение 3 мес., хотя для окончательного определения оптимальной продолжительности ДАТТ могут потребоваться новые сравнительные исследования. Еще более сложной темой является длительность терапии одним блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов после отмены АСК. В обсужденных выше исследованиях как правило речь идет о нескольких (9-12) месяцах. Будет ли более длительная терапия (пожизненная?) блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов после ЧКВ безопасной, эффективной и экономически целесообразной, пока не ясно. Как не ясно и то, как прекращать прием блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, если такое решение будет принято после истечения 9-12 мес. использования препарата. Переходить ли на прием АСК? Назначать ли в этом

случае в дополнение к АСК ривароксабан в “коронарной” дозе?

Уже было сказано, что обсуждаемый подход к сокращению ДАТТ наиболее изучен для тикагрелора. Пока нет ясности с тем, насколько эти данные применимы к неазиатам, получающим клопидогрел. Еще меньше ясности с теми, у кого ДАТТ после ЧКВ включает сочетание АСК и прасугрела. Пока возможности монотерапии прасугрелом (фактически сразу после завершения ЧКВ) оценены в очень небольшом пилотном сравнительном исследовании ASET pilot у 201 больного со стабильной стенокардией [28]. За 3 мес. приема прасугрела зарегистрированы 2 перипроцедурных ИМ, одна смерть от геморрагического инсульта. Других случаев смерти, спонтанных ИМ, ТС, кровотечений не случилось.

Приоритетное положение тикагрелора в предлагаемом подходе к началу 2021г создает еще одну дилемму: в связи с решением об отмене АСК переходить ли на прием тикагрелора тем больным, чья первоначальная ДАТТ включает клопидогрел или прасугрел?

Заключение

Подход с ранним (через 1-3 мес.) отказом от использования АСК в составе ДАТТ у больных, подвергнутых ЧКВ, в т.ч. в связи с ОКС, позволяет, используя длительно только блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, существенно уменьшить риск кровотечений без потери эффективности на уровне риска тромботических/ишемических событий. Наиболее освоенным блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в подобном подходе пока является тикагрелор, имеющий доказательства целесообразности такого применения, полученные в крупном международном рандомизированном плацебо контролируемом исследовании TWILIGHT.

Отношение и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
4. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1082-115. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.513.
5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
6. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(13):1298-1310. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.039.
7. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9985):2371-82. doi:10.1016/S0140-6736(15)60263-X.
8. Yin SH, Xu P, Wang B, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2019;365:2222. doi:10.1136/bmj.l2222.
9. Benenati S, Galli M, De Marzo V, et al. Very Short vs. Long Dual Antiplatelet Therapy after Second Generation Drug-eluting Stents in 35,785 Patients undergoing Percutaneous Coronary Interventions: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2020;pvaa001. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa001.
10. Capodanno D, Gargiulo G, Buccheri S, et al. Meta-analyses of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation: do bleeding and stent thrombosis weigh similar on mortality? *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1639-1640. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.085.
11. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition After Acute Coronary

- Syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3070-3078. doi:10.1093/eurheartj/ehx175.
12. Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome according to on-treatment platelet reactivity: the TOPIC-VASP pre-specified analysis of the TOPIC randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(24):2560-2570. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.044.
 13. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390:1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
 14. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin in High-Risk Patients After PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2032-2042. doi:10.1056/NEJMoa1908419.
 15. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
 16. Armstrong PC, Leadbeater PD, Chan MV, et al. In the presence of strong P2Y₁₂ receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. *J Thromb Haemost.* 2011;9:552-61. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04160.x.
 17. Leadbeater PDM, Kirkby NS, Thomas S, et al. Aspirin has little additional anti-platelet effect in healthy volunteers receiving prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2050-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04450.x.
 18. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet.* 2018;392(10151):940-949. doi:10.1016/S0140-6736(18)31858-0.
 19. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(24):2414-2427. doi:10.1001/jama.2019.8145.
 20. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y₁₂ Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(24):2428-2437. doi:10.1001/jama.2019.8146.
 21. Kim C, Hong SJ, Shin DH, et al. Randomized evaluation of ticagrelor monotherapy after 3-month dual-antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with new-generation sirolimus-eluting stents: TICO trial rationale and design. *Am Heart J.* 2019;212:45-52. doi:10.1016/j.ahj.2019.02.015.
 22. Kim B, Hong S, Cho Y, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(23):2407-16. doi:10.1001/jama.2020.7580.
 23. Guedeney P, Mesnier J, Sorrentino S, et al. Early Aspirin Discontinuation Following Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2020;9(3):680. doi:10.3390/jcm9030680.
 24. McClure JD, Ramsay JC, Berry C. Pooled Analysis of Bleeding, Major Adverse Cardiovascular Events, and All-Cause Mortality in Clinical Trials of Time-Constrained Dual-Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e017109. doi:10.1161/JAHA.120.017109.
 25. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y₁₂ Inhibitor in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2020;142(6):538-545. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251.
 26. Giacoppo D, Matsuda Y, Fovino LN, et al. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y₁₂ inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2020;ehaa739. doi:10.1093/eurheartj/ehaa739.
 27. Wiebe J, Ndrepepa G, Kufner S, et al. Early Aspirin Discontinuation After Coronary Stenting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):e018304. doi:10.1161/JAHA.120.018304.
 28. Kogame N, Guimarães PO, Modolo R, et al. Aspirin-Free Prasugrel Monotherapy Following Coronary Artery Stenting in Patients With Stable CAD: The ASET Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(19):2251-62. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.023.