

Сумароков А. Б.¹, Бурячковская Л. И.¹, Ломакин Н. В.², Доценко Ю. В.¹, Учитель И. А.¹, Тимофеева Л. А.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО СТЕНТА

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антитромбоцитарная терапия, тромбоз, кровотечения, имплантация стента, длительность двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии.

Ссылка для цитирования: Сумароков А. Б., Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Доценко Ю. В., Учитель И. А., Тимофеева Л. А. Продолжительность двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца после имплантации эндоваскулярного стента. *Кардиология*. 2018;58(1):41–52.

РЕЗЮМЕ

Оптимальные сроки проведения длительной двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после имплантации коронарного стента с лекарственным покрытием остаются неясными, так как у отдельных больных после завершения рекомендуемого курса ДАТ сохраняется риск развития тромботических осложнений, опасность тромбоза стента. В то же время существует реальная угроза кровотечений на фоне ДАТ. В обзорной работе представлены результаты клинических исследований по проблеме длительности ДАТ и данные мета-анализов. Рассмотрены вопросы продолжительности ДАТ в рекомендациях Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (АНА/АСС) 2016 года.

Sumarokov A. B.¹, Buryachkovskaya L. I.¹, Lomakin N. V.², Dotsenko Yu. V.¹, Uchitel I. A.¹, Timofeeva L. A.²

¹ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

² Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

DURATION OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER IMPLANTATION OF ENDOVASCULAR STENTS

Keywords: ischemic heart disease; dual antiplatelet therapy (DAPT); DAPT duration; thrombosis; bleeding; stent implantation.

For citation: Sumarokov A. B., Buryachkovskaya L. I., Lomakin N. V., Dotsenko Yu. V., Uchitel I. A., Timofeeva L. A. Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Ischemic Heart Disease After Implantation of Endovascular Stents. *Kardiologiia*. 2018;58(1):41–52.

SUMMARY

Optimal duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) after stent implantation is uncertain. Some patients have an extended risk of thrombotic complications including that of very late stent thrombosis after cessation of recommended course of DAPT (6–12 months). On the other hand, there is a real risk of bleeding on DAPT. In this review, we present and discuss results of clinical trials of long-term DAPT and data of their meta-analyses. The review also contains consideration of some aspects of new АНА/АСС recommendations (2016) on duration of DAPT.

Основной целью двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после инфаркта миокарда (ИМ) или эндоваскулярного вмешательства является обеспечение физиологически оправданного баланса системы гемостаза между избыточным влиянием протромботических факторов и угрозой кровотечений, поскольку избыточная активность тромбоцитов является неблагоприятным фактором прогноза для больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Перед лечащим врачом, наблюдающим больного, который получает терапию антиагрегантами, встает важный вопрос о продолжении или прекращении ДАТ. Такой вопрос обычно возникает

в конце назначенного ранее курса ДАТ при появлении нежелательных эффектов терапии, при необходимости хирургических вмешательств по причине сопутствующей патологии или обострения основного заболевания. В большинстве случаев этот вопрос приходится решать на амбулаторном этапе, нередко без участия специалистов, изначально эту терапию назначивших, а целесообразность ее продолжения или прекращения часто приходится определять «на глазок», по календарю, опираясь на сроки назначения. Регламенты проведения Европейского общества кардиологов устанавливают продолжительность курса ДАТ как минимум 1 мес после уста-

новки голометаллического стента (ГМС) и как минимум 6 мес после установки стента с лекарственным покрытием (СЛП). Рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (АНА/АСС) придерживаются более продолжительного обязательного срока терапии – 12 мес. Допускается сокращение сроков ДАТ в случае опасности кровотечений. Единодушно подчеркивается, что преждевременное прекращение ДАТ, особенно в ранние сроки от ее начала, несет угрозу острого тромбоза стента (ТС), сопровождающегося развитием острого коронарного синдрома (ОКС) с высокой летальностью. Существует ряд совершенно разных факторов, определяющих состояние больного и его жизнедеятельности, которые влияют на выбор оптимального срока лечения: общеклинические, ангиографические, фармакологические, генетические, социальные (табл. 1).

Влияние этих факторов на исходы вмешательства проявляется в разные сроки после коронарного события и может сказаться спустя месяцы и даже годы после коронарного вмешательства, как на фоне проводимой терапии, так и по ее окончании, часто вне стационара.

Определяющим фактором в выборе тактики лечения служит соотношение между риском развития ишемии и геморрагии. Имеющиеся данные о снижении риска развития коронарных осложнений ишемической природы при продолжении ДАТ свыше рекомендуемых сроков (исследования DAPT, PEGASUS) побуждают к ее продлению. Кроме того, существует опыт наблюдения за группами больных, которые подвергались многократным повторным эндоваскулярным вмешательствам, ведущим к автоматическому продлению указанной терапии. Предпосылками для удлинения курса ДАТ могут служить проведение ангиопластики в остром периоде ИМ, вмешательство на сложных стенозах (бифуркационные, стволо-

вые), сохранение остаточного стеноза, неполное расправление стента, имплантация СЛП первого поколения, указания на ТС в анамнезе. К ним же следует отнести наличие сахарного диабета (СД) и хронических болезней почек. Укорочению продолжительности курса способствует угроза кровотечения, необходимость приема по показаниям непрямых антикоагулянтов, пожилой возраст, малая масса тела, планируемое большое хирургическое вмешательство.

Соблюдение баланса между риском развития тромбоза и кровотечений после коронарного вмешательства является совместной задачей врача (тактика и наблюдение) и больного (четкость выполнения предписаний). В ряде случаев при всей кажущейся простоте ответа о завершении ДАТ (календарный срок окончания курса) на практике это не всегда простой вопрос. Например, состоявшееся кровотечение не всегда служит поводом для полной отмены ДАТ, так как это может привести к острому ТС.

В дискуссии между сторонниками продления ДАТ на неопределенно долгие сроки и приверженцами соблюдения осторожности при длительном применении антиагрегантов одна из сторон (DAPT study, Регистр Veterans Administration healthcare system) выдвигает доказательства пользы продолжения терапии, указывая на предотвращение случаев ИМ и смерти из-за ТС и снижение риска развития ишемического инсульта [1–3]. Их оппоненты указывают на полученное в исследованиях весьма небольшое количество конечных точек, что подвергает сомнению достоверность результатов, а достигнутая незначительная польза продления сроков терапии может нивелироваться реальным риском развития тяжелых геморрагических осложнений [4, 5]. Остаются неизвестными долговременные эффекты подавления тромбоцитов в аспекте их полифункциональности, поскольку эти клетки крови играют важную роль в ряде физио-

Таблица 1. Факторы, влияющие на прогноз у больного ИБС, и выбор длительности ДАТ

Статус здоровья больного	Возраст, факторы риска атеросклероза, ОКС, тяжелая сопутствующая патология (болезни печени, почек, язвенная болезнь, анемия)
Наиболее значимые сопутствующие заболевания, ускоряющие течение атеротромбоза	Тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность, сопутствующая патология, характеризующаяся тромбогенностью и гиперпродукцией факторов воспаления; тромботические события в анамнезе; учет текущих коморбидных состояний (перенесенный инсульт)
Анатомо-морфологические характеристики сосуда и стенозирующей АСБ	Множественность локусов поражения, диаметр сосуда, протяженность стеноза, бифуркационный стеноз, наличие кальциноза
Особенности проводимой антитромботической терапии	Резистентность к антиагрегантам; генетические факторы, определяющие эффекты антитромбоцитарной терапии; необходимость приема пероральных антикоагулянтов; геморрагический диатез
Характеристики стента и его имплантации	ГМС, СЛП, биодеградируемая конструкция, дефекты выполнения ангиологического вмешательства (остаточный стеноз, неполное расправление стента, осложнения манипуляции, диссекция), длина эндопротеза
Социальные факторы	Несоблюдение больным предписанных медицинских рекомендаций, досрочное прерывание терапии по инициативе больного (особенно в ранние сроки после ЧКВ), замена антиагрегантов (эффективного на неэффективный), трудности контроля проводимой терапии из-за удаленности местопребывания больного, экономические факторы

Здесь и в табл. 2–5: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДАТ – двухкомпонентная антиагрегантная терапия; ОКС – острый коронарный синдром; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ГМС – голометаллический стент; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

логических процессов, выходящих за рамки гемостаза. Мало исследованы на фоне длительной ДАТ проблемы развития анемии вследствие микрокровопотерь через кишечник и вопрос о частоте возникновения опухолей. Оптимальная длительность ДАТ обсуждается и сторон-

никами внедрения новых поколений коронарных стентов, одно из преимуществ которых видится в возможности сокращения сроков ДАТ. Основные исследования, в которых обсуждается поиск оптимальной длительности ДАТ, приводятся в табл. 2 [1, 5–24].

Таблица 2. Основные исследования по изучению оптимальной продолжительности ДАТ и выбранные предпочтения в тактике продолжительности терапии

№	Автор, год, ссылка	Исследование (акроним)	Диагноз при включении в исследование	Число больных	Сроки наблюдения, мес	Выводы: предпочтение КК или ДК
1	Schulz-Shnupke S. и соавт., 2014 [6]	ISAR-SAFE	ИБС, ЧКВ+С	4 005	6 по сравнению с 12	Нет различий в прогнозе
2	Colombo A и соавт., 2014 [7]	SECURITY	ИБС, ЧКВ+С	1399	1,6 по сравнению с 12 2,12 по сравнению с 24	Нет преимуществ ДК перед КК
3	Valgimigli M. и соавт., 2012 [8]	PRODIGY	ИБС, ЧКВ+С	1970	6 по сравнению с 24	Нет различий в прогнозе при КК и ДК
4	Gilard M. и соавт., 2015 [5]	ITALIC	ИБС, ЧКВ+С	1822	6 по сравнению с 24	Нет различий в прогнозе ТС и Кр
5	Gwon H. C. и соавт., 2014 [9]	EXCELLENT	ИБС, ЧКВ+С	1443	6 по сравнению с 12	Риск ТС при КК не выше, риск ИО ССЗ сомнителен
6	Kim B. K. и соавт., 2012 [10]	RESET	ИБС, ЧКВ+С	2 117	3 по сравнению с 12	КК не хуже ДК
7	Feres F. и соавт., 2012 [11]	OPTIMIZE	ИБС, ЧКВ+С	3 119	6 по сравнению с 12	КК не хуже ДК в отношении ИО ССЗ, риск ТС не увеличивался
8	Mauri L. и соавт., 2014 [1]	DAPT	ИБС, ЧКВ+С	9 961	12 по сравнению с 30	ДК снижает ИО ССЗ при росте числа Кр; увеличение общей смертности при ДК в течение 30 мес
9	Lee S. и соавт., 2014 [12]	DES-LATE	ИБС, 42 мес после ЧКВ+С	5 045	12 по сравнению с 36	Продление ДАТ не влияет на прогноз ССЗ
10	Collet J. и соавт., 2014 [13]	ARCTIC- Interruption	ИБС, 1 г после ЧКВ+С	1259	12 по сравнению с 18–36 (около 17)	ДК не дает пользы, увеличивает риск Кр
11	Park S. и соавт., 2010 [14]	REAL/ ZEST LATE	Стабильная ИБС	2 701	12 по сравнению с 36	ДК не влияет на прогноз ССЗ
12	Belch J. и соавт., 2010 [15]	CASPAR	АНК	851	6 по сравнению с 24	ДК не повлиял на частоту ампутаций
14	The SPS3 Investigators, 2012 [16]	SPS3	Лакунарный инсульт	3 020	В среднем 3,4 года	ДАТ 3,4 года не имела преимуществ
15	Varenhorst C. и соавт., 2014 [17]	Регистр SWEDE-HEART	ОКС	56 440	3 > 3, 6 > 6	Курс > 6 мес эффективнее
16	Hu T., Wang H.-C., 2012 [18]	–	ИБС, ЧКВ+С	216	12 по сравнению с 36	ДАТ 12 мес достаточно
17	Helft G. и соавт., 2015 [19]	OPTIDUAL	ИБС, ЧКВ+С	1385	12 по сравнению с 48	Нет различий в прогнозе ССЗ
18	Faxon D. и соавт., 2012 [20]	Регистр Veterans Administration Health-care System	ИБС, ЧКВ+С	29 175	Около 4,3 по сравнению с около 18,3	Лучше ДК, особенно при СЛП
19	Tanzilli G. и соавт., 2009 [21]	TYCOON	ИБС, ЧКВ+С	897	12 по сравнению с 24	ДАТ снижает ТС
20	Song P. и соавт., 2015 [22]	–	ИБС, ЧКВ+С	1674	>6 (среднее 22,5) по сравнению с <6	ДК не влияет на прогноз ССЗ, КК достаточен
21	Manchuelle A. и соавт., 2015 [23]	–	ИБС, ЧКВ+С больные с протяженным >30 мм стенозом	460	12 по сравнению с 38,3	Прогноз при ДК лучше
22	Kotani J.-I. и соавт., 2013 [24]	Регистр J-PMС	ИБС, ЧКВ+С	1691	5 лет ДАТ по сравнению с 12	ДК не снижает ИО ССЗ, увеличивает риск Кр

Здесь и в табл. 3, 4: КК – короткий курс; ДК – длительный курс; ТС – тромбоз стента; ЧКВ+С – чрескожное коронарное вмешательство со стентированием; Кр – кровотечение; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ИО – ишемическое осложнение; АНК – атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Риск тромбоза при разной продолжительности ДАТ

Уже очень скоро после внедрения в практику назначения ДАТ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) был выявлен риск развития неблагоприятных исходов, связанный с ее преждевременной отменой. Особенно высокий риск развития осложнений наблюдался в случае прекращения лечения в ранние сроки после ЧКВ. Хотя со временем такая закономерность может изменяться, повышенный риск в период от 0 до 6 мес сохраняется и через 7–12, 13–18 мес примерно с одинаковым относительным риском – 2,67 (1,54–6,64 ДИ), 2,26 (1,18–4,33 ДИ), 2,85 (0,96–8,50 ДИ) соответственно [5]. Годовой курс ДАТ не исключает вероятности тромботических осложнений после перехода на монотерапию антиагрегантом. Повышенная летальность больных при ТС в случае прерывания ДАТ особенно характерна для первых 6 мес после эндоваскулярного вмешательства [25]. ТС может быть связан с сохранением, несмотря на прием антиагрегантных препаратов, высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ), что свидетельствует о резистентности к антиагреганту. Частота ТС колеблется в среднем около 1% в год. Выделяют также «очень поздний» ТС, под которым понимают событие, произошедшее более чем через 1 год после даты выполнения ЧКВ. Возникновение ТС связано с неравномерностью эндотелизации каркаса стента, что приводит к повышенной тромбогенности поврежденного участка сосуда, активации клеточных элементов крови, усиливающейся под влиянием общей повышенной провоспалительной активности плазмы. Острая коронарная недостаточность в поздние сроки после ЧКВ может возникнуть из-за прогрессирования существовавших ранее атеросклеротических бляшек в других участках коронарного русла, возникновение новых атеросклеротических бляшек внутри стента.

Угроза кровотечения

Кровотечения являются тяжелым осложнением на фоне ДАТ. В остром периоде ИМ на протяжении 1-й недели частота кровотечений колеблется от 2 до 17,6% [26]. У больных стабильной стенокардией или у лиц с факторами риска развития ИБС они отмечаются гораздо реже – по данным исследования CHARISMA, в 1,7% случаев за 28 мес наблюдения. Частота кровотечений зависит от возраста, проводимой терапии, пола (чаще встречаются у женщин), наличия почечной недостаточности, СД, существования ранее не выявленных источников кровотечения. У больных, получающих ДАТ на амбулаторном этапе, частота больших кровотечений составляет в настоящее время менее 0,8–1%, по данным исследования DAPT [1]. В первые годы применения ДАТ возможность развития непредвиденного

внезапного профузного кровотечения служила психологической преградой при назначении ДАТ для многих врачей. Внимание врачей при отборе больных перед ЧКВ способствовало снижению частоты кровотечений и других геморрагических осложнений. Установлено, что реально фатальные кровотечения не столь часты, хотя это отнюдь не уменьшает важность вопроса. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта могут быть вызваны как существовавшими ранее заболеваниями, так и гастропатией на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (АСК). Для ДАТ весьма характерны прогностически обычно доброкачественные подкожные кровоизлияния, свидетельствующие об эффекте терапии, в том числе избыточном. Наибольшие трудности для лечения и по своим последствиям представляют кровоизлияния на глазном дне и в замкнутые полости, например, в полость спинномозгового канала. Существующая опасность кровотечений требует внимания от врача, оценки состояния желудочно-кишечного тракта перед ЧКВ, информирования больного о возможности осложнений терапии (во избежание задержки с обращением), учета возможностей оказания помощи (больной не должен пребывать в отдаленной местности). Риск больших кровотечений несколько уступает риску развития ишемических осложнений у больных, получающих ДАТ. Заметен несомненный рост частоты желудочно-кишечных кровотечений и инсульта при удлинении сроков лечения. Угроза геморрагического инсульта у больных, получающих ДАТ, является сходной по механизму проблемой. Назначение новых антиагрегантных препаратов в составе ДАТ – тикагрелора и прасугрела – по сравнению с клопидогрелом сопровождается повышением риска развития геморрагического инсульта. Применение комбинации клопидогрела и АСК у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями снижает риск развития ишемического инсульта и его рецидивов [27]. Вероятность кровотечений может возрастать при глубоком подавлении функции тромбоцитов, которое можно отследить при выполнении тестов агрегации. Данные регистров свидетельствуют о равной частоте перенесенных ИМ и больших кровотечений после эндопротезирования – 3,7 и 3,6% за период наблюдения соответственно [26]. Риск кровотечений у больных, принимавших ДАТ, сохранялся на всем протяжении срока лечения. Отношение рисков (ОР) кровотечений в течение 1,5 года колебалось от 2,7 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,41 до 5,19) в первые 6 мес до 1,71 (при 95% ДИ от 1,05 до 2,79) в 7–12 мес и до 2,34 (при 95% ДИ от 1,26 до 4,34) на протяжении 13–18 мес терапии. В более поздних работах частота кровотечений ниже, что можно связать с повышением качества подготовки больных перед ЧКВ

и накопленным опытом предупреждения кровотечений при проведении ДАТ. Прогноз у прошедших имплантацию САП больных острым ИМ и стабильной стенокардией в случае продолжения терапии после года лечения несколько различается.

В исследовании PRODIGY [28] не выявлено различий в прогнозе у больных ИМ при 6-месячном курсе лечения и двухгодичном (11,7 и 11,1% соответственно; $p=0,67$). В то же время число кровотечений значительно возросло в группе больных со стабильным течением заболевания при двухгодичном приеме ДАТ (8,2% против 1,6%; $p=0,002$) [28], что требует дальнейшего анализа. Возможно, больные острым ИМ, в отличие от больных стабильной ИБС, имеют более выраженное воспаление, что и определяет их разную чувствительность, а следовательно, и потребность в антиагрегантах. В то же время больные с исходно стабильной ИБС при продолжении терапии могут чаще достигать избыточности дозировок антиагрегантов и угнетения активности тромбоцитов и, как следствие, повышение риска кровотечения. Наконец, больным старше 80 лет обычно не следует продлевать терапию более года.

Выбор стента: выделяющий лекарство (покрытый) или голометаллический?

Тип имплантируемого стента является одним из важных факторов при определении рекомендуемой продолжительности антиагрегантной терапии. Стенты первого поколения обеспечивают длительное выделение сиролимуса или паклитакселя, что ощутимо снижает их тромбогенные свойства и способствует снижению частоты ТС. Стенты второго поколения с покрытием кобальт-никелевого каркаса эверолимусом обладают лучшими механическими характеристиками, что способствовало дальнейшему снижению частоты рестеноза, общей смертности и повторного ИМ по сравнению с ГМС. Мета-анализ данных 34 тыс. наблюдений из 28 исследований показывает, что САП снижает риск нежелательных исходов, в том числе ТС, по сравнению с ГМС [29]. Непокрытые стенты (ГМС) сохранили свое значение при необходимости сократить длительность ДАТ из-за возможной угрозы кровотечения и в ситуациях, сопряженных с экономическим фактором. В то же время САП особенно показаны больным СД, при протяженных и бифуркационных стенозах, в случаях восстановления кровотока при хронической окклюзии, малом диаметре сосуда, при рестенозах. Сторонники использования последних поколений САП и биодеградируемых стентов говорят о возможности сокращения сроков проводимой терапии [30], что особенно важно при повышенном риске кровотечений. Это аргументируется улучшением эндотелизации корпуса стентов второго поколения, снижением их тромбогенности.

Оптимальная длительность ДАТ

Наиболее крупным исследованием последних лет, в котором решался вопрос целесообразности удлинения допустимых сроков ДАТ, явилось исследование DAPT (Dual Antiplatelet Therapy study) [1]. В рандомизированной части исследования DAPT наблюдали 9961 больного ИБС, прошедшего имплантацию САП и получавшего ДАТ (АСК вместе с клопидогрелом или прасугрелом). После года лечения с помощью ДАТ у 50% группы применение ее было продолжено до 30 мес, а другие 50% больных были переведены на монотерапию АСК, и вошли в группу сравнения. Под влиянием лечения за 2,5 года наблюдения частота развития тромботических осложнений в группе ДАТ снизилась (ИМ – 2,1% против 4,1% на монотерапии, ОР 0,47; $p<0,001$). Частота ТС снизилась до 0,4% против 1,4% (ОР 0,29; $p<0,001$). Недостатком продолжения ДАТ явилось увеличение частоты кровотечений до 2,53% против 1,57% на монотерапии (ОР 1,61; $p=0,001$). Эти результаты соответствуют результатам предшествующего опыта применения ДАТ, свидетельствующим о ее превентивном влиянии на течение ИБС при сохранении риска кровотечений.

В исследовании PRODIGY [31] сравнивали прогноз неблагоприятных исходов после ЧКВ при применении разных типов коронарных стентов и продолжительности ДАТ у больных стабильной ИБС и у лиц, перенесших острый ИМ, имевших рестеноз стента (РС). 24-месячный режим приема ДАТ не привел к дополнительному снижению общего числа смерти, повторных ИМ, инсультов, а прогноз определялся характеристикой эндопротеза. У больных стабильной ИБС риск развития геморрагических осложнений повышался при продлении ДАТ более года по сравнению с таковым у больных, перенесших ОКС без стентирования [31]. В данном исследовании была выделена группа из 1746 пациентов без РС, 50% из них принимали ДАТ в течение 6 мес (контроль), остальные продолжали терапию 2 года. В то время как в группе больных без РС продолжительность лечения не влияла на частоту конечных точек, в группе больных с РС пролонгированный курс показал свое достоверное преимущество ($p=0,045$) в снижении частоты неблагоприятных исходов. Отмена клопидогрела после 6 мес лечения негативно влияла на исходы заболевания. На протяжении второго полугодия основное число летальных исходов наблюдалось в группе больных, прекративших прием клопидогрела: 9 против 1 в группе продолжавших лечение. На втором году наблюдения прогноз был примерно одинаковым в обеих группах. Таким образом, результаты исследования не выделили явных преимуществ в зависимости от длительности курса, но больные после короткого (до полугодия) курса ДАТ имели хуже прогноз после ее отмены.

Результаты мета-анализов

Основные итоги мета-анализов, посвященных поиску оптимальных сроков ДАТ, приведены в табл. 3 [32–47].

Выводы мета-анализов подтверждают сохранение угрозы кровотечений в случае продолжения ДАТ после года при наблюдаемом снижении числа случаев ишемических осложнений ССЗ. В мета-анализе 9 исследований (n=29 531) указано, что продолжение ДАТ более года снижает риск развития ИМ (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,58 до 0,92) и повышает риск кровотечений (ОР 1,63 при 95% ДИ от 1,34 до 1,99), отмечен некоторый рост смертности (ОР 1,19 при 95% ДИ от 1,04 до 1,36) [47]. Продолжение ДАТ более года предотвращает 8 случаев ИМ на 1000 больных, но приносит 6 случаев больших кровотечений [2].

В литературе широко обсуждаются выводы одного из мета-анализов, в котором был констатирован рост общей смертности в группе больных, длительно (более года) получавших клопидогрел [32]. При увеличении сроков терапии в исследовании DART обнаружен рост случаев общей смертности – 1,84% (151 случай/8 196 больных) по сравнению с стандартной группой (12 мес) терапии – 1,42% (115 случаев у 8 096 больных; p=0,03). В интервале 12–33 мес также было отмечено увеличение общей смертности (2,3% против 1,8%; ОР 1,36; p=0,01) [1]. Выявленные различия по общей смертности связывались с ростом частоты развития онкопатологии в группе продленного лечения, при этом различий по кардиальной смертности не отмечено (p=0,49).

Таблица 3. Мета-анализы по проблеме поиска оптимальной длительности двойной антиагрегантной терапии, опубликованные за 2012–2015 гг.

№	Автор мета-анализа, год, ссылака	Число анализируемых работ, цель анализа	Общее число больных	Выводы и рекомендации авторов мета-анализа
1	Navarese E. и соавт., 2015 [32]	10	32 287	Сравнение КК (≤ 3 мес) и стандартного (12 мес) не выявило различий в исходах ССЗ; ДК показан при высоком риске развития ишемии
2	Elmatiah S. и соавт., 2015 [33]	14 ДАТ ≤ 3 мес по сравнению с ≥ 6 мес	69 644	Различий по смертности от ССЗ не получено
3	Bulluck H. и соавт., 2015 [34]	7 ДАТ 3/6 мес по сравнению с 12/24 мес	16 318	3–6 мес ДАТ безопасны и не повышают риска тромбоза
4	Guistino G. и соавт., 2015 [35]	10 ДАТ 3–6 мес по сравнению с > 6 мес	32 135	КК имеет более высокую частоту ТС, но число Кр меньше
5	Panditt A. и соавт., 2015 [36]	4 ДАТ < 3 мес по сравнению с > 12 мес	8 163	Различия по частоте развития осложнений ССЗ не установлены; ДК чаще сопровождается Кр
6	Cassese S. и соавт., 2012 [37]	4 ДАТ ~ 6,2 мес по сравнению с ~ 16,8 мес	8 158	ДК повышает риск развития больших Кр без снижения ИО ССЗ
7	El-Hayek G. и соавт., 2014 [38]	4 ДАТ 6,2 мес по сравнению с 16,8 мес	8 157	ДК повышает риск развития Кр, но не снижает риск развития осложнений ССЗ
8	Verdoja M. и соавт., 2015 [39]	11	32 372	КК (3–6 мес) достаточен для снижения смертности и Кр, но увеличивает риск развития ИМ; ДК повышает риск развития Кр и снижает ИО ССЗ
9	Valgimigli M. и соавт., 2013 [40]	3	5 622	ДК не имеет преимуществ перед КК для предотвращения ИО ССЗ; увеличивается риск развития Кр
10	Costa F. и соавт., 2015 [41]	4	37 427	Рост общей смертности на фоне приема клопидогрела
11	Palacio S. и соавт., 2012 [42]	12 Оценка среди больных инсультом (обзор)	90 934	Частота развития повторного инсульта снижается на фоне ДАТ (– 19%), увеличивается частота Кр (+40%)
12	Liou K. и соавт., 2015 [43]	7	15 870	ДК не имеет преимуществ перед КК для предотвращения ИО ССЗ, рост кровоточивости
13	Pang S. и соавт., 2015 [44]	7	31 643	ДК связан с значительным улучшением прогноза, особенно у молодых и в отсутствие СД
14	Palmerini T. и соавт., 2015 [45]	10	31 666	При КК ниже риск развития Кр, но выше риск развития ИМ и ТС; риск внесердечной смерти выше при терапии больше года
15	FDA (safety communication) [46]	12 Оценка риска развития онкопатологии	56 799	Общая смертность при ДК 6,7% по сравнению с 6,6% при КК; онкопатология – 4,2% по сравнению с 4%; смерть от онкопатологии – 0,9% по сравнению с 1,1%
16	Spencer F. и соавт., 2015 [47]	9	29 531	ДАТ снижает риск развития ИМ, повышает риск развития Кр; предпочтение в балансе рисков решается индивидуально

Здесь и в табл. 4, 5: ТС – тромбоз стента; СД – сахарный диабет.

Риск смерти вследствие онкологических заболеваний в 30-месячной подгруппе составил 0,7% против 0,2% в 12-месячной. Причины, лежащие в основе этой находки, остаются неясными. Американская комиссия по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в своем заключении, основанном на данных наблюдения за 56 799 больными, отрицает рост числа случаев рака в группе, получавшей тиенопиридины; FDA считает данный фактор не связанным с приемом клопидогрела, а выявленные в исследовании ДАРТ находки предлагает считать труднообъяснимыми [46]. Окончательные выводы последуют после результатов дальнейшего уточнения природы этого феномена, а на практике следует учитывать имеющиеся сведения при текущем наблюдении за больным.

Продолжительность ДАТ в новых рекомендациях АСС/АНА (2016)

В марте 2016 г. опубликованы рекомендации АСС/АНА по продолжительности приема ДАТ [48]. Концепция обновленных рекомендаций подразумевает, что увеличение сроков терапии, как и ее интенсификация, вызывают снижение риска развития ишемического осложнения при неизбежном росте риска кровотечений. При решении вопроса о выборе длительности приема ДАТ требуется тщательная индивидуальная оценка соотношения риска и пользы. Краткосрочная ДАТ может быть показана, прежде всего, больным с низким риском развития ишемических осложнений и высоким риском кровотечений, в то время как длительная ДАТ – больным с высоким риском ишемических осложнений и низким риском кровотечений. Новые рекомендации рассчитаны на терапию после имплантации стентов второго поколения, которые имеют существенно лучший профиль безопасности. Продолжительность выполненных крупных контролируемых исследований с применением ДАТ не превышает 4 лет. Исследования более продолжительных сроков терапии отсутствуют. Поэтому на вопрос о целесообразности пожизненной ДАТ ответа пока нет. Признается, что прием АСК в дозе 75–100 мг должен продолжаться пожизненно. Рекомендации не делают различий в тактике лечения антиагрегантами при остром ИМ как с подъемом сегмента ST, так и без него. В большинстве этих исследований были положительные результаты при применении ДАТ не менее 12 мес.

В новых рекомендациях указывается, что больным с ОКС, не проходившим лечение с применением эндопротеза, необходимо выдерживать 12-месячный срок ДАТ (класс I). В случае применения ЧКВ при лечении больного с ОКС ДАТ должна продолжаться минимум 12 мес (класс I), независимо от типа стента (САП

или ГМС), предпочтительно с применением тикагрелора или, в отсутствие высокого риска кровотечений и перенесенного инсульта, – прасугрела. Контрольный срок для оценки терапии – 12 мес, когда целесообразно повторно оценить возможные риски и принять решение о прекращении или дальнейшем продолжении ДАТ. При хорошей переносимости она может быть продолжена и на более длительное время (класс IIb). Терапию тиенопиридинами следует прекратить в случае перенесенного на фоне ДАТ кровотечения, лечения прямыми антикоагулянтами, при наличии высокого риска кровотечений. Отмена терапии может быть выполнена в 6 мес, желательно в годичный срок. Особую сложность представляют случаи, когда ДАТ проводится на фоне фибринолитической терапии. Согласно представленным рекомендациям, применение клопидогрела следует строго сохранять не менее 14 дней с последующим решением вопроса о возможности продления терапии. У больных, получающих ДАТ вместе с фибринолитиками, суточная доза АСК не должна превышать 81 мг (в России принято применение АСК в дозе 75 мг). В отсутствие угрозы кровотечений больные с ОКС, получавшие ДАТ и фибринолитики в остром периоде, могут продолжать ДАТ. В случае применения ЧКВ предпочтение отдают комбинации АСК + тикагрелор (реже прасугрел, клопидогрел); лечение должно продолжаться не менее года. При выявлении риска кровотечений отказ от ДАТ в пользу монотерапии АСК может быть проведен в 6 мес. Применение ДАТ не рекомендуется у больных со стабильной ИБС, которым не была выполнена имплантация стента или операция коронарного шунтирования, которые не переносили ИМ, поскольку не существует доказательств ее очевидной пользы у этой категории (класс III). Больные стабильной ИБС, прошедшие плановое ЧКВ, после имплантации непокрытого стента должны получать ДАТ (с применением клопидогрела) как минимум 1 мес в отсутствие на рубеже первого месяца терапии угрозы кровотечений (среди факторов риска – перенесенное ранее на фоне ДАТ кровотечение, коагулопатии, прием пероральных антикоагулянтов) (класс I), терапия может быть продолжена до следующих контрольных сроков (6–12 мес) с принятием дальнейшего решения по тактике (класс IIb). Больные стабильной ИБС, которым был имплантирован САП, должны принимать ДАТ до 6 мес (класс I), когда необходимо оценить риск кровотечений и в отсутствие угрозы желательного продлить ДАТ до года с рассмотрением в этот срок дальнейшей тактики (класс IIb). В случае высокого риска кровотечений у больного стабильной ИБС, принимающего ДАТ, отменять ее рекомендуется спустя 3 мес после ЧКВ (класс IIb). Снижению риска кровотечений при прод-

Таблица 4. Факторы, рекомендованные для рассмотрения при решении вопроса о продолжении курса ДАТ (Montalescott G. [49])

№	Превалирует риск Кр	Риск развития ишемических осложнений превышает риск Кр
1	Кр при проведении ДАТ в анамнезе	Рецидивы ишемических осложнений на фоне ДАТ
2	Пожилкой возраст	Имелись осложнения, связанные со стентом
3	Женский пол	Острый коронарный синдром
4	Патология печени	Мужской пол
5	Обострение язвенной болезни	СД
6	Показания к длительной терапии НПВС	Дисфункция ЛЖ
7	Анемия и/или тромбоцитопения	Перенесенный инсульт
8	Плохо контролируемая артериальная гипертензия	Атеросклеротическое поражение сосудов ног
9	Геморрагический диатез	Резистентность к антиагрегантам
10	Мерцательная аритмия и прием антикоагулянтов	Перенесенный ИМ
11	Имеется высокий риск по шкале кровотечений	АСБ со сложным стенозом
12	–	Диссекция сосуда
13	–	Неполное расправление стента
14	–	Спадение стента
15	–	Некроз ядра АСБ

Здесь и в табл. 5: ЛЖ – левый желудочек; ИМ – инфаркт миокарда; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.



Рис. 1. Рекомендации по продлению сроков ДАТ в различных группах больных (стабильная ИБС, ОКС, прошедшие операцию АКШ, ЧКВ, стабильное течение хронической ИБС).

Капля крови – повышенный риск кровоточивости; большие стабильной ИБС, ранее не имевшие коронарных осложнений, не нуждаются в проведении ДАТ. ДАТ – двухкомпонентная антиагрегантная терапия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром; АКШ – арторкоронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

лении терапии будет способствовать также применение более низких (60 мг 2 раза в сутки) доз тикагрелора. Основные факторы, рекомендованные для рассмотрения вопроса о выборе оптимальной длительности терапии, представлены в табл. 4.

Суть выдвинутых предложений по продлению сроков ДАТ для наглядности кратко отражена на рисунке 1.

Для определения целесообразности продолжения ДАТ после года в рекомендациях приводится шкала, разработанная по результатам исследования DAPT (шкала DAPT, табл. 5).

В этом исследовании, основываясь на результатах, полученных при анализе большой выборки больных, авторы разработали шкалу рекомендаций по продлению или завершению приема одного из антиагрегантов

(обычно речь идет о блокаторах рецепторов P2Y12 тромбоцитов) в составе ДАТ. Шкала DAPT максимально сфокусирована на точность прогноза за счет использования наиболее важных для прогноза клинических признаков. Суммы менее 2 баллов и 2 балла и выше позволили авторам разделить больных согласно целесообразности продления ДАТ на группы высокого и низкого риска развития ИМ, ТС и кровотечений [50].

Заключение

Рассматриваемые рекомендации содержат важные ориентиры в сроках проведения этапных осмотров больных, получающих двухкомпонентную антиагрегантную терапию после чрескожного коронарного вмешательства или в случае острого коронарного синдрома.

Таблица 5. Шкала DAPT. Показатели, используемые для подсчета баллов по шкале DAPT [50]

Показатель	Число баллов
Возраст старше 75 лет	-2
Возраст 65–74 года	-1
Возраст моложе 65 лет	0
Курение на момент обследования	1
СД	1
ИМ на момент осмотра	1
Факт перенесенного ИМ или коронарной ангиопластики	1
Диаметр стента менее 3 мм	1
Применение стента, покрытого паклитакселем	1
Сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ менее 30%	2
Венозный шунт	2

Сумма баллов 2 и более ассоциирована с благоприятным соотношением пользы и риска, что косвенно указывает на пользу увеличения сроков проведения ДАТ, в то время как сумма менее 2 баллов косвенно указывает на неблагоприятный характер этого соотношения (польза продления терапии может оказаться ниже ожидаемого). ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Оценка необходимости продолжения терапии при клинически стабильном состоянии больного должна производиться как минимум в сроки 1, 3, 6 и 12 мес после ее начала с решением вопроса о сохранении или изменении в случае клинически оправданных оснований для ее

пересмотра. В рекомендациях обращается внимание на отсутствие показаний к назначению двухкомпонентной антиагрегантной терапии больным с хронической формой ишемической болезни сердца, не переносившим острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, и состояние которых остается стабильным. У больных с состоявшимися в ранние сроки геморрагическими осложнениями двухкомпонентной антиагрегантной терапии ее продолжают не менее 2 нед из-за опасности острого тромбоза стента в случае состоявшейся под влиянием кровотечений отмены двухкомпонентной антиагрегантной терапии; желательна ее сохранение не менее 3 мес. Прасугрел противопоказан больным, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения или преходящую ишемическую атаку. При проведении трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии с применением антагониста витамина К международное нормализованное отношение следует поддерживать на уровне 2,0–2,5, используя минимальные дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут), придерживаясь, по возможности, минимальных сроков применения 3 препаратов. Расширение круга высокоэффективных антиагрегантных препаратов повышает требования к качеству контроля длительной терапии препаратами этих классов.

Сведения об авторах:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова

Сумароков А. Б. – к. м. н., ст. н. с.

Доценко Ю. В. – к. м. н., мл. н. с.

Институт экспериментальной кардиологии

Бурячковская Л. И. – д. м. н., вед. н. с.

Учитель И. А. – к. м. н., н. с.

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Ломакин Н. В. – к. м. н., руков. отделения кардиореанимации.

Тимофеева Л. А. – к. м. н., зав. 1 терапевтическим отделением.

E-mail: vokoramus@mail.ru

Information about the author:

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Alexander B. Sumarokov – PhD.

E-mail: vokoramus@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mauri L., Kerekiakes D., Yeh R. et al. For the DAPT study investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; V371: 2155–2166.
- Yeh R. A., Kereiakes D. J., Steg P. G. et al. on behalf of the DAPT Study Investigators., Benefit and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *JACC* 2015;65 (20):2211–2221.
- Tsai T., Ho P., Xu S. et al. Increased risk of bleeding in patients on clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation. Insight from HMO Research Network-Stent registry (HMORN-Stent). *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:230–235.
- Kwok C., Bullick H., Rydung A. et al. Benefits and harms of extending the duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous

- coronary intervention with drug-eluting stents: a meta-analysis. *ScientificWorld J* 2014; doi10.1155/2014/794978
5. Gilard M., Barragan P., Noryani A. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin. The randomized, multicenter ITALIC trial. *JACC* 2015;65 (8):777–786.
 6. Schulz-Schupke S., Byrne R., ten Berg J. et al. On behalf of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 months dual anti-platelet therapy after drug-eluting stenting (ISAR-SAFE) trial investigators; ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6- vs 12-months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;3:1252–1263.
 7. Colombo A., Chiefo A., Frasheri A. et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6-versus 12-month dual antiplatelet therapy. The SECURITY randomized clinical trial. *JACC* 2014;64 (20):2086–2097.
 8. Valgimigli M., Campo G., Monti M. et al. for the Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced therapy Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) investigators. *Circulation* 2012;125:2015–2016.
 9. Gwon H., Hahn J., Park K. et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–513.
 10. Kim B., Hong M., Shin D. et al. for the RESET investigators. A new strategy for discontinuation and of dual antiplatelet therapy. The RESET trial (Real Safety and Efficacy of 3 month dual antiplatelet Therapy follow-ing Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *JACC* 2012;60 (13):1340–1348.
 11. Feres F., Costa R., Abizaid A. et al. for the OPTIMIZE Trial Investigators. *JAMA* 2013;310 (23):2510–2522.
 12. Lee C.W., Ahn J.-M., Park D.-W. et al. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stent Implantation: A Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2014;129:304–312.
 13. Collet J., Silvain J., Barthelemy O. et al. for the ARCTIC Investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomized trial. *Lancet* 2014;384:1577–1585
 14. Park S., Park D., Kim Y. et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents (REAL/ZEST-LATE). *N Engl J Med* 2010;362:1374–1382.
 15. Belch J., Dormady J., Biasi G., CASPAR writing committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR trial). *J Vasc Surgery* 2010;52 (4):825–833.
 16. The SPS3 Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *NEJM* 2012;367:817–825.
 17. Varenhorst C., Jensevik K., Jernberg T. et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2014; 35:969–978.
 18. Hu T., Wang H. Duration of dual antiplatelet therapy and outcomes after left main percutaneous coronary intervention. *Heart* 2012;98 (2):E1 – E319.
 19. Helft G., Steg P., Le Feuvre C. et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 2016;21:365–374.
 20. Faxon D., Lawler E., Young M. et al. Prolonged clopidogrel use after bare metal and drug-eluting stent study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:372–380.
 21. Tanzilli G., Greco C., Pelliccia F. et al. Effectiveness of two-year clopidogrel + aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis after drug-eluting stent implantation (from the TYCOON [two-year CLOpidOgrel need] study). *Am J Cardiol* 2009;104 (10):1357–1361.
 22. Song P., Hahn J., Kim D. et al. Duration of clopidogrel-based dual antiplatelet therapy and clinical outcomes after endeavor sprint zotarolimus-eluting stent implantation in patients presenting with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med* 2015;26 (7):521–527.
 23. Manchuelle A., Delhaye C., Schurtz G. et al. Dual antiplatelet therapy in patients with a long coronary artery lesion over 30 mm: determinants and impact on prognosis. *Archives Cardiovasc Disease* 2015;108 (4):235–243.
 24. Kotani J., Ikari Y., Kyo E. et al. on behalf of the J-PMC investigators. Consideration of dual anti-platelet therapy duration after drug-stent implantation in japanese population: a five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation. *Int Med* 2013;52:703–711.
 25. Ho P., Fihn S., Wang L. et al. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome *Am Heart J* 2007;152 (5):846–851.
 26. Doctorova M., Motowska S. Clinical review: bleeding – a notable complication of treatment in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, classification, impact on prognosis, and management. *Critical Care* 2013;17 (5):239–251.
 27. Gouya G., Arrich J., Woltz M. et al. Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patients with Vascular Diseases. A Systemic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2014;45:492–503.
 28. Campo G., Tebaldi M., Vranckx P. et al. Short versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in stent restenosis. A PRODIGY trial substudy (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia). *JACC* 2014;63 (6):506–512.
 29. Bangalore S., Amorosa N., Fusaro M. et al. Outcomes with various drug-eluting or bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. A mixed treatment comparison analysis of trial level data from 34068 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:378–390.
 30. Urban P., Meredith I., Abizaid A. et al. for the LEEDERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *NEJM* 2015;373 (21):2038–2047.
 31. Costa F., Vranckx P., Leonardi S. et al. Impact of clinical presentation on ischemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (prolonging dual-antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia) trial. *Eur Heart J* 2015;36:1242–1251.
 32. Navarese E., Andreotti F., Schulze V. et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2015;350: h1618.
 33. Elmariah S., Mauri L., Doros G. et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385:792–798.
 34. Bullick H., Kwok C., Ryding A., Loke Y. Safety of short-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents: An updated meta-analysis with direct and adjusted indirect comparison of randomized control trials. *Int J Cardiol* 2015;181:331–339.
 35. Guestino 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. *JACC* 2015; 65:1298–1310.
 36. Panditt A., Giri S., Hakim F., Fortuin F. Shorter (≤ 6 months) versus longer (≥ 12 months) duration of dual antiplatelet therapy after drug eluting stents: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheterization and cardiovascular interventions. Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:34–40.
 37. Cassese S., Byrne R., Tada T. et al. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:3078–3087.
 38. El-Hayek G., Messerli F., Bangalore S. et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing short-term versus long-term dual antiplatelet therapy following drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2014;114:236–242

39. Verdoia M., Schaefer A., Barbieri L. et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after DES implantation: a meta-analysis of 11 randomized trials. *Angiology* 2016;67:224–238.
40. Valgimigli M., Park S., Kim H. et al. Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013;168:2579–2587.
41. Costa F., Adamo M., Ariotti S. et al. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality. *Int J Cardiol* 2015;36:179–181.
42. Palacio S., Hart R., Pearce L., Anderson D. et al. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: Meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke* 2015;10:686–691.
43. Liou K., Nagaraja V., Jepsen N. et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stents implantation: A meta-analysis of 7 randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;201:578–580.
44. Pang S., Shi S., Zhang Y. et al. The impact of dual antiplatelet therapy on primary composite endpoints after drug-eluting stent implantation: A meta-analysis of 10 randomized trials. *Int J Cardiol* 2016;202:504–506.
45. 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 randomized trials. *Lancet* 2015;385 (9985):2371–2382.
46. FDA: Drug Safety Communications. On 14 november 2015. FDA review finds long-term treatment with blood-thinning medicine Plavix (clopidogrel) does not change risk of death. Safety Announcement. FDA: Drug Safety Communications. On 14 November 2015. FDA.
47. Spenser F., Prasad M., Vandvik P. et al. Long-term use of tikagrelor in patients with prior myocardial infarction. *NEJMed* 2015;372 (19):1791–1800.
48. Levine G., Bates E.R., Bittl J.A. et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of 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;134 (10):e123–55. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.
49. Montalescott G., Brieger D., Dalby A. et al. Duration of Dual antiplatelet therapy after coronary stenting. A review of the evidence. *JACC* 2015;66 (7):832–847.
50. Yeh R.W. Individualizing Treatment Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis from the DAPT Study. Presented at: AHA scientific Sessions; November 10, 2015, Orlando, FL. Доступно на сайте www.acc.org/latest-in.../clinical/dapt-study. Доступно на сайте www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm471286.htm

Поступила 24.10.16 (Received 24.10.16)