

Подвійна антитромбоцитарна терапія при ішемічній хворобі серця: оновлена версія 2017 року

Робоча група з подвійної антитромбоцитарної терапії при ішемічній хворобі серця Європейського товариства кардіологів (ЄТК, ESC) та Європейської асоціації кардіо-торакальної хірургії (ЕАКТХ, EACTS)

Автори/члени робочої групи: Marco Valgimigli* (голова) (Швейцарія), Héctor Bueno (Іспанія), Robert Byrne (Німеччина), Jean-Philippe Collet (Франція), Francesco Costa (Італія), Anders Jeppsson¹ (Швеція), Peter Jüni (Швейцарія), Adnan Kastrati (Німеччина), Philippe Kolh (Бельгія), Laura Mauri (США), Gilles Montalescot (Франція), Franz-Josef Neumann (Німеччина), Mate Petricevic¹ (Хорватія), Marco Roffi (Швейцарія), Philippe Gabriel Steg (Франція), Stephan Windecker (Швейцарія), Jose Luis Zamorano (Іспанія).

Особливий внесок: Glenn Levine (США).

Рецензенти: Lina Badimon (координатор рецензентів Комітету з клінічних рекомендацій (ККР)) (Іспанія), Pascal Vranckx (координатор рецензентів ККР) (Бельгія), Stefan Agewall (Норвегія), Felicita Andreotti (Італія), Elliott Antman (США), Emanuele Barbato (Італія), Jean-Pierre Bassand (Франція), Raffaele Bugiardini (Італія), Mustafa Cikirikcioglu¹ (Швейцарія), Thomas Cuisset (Франція), Michele De Bonis (Італія), Victoria Delgado (Нідерланди), Donna Fitzsimons (Великобританія), Oliver Gaemperli (Швейцарія), Nazzareno Galiè (Італія), Martine Gilard (Франція), Christian W. Hamm (Німеччина), Borja Ibanez (Іспанія), Bernard Jung (Франція), Stefan James (Швеція), Juhani Knuuti (Фінляндія), Ulf Landmesser (Німеччина), Christophe Leclercq (Франція), Maddalena Lettino (Італія), Gregory Lip (Великобританія), Massimo Francesco Piepoli (Італія), Luc Pierard (Бельгія), Markus Schwerzmann¹ (Швейцарія), Udo Sechtem (Німеччина), Iain A. Simpson (Великобританія), Miguel Sousa Uva¹ (Португалія), Eugenio Stabile (Італія), Robert F. Storey (Великобританія), Michal Tendera (Польща), Frans Van de Werf (Бельгія), Freek Verheugt (Нідерланди) і Victor Aboyans (керівник ККР) (Франція).

* Автор, відповідальний за листування: Marco Valgimigli, Серцево-судинний центр, Університетський госпіталь, Берн, Швейцарія CH-3010, тел.: +41 31 632 3077, факс: +41 10 7035258, E-mail: marco.valgimigli@insel.ch.

Рецензенти Комітету з клінічних рекомендацій ЄТК і Національних кардіологічних товариств перелічені в Додатку.

¹ Представляють Європейську асоціацію кардіо-торакальної хірургії (EACTS)

У підготовці даних рекомендацій взяли участь такі підрозділи ЄТК:

Асоціації ЄТК: Асоціація фахівців з невідкладної допомоги при гострих серцево-судинних захворюваннях (Acute Cardiovascular Care Association — ACCA), Європейська асоціація профілактичної кардіології (European Association of Preventive Cardiology — EAPC), Європейська асоціація перкутанних коронарних втручань (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions — EAPCI).

Робочі групи ЄТК: Група з кардіоваскулярної фармакотерапії, з серцево-судинної хірургії, з коронарної патофізіології та мікроциркуляції, з периферичного кровообігу, з порушень легеневого кровообігу і функції правого шлуночка, з тромбозів і клапанних захворювань серця.

Зміст даних рекомендацій, підготовлених Європейським товариством кардіологів (ЄТК), опубліковано виключно для використання в особистих і освітніх цілях. Не допускається комерційне використання вмісту рекомендацій. Рекомендації ЄТК не можуть бути перекладені на інші мови або відтворені, повністю чи частково, без письмової згоди ЄТК. Письмова заявка для отримання дозволу має бути направлена в Oxford University Press — організацію, яка видає European Heart Journal і офіційно уповноважена ЄТК розглядати подібні заявки (journals.permission@oxfordjournals.org).

Відмова від відповідальності. Рекомендації ЄТК відображають погляди ЄТК і ґрунтуються на ретельному аналізі наукових даних, доступних на момент підготовки даних рекомендацій. ЄТК не несе відповідальності в разі суперечностей, розбіжностей і/або неоднозначності між цими рекомендаціями і будь-якими іншими офіційними рекомендаціями та інструкціями, виданими діючими організаціями охорони здоров'я, зокрема щодо правильного застосування стратегій медичного обслуговування та лікування. Медичним працівникам рекомендується у повній мірі враховувати ці рекомендації ЄТК при прийнятті клінічних рішень і при визначенні та реалізації профілактичних, діагностичних і лікувальних стратегій; водночас рекомендації жодним чином не відмінюють особисту відповідальність медичних працівників за прийняття відповідних і точних рішень з урахуванням стану здоров'я кожного пацієнта та після консультації з ним і, за необхідності, з його опікуном або піклувальником. Рекомендації ЄТК не звільняють медичних працівників від повного і ретельного ознайомлення з відповідними офіційними оновленими рекомендаціями та настановами, підготовленими компетентними органами охорони здоров'я, для того, щоб забезпечити лікування кожного пацієнта у відповідності з науково прийнятими даними та етичними і професійними нормами. Медичні працівники також зобов'язані перед призначенням лікарських засобів і застосуванням медичного обладнання перевірити всі діючі на той момент правила і вимоги, що їх стосуються.

Цей документ публікується з дозволу авторів в European Heart Journal [DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419] під егідою ЄТК, а також у виданні European Journal of Cardio-Thoracic Surgery [DOI 10.1093/ejcts/ezx334] під егідою EACTS.

© Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) 2017. Усі права захищено. Публікації є ідентичними за винятком стилістичних і мовних зворотів відповідно до вимог оформлення кожного журналу. Заявки на переклад і відтворення змісту рекомендацій слід надсилати електронною поштою: journals.permissions@oup.com

Ключові слова рекомендації, аспірин, клопідогрель, тикагрелор, прасугрель, подвійна антитромбоцитарна терапія, гострий коронарний синдром, аорто-коронарне шунтування, ішемічна хвороба серця, стенти з лікарським покриттям, інфаркт міокарда, тромбоз стента, кровотеча, перкутанне коронарне втручання, реваскуляризація, стратифікація ризику, стенти, стабільна стенокардія, стабільна ішемічна хвороба серця, пероральні антикоагулянти, потрійна терапія, шкала DAPT, шкала PRECISE-DAPT, некардіологічні хірургічні втручання.

Оригінальна публікація: European Heart Journal (2018) 39, 213–254 ESC GUIDELINES. doi:10.1093/eurheartj/ehx419

Зміст

Скорочення та аббревіатури.....	3	5.1.	Подвійна антитромбоцитарна терапія після коронарного шунтування на фоні стабільної ішемічної хвороби серця.....	42
1. Преамбула.....	7	5.2.	Подвійна антитромбоцитарна терапія після коронарного шунтування на фоні гострого коронарного синдрому.....	42
2. Вступ.....	10	5.3.	Подвійна антитромбоцитарна терапія з метою попередження оклюзії шунтів.....	47
2.1. Короткострокові та віддалені результати перкутанного коронарного втручання.....	12	5.4.	Питання, які потребують подальшого вивчення.....	47
2.2. Ризик тромбозу залежно від типу використовуваного стента.....	12	6. Подвійна антитромбоцитарна терапія при медикаментозному веденні пацієнтів із гострим коронарним синдромом.....	48	
2.3. Короткострокові та віддалені результати коронарного шунтування.....	12	7. Подвійна антитромбоцитарна терапія пацієнтів із показаннями до прийому оральних антикоагулянтів.....	51	
2.4. Короткострокові та віддалені результати при медикаментозному веденні гострого коронарного синдрому.....	12	7.1. Стратифікація ризику та способи поліпшення прогнозу після перкутанних коронарних втручань.....	51	
3. Ефективність та безпечність подвійної антитромбоцитарної терапії. Засоби стратифікації ризику.....	13	7.2. Тривалість потрівної терапії.....	54	
3.1. Подвійна антитромбоцитарна терапія для профілактики тромбозу стента.....	13	7.3. Припинення прийому всіх антиагрегантів.....	58	
3.2. Подвійна антитромбоцитарна терапія для профілактики спонтанного інфаркту міокарда.....	13	7.4. Види антикоагулянтів.....	59	
3.3. Подвійна антитромбоцитарна терапія: вплив на рівень летальності.....	13	7.5. Види стентів.....	59	
3.4. Безпека подвійної антитромбоцитарної терапії.....	13	8. Планові некардіальні хірургічні операції у пацієнтів, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію.....	60	
3.5. Засоби оцінювання ризику ішемічних подій та кровотеч.....	14	9. Гендерні аспекти і особливі групи пацієнтів.....	65	
3.6. Тип інгібітора рецепторів P2Y ₁₂ і терміни початку терапії.....	17	9.1. Гендерні особливості.....	65	
3.7. Способи зниження частоти кровотеч під час подвійної антитромбоцитарної терапії.....	21	9.2. Цукровий діабет.....	65	
3.8. Перехід з одного перорального інгібітора P2Y ₁₂ -рецепторів на інший.....	26	9.3. Захворювання артерій нижніх кінцівок.....	66	
4. Подвійна антитромбоцитарна терапія при перкутанних коронарних втручаннях.....	28	9.4. Складне перкутанне коронарне втручання.....	69	
4.1. Подвійна антитромбоцитарна терапія після перкутанного коронарного втручання на фоні стабільної ішемічної хвороби серця.....	30	9.5. Прийняття рішення про призначення подвійної антитромбоцитарної терапії пацієнтам, які перенесли тромбоз стента.....	69	
4.2. Подвійна антитромбоцитарна терапія після перкутанного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому.....	36	9.6. Пацієнти з геморагічними ускладненнями на фоні ПАТТ.....	70	
4.3. Питання, які потребують подальшого вивчення.....	41	10. Ключові положення.....	71	
5. Подвійна антитромбоцитарна терапія при кардіохірургічних втручаннях.....	42	11. Керівництво до дії: принципи, що засновані на доказах.....	73	
		12. Веб-додаток і супутні документи з клінічними прикладами.....	76	
		13. Dodatok.....	76	
		14. Список літератури.....	76	

Скорочення та аббревіатури

Спільноти та організації

ЄАКТХ —	Європейська асоціація кардіо-торакальних хірургів (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS)
ЄАПКВ —	Європейська асоціація перкутанних коронарних втручань (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI)
ЄТК —	Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology's, ESC)
ККР —	Комітет з клінічних рекомендацій (Committee for Practice Guidelines, CPG)
ACC/АНА —	American College of Cardiology/American Heart Association (Американський коледж кардіології / Американська кардіологічна асоціація)
АССА —	Acute Cardiovascular Care Association (Асоціація фахівців з невідкладної допомоги при гострих серцево-судинних захворюваннях)
NCDR —	National Cardiovascular Data Registry (Національний серцево-судинний реєстр)
VA —	Veterans' Administration (Відомство у справах ветеранів)

Скорочення та аббревіатури

АВК —	антагоністи вітаміну К
АДФ —	аденозин 5'-дифосфат
АКШ —	аортокоронарне шунтування
АСК —	ацетилсаліцилова кислота
БЛП —	балон з лікарським покриттям
БРС —	біорезорбований стент
в/в —	внутрішньовенно
ВШ —	відношення шансів (odds ratio)
ГКС —	гострий коронарний синдром
ГКСбпST —	гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST
ДІ —	довірчий інтервал
ЗАНК —	захворювання артерій нижніх кінцівок
ЗСН —	застійна серцева недостатність
ІМ —	інфаркт міокарда
ІМбпST —	інфаркт міокарда без підйому сегмента ST
ІМпST —	інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST
ІПП —	інгібітори протонної помпи
ІХС —	ішемічна хвороба серця
МНВ —	міжнародне нормалізоване відношення
НОАК —	оральні антикоагулянти, неантагоністи вітаміну К
ОАК —	оральні антикоагулянти
ПАТТ —	подвійна антитромбоцитарна терапія
ПКВ —	перкутанне коронарне втручання
РКД —	рандомізоване контрольоване дослідження
СБЛП —	стент без лікарського покриття

СЛП —	стент з лікарським покриттям
ТІА —	транзиторна ішемічна атака
ФВЛШ —	фракція викиду лівого шлуночка
ФП —	фібриляція передсердь
ЦД —	цукровий діабет
CHADS₂ —	Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled) (Хронічна серцева недостатність, гіпертензія, вік, цукровий діабет, інсульт (2 бали))
CHA₂DS₂-VAS —	Cardiac failure, Hypertension, Age \geq 75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points) - Vascular disease, Age 65-74, Sex category (Хронічна серцева недостатність, гіпертензія, вік \geq 75 років (2 бали), цукровий діабет, інсульт (2 бали) - судинні захворювання, вік 65-74 роки, стать)
CrCl —	кліренс креатиніну
CYP —	цитохром P450
HAS-BLED —	Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65 years), Drugs and alcohol (Артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок і печінки, інсульт, кровотечі, нестійке МНВ, літній вік (> 65 років), лікарські препарати, алкоголь)
НЬ —	гемоглобін
HR —	hazard ratio (відношення ризиків)
MACCE —	серйозні несприятливі серцеві та цереброваскулярні події
MACE —	серйозні несприятливі серцево-судинні події
NACE —	тільки несприятливі клінічні події
NNT —	кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати
RR —	relative risk (відносний ризик)
RRR —	relative risk reduction (відносне зниження ризику)

Клінічні дослідження

АВС —	Age, Biomarkers (GDF-15, cTnT-hs, and haemoglobin), and Clinical history (previous bleeding) [Вік, біомаркери (GDF-15, cTnT-hs і гемоглобін) та клінічний анамнез (попередні кровотечі)]
ACCOAST —	A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pretreatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Порівняння ефективності застосування прасугрелю під час перкутанного коронарного втручання або при

	попередньому призначенні препарату у пацієнтів з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST)		
ANTARCTIC —	Platelet Function Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy in Elderly Patients Stented for an Acute Coronary Syndrome (Моніторинг функції тромбоцитів для корекції антитромбоцитарної терапії літніх пацієнтів, які перенесли стентування на тлі гострого коронарного синдрому)	CREDO —	Study (Порівняння стратегій коронарного шунтування із штучним кровообігом і без нього)
ARCTIC-Interruption —	Assessment by a Double Randomisation of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and, of Treatment Interruption Versus Continuation 1 Year After Stenting-Interruption (Порівняння традиційної тактики антитромбоцитарної терапії і стратегії безперервного моніторингу при імплантації стентів з лікарським покриттям (метод подвійної рандомізації) і оцінка тактики відміни терапії порівняно з пролонгованим прийомом препаратів до 1 року після проведення коронарного стентування)	CRUSADE —	Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (Клопідогрель у зниженні ризику серцево-судинних ускладнень при тривалому спостереженні)
ART —	Arterial Revascularisation Trial (Дослідження артеріальної реваскуляризації)	CURE —	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines. (Чи може швидка стратифікація ризику у пацієнтів з нестабільною стенокардією знизити частоту несприятливих наслідків на підставі ACC/AHA рекомендацій)
ATACAS —	Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery (Призначення аспірину і транексамової кислоти при хірургічних втручаннях на коронарних артеріях)	DAPT —	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (Клопідогрель для профілактики рецидивів нестабільної стенокардії)
ATLANTIC —	Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery (Призначення тикагрелору в катетеризаційній лабораторії або на етапі швидкої допомоги при діагностуванні ІМ з підйомом сегмента ST з метою відновлення коронарного кровотоку)	EXAMINATION —	Dual Antiplatelet Therapy (Подвійна антитромбоцитарна терапія)
BARC —	Bleeding Academic Research Consortium (Академічний дослідницький консорціум з кровотеч)	EXCELLENT —	Clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial Infarction (Клінічна оцінка застосування стента Xience-V при гострому інфаркті міокарда)
CHARISMA —	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (Клопідогрель для пацієнтів з високим ризиком атеротромбозу з метою стабілізації, лікування та запобігання ішемії)	GUSTO —	Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (Порівняння ефективності стентів Xience/Promus і Cypher у зниженні частоти розвитку ускладнень, пов'язаних з порушенням прохідності стентованої коронарної артерії)
COGENT —	Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial (Управління ризиком гастроінтестинальних кровотеч при прийомі клопідогрелю)	I-LOVE-IT 2 —	Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (Глобальне застосування стрептокінази і тканинного активатора плазміногену при оклюзії коронарних артерій)
CORONARY —	CABG Off or On Pump Revascularization	ISAR —	Evaluate Safety and Effectiveness of the Tivoli DES and the Firebird DES for Treatment of Coronary Revascularization (Оцінка безпеки та ефективності стентів з лікарським покриттям Tivoli і Firebird при коронарній реваскуляризації)
		ISAR-SAFE —	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (Режими антитромбоцитарної терапії при коронарному стентуванні)
			Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety and Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (Режими антитромбоцитарної терапії при коронарному стентуванні: безпека і ефективність 6-місячної подвійної антиагрегантної терапії при імплантації стента з лікарським покриттям)

- ISAR-TRIPLE** — Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Testing of a 6-Week Versus a 6-Month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients With Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting (Режими антитромбоцитарної терапії при коронарному стентуванні: порівняння 6-тижневого і 6-місячного режимів терапії клопідогре-лем на фоні прийому аспірину і оральних антикоагулянтів у пацієнтів після імплан-тації стента з лікарським покриттям)
- ITALIC** — Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel (Стенти з лікарським покриттям після припинення прийому клопідогрелю)
- IVUS XPL** — Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Outcomes of XIENCE PRIME Stents in Long Lesions (Вплив результатів застосування внутрішньосудинного ульт-развуку при імплантації стентів XIENCE PRIME на прогноз при протяжних уражен-нях коронарних артерій)
- LATE** — Late coronary Arterial Thrombotic Events (Пізні тромбози коронарних стентів)
- LEADERS-FREE** — Prospective randomized comparison of the BioFreedom biolimus A9 drug-coated stent versus the gazelle bare-metal stent in patients at high bleeding risk (Проспек-тивне рандомізоване порівняння стента BioFreedom з покриттям біолімузом А9 і стента без покриття Gazelle у пацієнтів з високим ризиком кровотеч)
- MATRIX** — Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (Мінімізація несприятливих геморагічних подій за допомогою трансрадіального доступу і системного впровадження в практику препарату ангіокс)
- NORSTENT** — NORwegian coronary STENT trial (Норвезь-ке дослідження коронарних стентів)
- OPTIMIZE** — Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice (Оптимальна тривалість прийому клопідог-релю після імплантації стента з покрит-тям зотаролімусом в реальній клінічній практиці)
- PARIS** — Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients (Причини не-дотримання антитромбоцитарної терапії у пацієнтів після коронарного стентування)
- PEGASUS-TIMI 54** — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (Профілактика серцево-судинних подій при прийомі тикагрелору порівняно з плацебо на фоні терапії аспірином у пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі)
- PIONEER AF-PCI** — Rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (Те-рапія ривароксабаном та індивідуально підібраними пероральними антагоніста-ми вітаміну К у пацієнтів з фібриляцією передсердь і перкутанним коронарним втручанням в анамнезі)
- PLATO** — PLATelet inhibition and patient Outcomes (Вплив пригнічення функції тромбоцитів на клінічні результати у пацієнтів)
- PRECISE-DAPT** — PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy (Прогнозування ризику кровотеч у паці-єнтів, які перенесли імплантацію стента і яким після цього призначена подвійна антиагрегантна терапія)
- PRODIGY** — PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia study (Продовження подвійної антиагре-гантної терапії у пацієнтів після оцінки стент-індукованої гіперплазії інтими)
- PROTECT** — Patient-Related Outcomes With Endeavor vs Cypher Stenting (Порівняння резуль-татів імплантації стентів Endeavor і Cypher серед широкого кола пацієнтів)
- REDUAL-PCI** — Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AFib That Undergo a PCI With Stenting (Порівняння подвійної терапії з дабігатраном і потрій-ної терапії з варфарином у пацієнтів з фібриляцією передсердь, які перенесли перкутанне коронарне втручання з ім-плантацією стентів)
- RESET** — Real Safety and Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation (Безпека і ефективність 3-місячної подвійної антиагрегантної терапії після

	імплантації стента Endeavor з покриттям зотаролімусом)		
ROOBY —	Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass trial (Порівняння ефективності стратегій коронарного шунтування в умовах і без штучного кровообігу)	TROPICAL-ACS —	Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial (Дослідження ефективності тривалої антиагрегантної терапії у пацієнтів з гострим коронарним синдромом)
SECURITY —	Second Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by Six-Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy (Порівняння ефектів застосування двокомпонентної антиагрегантної терапії протягом 6 і 12 місяців після імплантації стента з лікарським покриттям другого покоління)	WOEST —	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary Stenting (Якою має бути оптимальна антитромбоцитарна і антикоагулянтна терапія після коронарного стентування у пацієнтів, які отримують оральні антикоагулянти)
STREAM —	Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (Стратегія ранньої реперфузії при інфаркті міокарда)	ZEUS —	Zotarolimus-eluting Endeavor sprint stent in Uncertain DES Candidates (Імплантація стентів Endeavor Sprint з покриттям зотаролімусом у пацієнтів з невизначеними показаннями щодо встановлення стентів з лікарським покриттям)
SYNTAX —	Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery (Спільне використання стратегії перкутанного коронарного втручання з імплантацією стентів Taxus і серцево-судинної хірургії)		
TIMI —	Thrombolysis In Myocardial Infarction (Тромболізис при інфаркті міокарда)		
TL-PAS —	Taxus Liberté Post Approval Study (Післяреєстраційне дослідження стента Taxus Liberté)		
TRA 2 P-TIMI 50 —	Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (Антагоніст рецептора до тромбіну при вторинній профілактиці атеротромботичних ішемічних подій)		
TRACER —	Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (Антагоністи рецептора до тромбіну для зниження частоти клінічних подій при гострому коронарному синдромі)		
TRILOGY ACS —	Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (Вивчення антиагрегантної терапії з метою уточнення оптимальної стратегії медикаментозного лікування гострого коронарного синдрому)		
TRITON-TIMI 38 —	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction (Поліпшення прогнозу пацієнтів з інфарктом міокарда та тромболізисом в анамнезі завдяки досягненню оптимального пригнічення функції тромбоцитів на фоні призначення прасугрелю)		

1. Преамбула

У рекомендаціях та оновленнях, створених під егідою Committee for Practice Guidelines (Комітет з клінічних рекомендацій — ККР) European Society of Cardiology's (Європейського товариства кардіологів — ЄТК), узагальнено та проаналізовано всі доступні доказові дані з метою допомогти лікарям у виборі найкращої стратегії ведення пацієнта з відповідним діагнозом. Рекомендації та оновлення мають полегшити лікарям процес прийняття рішень в рутинній клінічній практиці. Проте остаточне рішення для кожного окремого пацієнта повинне прийматися відповідними лікарями (спеціалістами) після консультації з пацієнтом або доглядаючою особою, якщо вона є.

Протягом останніх років різними професійними співтовариствами, зокрема ЄТК спільно з European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Європейська асоціація кардіо-торакальних хірургів — ЄАКТХ), було випущено велику кількість рекомендацій і оновлень. У зв'язку з важливим значенням рекомендацій для клінічної практики були розроблені критерії якості таких документів, щоб зробити процес прийняття рішень більш зрозумілим для користувачів. Вимоги ЄТК до складання і публікації рекомендацій розміщено на офіційному сайті організації (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендації ЄТК регулярно оновлюються і відображають офіційну позицію ЄТК із даного питання.

До робочої групи зі складання цих рекомендацій було включено експертів ЄТК і ЄАКТХ, які є фахівцями в наданні медичної допомоги пацієнтам із розглянутою патологією. Запрошені експерти провели ретельний аналіз публікацій, що стосуються ведення пацієнтів із розглянутими захворюваннями, на відповідність вимогам ККР ЄТК, схваленим ЄАКТХ. Проведено критичне оцінювання діагностичних і терапевтичних методів, включаючи оцінювання співвідношення ризик/користь. Рівень доказовості та клас рекомендацій для конкретних методів лікування визначали відповідно до заздалегідь встановлених критеріїв (табл. 1 і 2).

Усі експерти, що брали участь в розробці та рецензуванні цих рекомендацій, надали повну інформацію про наявність взаємин або контактів, які можуть бути реальним чи потенційним джерелом конфлікту інтересів. Ці відомості було об'єднано в один документ, який розміщений на сайті ЄТК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Експерти зобов'язані повідомляти ЄТК про будь-яку зміну інформації щодо конфлікту інтересів. Фінансова підтримка робочої групи зі складання рекомендацій здійснювалася за рахунок коштів ЄТК без залучення комерційних організацій.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

	Визначення	Запропоноване формулювання
Клас I	Доведено, що даний вид лікування або діагностики корисний і ефективний	Рекомендується/ показано
Клас II	Існують суперечливі докази та/або думки щодо користі/ефективності даного виду лікування або діагностики	
Клас IIa	Переважають докази/думки, що свідчать про користь/ефективність	Доцільно застосовувати
Клас IIb	Існуючі докази/думки меншою мірою підтверджують користь/ефективність даного виду лікування	Можна застосовувати
Клас III	Доведено або досягнуто згоди, що даний вид лікування або діагностики некорисний/не-ефективний, а в деяких випадках може бути шкідливим	Не рекомендується

Таблиця 2. Рівні доказовості

Рівень доказовості A	Дані численних рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
Рівень доказовості B	Дані одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
Рівень доказовості C	Узгоджена думка експертів та/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри

Комітет з клінічних рекомендацій ЄТК контролює і координує підготовку нових рекомендацій та цільових оновлень. Комітет також несе відповідальність за процес схвалення цих документів. Потім документи комітету переглядаються його експертами і зовнішніми експертами, а в цьому випадку — ще й експертами, призначеними ЄАКТХ. Після відповідного перегляду документи ККР затверджуються всіма експертами, які беруть участь у діяльності робочої групи. Остаточний варіант документа схвалюється ККР для публікації у виданнях *European Heart Journal* та *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Ці документи ККР були розроблені після ретельного вивчення наукової і медичної інформації та фактичних даних, доступних на момент складання рекомендацій.

Процес розробки даної оновленої версії рекомендацій ЄТК спільно з ЄАКТХ передбачає не лише аналіз і об'єднання останніх доказових даних з певної тематики, а й створення навчальних ресурсів та програм із впровадження рекомендацій, зокрема кишенькової версії рекомендацій, слайдів з основними висновками, електронної версії рекомендацій для програмних додатків (для смартфонів та інших пристроїв). Однак всі ці версії рекомендацій будуть скороченими, а тому в разі необхідності слід звертатися до повної версії рекомендацій, яка розміщена у вільному доступі на офіційному сайті ЄТК та сайті

European Heart Journal. Національні асоціації-партнери ЄТК можуть поширювати, перекладати і сприяти практичному застосуванню всіх рекомендацій ЄТК. Велике значення мають програми з впровадження рекомендацій у клінічну практику, оскільки дотримання зазначених алгоритмів і принципів позитивно позначається на результатах лікування.

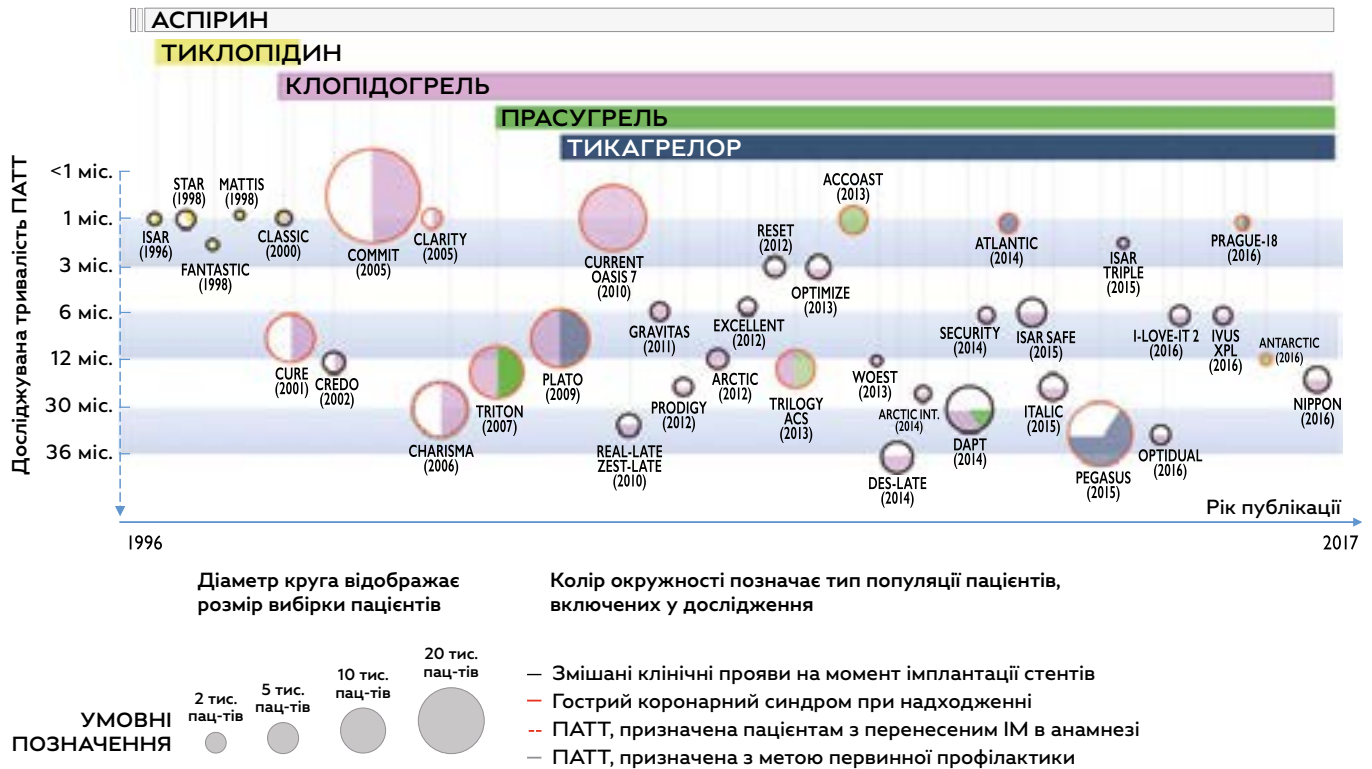
Для підтвердження ступеня відповідності рекомендацій повсякденній клінічній практиці необхідні огляди і реєстри, які забезпечать зворотний зв'язок між клінічними дослідженнями і процесами складання рекомендацій та поширенням і впровадженням їх у клінічну практику.

При прийнятті рішення щодо лікування, а також при визначенні та реалізації профілактичних, діагностичних і терапевтичних стратегій медичні працівники можуть в повному обсязі керуватися рекомендаціями та спеціалізованими оновленнями, розробленими ККР ЄТК у співпраці з ЄАКТХ. Проте документи ККР жодним чином не скасовують індивідуальну відповідальність медичних працівників за прийняття належних і необхідних рішень з урахуванням стану здоров'я кожного окремого пацієнта, а також консультації з цим пацієнтом або доглядаючою особою, де це доречно та/або необхідно. Медичний працівник також зобов'язаний перевірити актуальність правил і положень стосовно лікарських засобів і пристроїв на момент їх призначення.

2. Вступ

Щорічно збільшується кількість пацієнтів, що мають показання до призначення подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ), яка являє собою комбінацію аспірину і перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів до аденозин 5'-дифосфату (АДФ). За даними популяційних досліджень 2015 року, в Європі приблизно 1 млн 400 тис. пацієнтів на рік отримують ПАТТ з приводу проведеного перкутанного коронарного втручання (ПКВ), ще 2 млн 200 тис. пацієнтам призначається ПАТТ після інфаркту міокарда [1].

У 2017 році виповнився 21 рік із моменту публікації результатів першого рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), у якому продемонстровано перевагу ПАТТ перед антикоагулянтною терапією у пацієнтів, що перенесли ПКВ (*мал. 1*) [2]. На цей час налічується близько 35 рандомізованих досліджень ПАТТ за участі більш ніж 225 тис. пацієнтів, і даний напрямок є одним із тих, що розвивається в сучасній кардіоваскулярній медицині найінтенсивніше. Разом із удосконаленням стратегії пригнічення P2Y₁₂, спочатку з акцентом на більш безпечні (від тиклопідину до клопідогрелю), а потім — на більш потужні та передбачувані препарати (від клопідогрелю до тикагрелору або прасугрелю), проводилися паралельні дослідження, спрямовані на визначення оптимальної тривалості лікування. Необхідність досліджувати більш тривалі режими ПАТТ виникла насамперед через те, що почастишали випадки пізніх і дуже пізніх тромбозів після імплантації стентів із лікарським покриттям (СЛП) першої генерації [3]. Проте розробка безпечніших СЛП нового покоління і аналіз результатів останніх РКД серйозно змінили існуючу парадигму щодо застосування ПАТТ у клінічній практиці. Безумовно, ПАТТ залишається високоефективним методом профілактики тромбозу стента, однак з моменту появи нової генерації СЛП ризик пізнього і навіть (частіше) дуже пізнього тромбозу значно знизився. Отже, ризик кровотечі, пов'язаної із застосуванням ПАТТ тривалістю більше 1 року, не виправдовується малою абсолютною користю профілактики дуже пізнього тромбозу стента. З іншого боку, з'являються нові свідчення того, що ПАТТ знижує довгостроковий ризик не пов'язаних з імплантацією стента інфарктів міокарда (ІМ) та інсультів. У результаті проведених протягом останніх двох десятиліть досліджень роль ПАТТ значно розширилася — від локальної (призначення після імплантації стентів) до системного застосування (здатність попереджати тромболітичні оклюзії артеріальних судин), що забезпечує глобальний захист пацієнта (*мал. 1*).



Мал 1. Застосування ПАТТ у пацієнтів з ІХС.

Діаметр круга відображає розмір вибірки пацієнтів. Колір окружності позначає тип популяції пацієнтів, включених у дослідження. Колір заливки круга відображає тип досліджуваного антитромбоцитарного препарату. Прямі порівняльні дослідження, у яких вивчалися дві антиагрегантні стратегії з однаковою тривалістю терапії, містять у позначках вертикальну лінію, дослідження, у яких вивчалася різна тривалість терапії — горизонтальну. Дослідження, у яких вивчалися різні стратегії та схеми лікування, а не тривалість або тип (наприклад, попередня терапія в дослідженні ACCOAST, індивідуальна терапія в GRAVITAS, подвійна доза клопідогрелю в CURRENT OASIS 7 тощо) позначені однотонними кругами, що вказує на застосування інгібітора P2Y₁₂, який призначався на додаток до аспірину. ІМ — інфаркт міокарда, ІХС — ішемічна хвороба серця, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія.

Однак досі немає єдиної думки щодо вибору оптимальної схеми і тривалості ПАТТ для пацієнтів із діагностованою ішемічною хворобою серця (ІХС), як у разі коронарної ревазуляризації, так і без неї [4]. Це є наслідком явно суперечливих результатів, отриманих в ході досліджень, і обмежених доказів стосовно різних когорт пацієнтів (наприклад, літніх пацієнтів, пацієнтів із супутніми захворюваннями або більш високим ризиком кровотеч), у яких баланс ризику і користі призначення ПАТТ відрізняється від подібних параметрів у звичайній популяції, яка залучена до клінічних досліджень. Тому ця оновлена версія містить сучасні рекомендації щодо ПАТТ у пацієнтів із ІХС.

- 2.1. Короткострокові та віддалені результати перкутанного коронарного втручання Див. веб-додаток.
- 2.2. Ризик тромбозу залежно від типу використовуваного стента Див. веб-додаток.
- 2.3. Короткострокові та віддалені результати коронарного шунтування Див. веб-додаток.
- 2.4. Короткострокові та віддалені результати при медикаментозному веденні гострого коронарного синдрому Див. веб-додаток.

3. Ефективність та безпечність подвійної анти-тромбоцитарної терапії. Засоби стратифікації ризику

Наявні дані свідчать, що ПАТТ знижує ризик тромбозу стента в більшості випадків, включаючи гострі та пізні тромботичні події. Проте користь від продовження ПАТТ на термін більше 1 року після ІМ або ПКВ полягає головним чином у зниженні ризику спонтанного ІМ, летальність якого досягає 15% [5]. З іншого боку, продовження термінів антитромбоцитарної терапії пов'язане з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень, тому в даній ситуації необхідно ретельно оцінювати потенційні ризики і користь. Накопичені дані дозволяють зробити висновок, що ризик кровотеч у пацієнтів, які отримують ПАТТ, прямо пропорційний її тривалості, причому подібна залежність спостерігається як при короткостроковій, так і при тривалій терапії терміном більше 1 року. Оскільки користь тривалої ПАТТ, особливо щодо кінцевих точок смертності, дуже залежить від попереднього анамнезу серцево-судинних захворювань (наприклад, попереднього гострого коронарного синдрому (ГКС)/ІМ або стабільної ІХС) і вже розроблено моделі прогнозування ризику кровотечі при ПАТТ, індивідуальний підхід, що базується на визначенні потенційної імовірності ішемічних і геморагічних ускладнень, є виправданим.

3.1. Подвійна антитромбоцитарна терапія для профілактики тромбозу стента

Див. веб-додаток.

3.2. Подвійна антитромбоцитарна терапія для профілактики спонтанного інфаркту міокарда

Див. веб-додаток.

3.3. Подвійна антитромбоцитарна терапія: вплив на рівень летальності

Див. веб-додаток.

3.4. Безпека подвійної антитромбоцитарної терапії

Див. веб-додаток.

3.5. Засоби оцінювання ризиків ішемічних подій та кровотеч

За будь-якої тривалості ПАТТ існує дилема між ішемічним ризиком і ризиком кровотечі. Тому для визначення індивідуальної тривалості ПАТТ, яка дасть змогу в кожному окремому випадку максимізувати ішемічний захист та мінімізувати ризики кровотечі, корисно застосовувати відповідні шкали та оцінки [6]. Більшість часто використовуваних шкал оцінювання ризику ішемічних подій [7-9] і великих кровотеч [10-12] були розроблені та валідовані для прогнозування подій, які переважно відбувалися під час перебування хворого в лікарні або на ранньому етапі після виписки [13, 14]. Тому їх застосування з метою визначення тривалості ПАТТ залишається проблематичним, оскільки на даний час немає достатньо даних щодо їх значимості для оцінювання тривалості ПАТТ [13]. Перевага має віддаватися шкалам оцінювання ризику, які спеціально розроблені для визначення тривалості ПАТТ (табл. 3), а не іншим наявним шкалам ризику.

Шкала DAPT була розроблена в ході клінічного дослідження DAPT за участю 11648 пацієнтів і потім валідована у дослідженні PROTECT (Порівняння результатів імплантації стентів Endeavor і Cypher серед широкого кола пацієнтів) за участю 8136 пацієнтів [15]. Дана прогностична шкала враховує дев'ять факторів (вік, застійна серцева недостатність/фракція викиду лівого шлуночка, стентування венозних шунтів, наявність ІМ, ІМ або ПКВ в анамнезі, цукровий діабет (ЦД), діаметр стента <3 мм, куріння і СЛП з паклітакселом), оцінка яких варіюється від -2 до 10 балів. У рамках дослідження DAPT пацієнти високого ризику (наприклад, з оцінкою ≥ 2) на фоні тривалої 30-місячної ПАТТ продемонстрували зниження ризику ІМ/тромбозу стента, серцево-судинних та цереброваскулярних подій (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT) для запобігання одній небажаній ішемічній події = 34) з незначним збільшенням ризику кровотечі (NNT для шкоди = 272). У свою чергу, у пацієнтів низького ризику (оцінка <2) скорочення частоти ішемічних подій при продовженні термінів ПАТТ не зареєстроване, проте збільшилася кількість помірних/тяжких кровотеч (NNT для шкоди = 64). Оскільки в дослідженні PROTECT тривалість ПАТТ не була рандомізована, бали шкали DAPT, призначені для визначення тривалості терапії, залишаються визначеними тільки для пацієнтів, набраних у дослідження DAPT. Щоб слугувати для визначення тривалості ПАТТ, шкала DAPT потребує додаткової валідації, особливо щодо пацієнтів, відмінних від учасників дослідження DAPT, де застосовувалися тільки нові покоління СЛП.

Таблиця 3. Шкали оцінювання ризику, валідовані для визначення тривалості ПАТТ

	Шкала PRECISE-DAPT [18]	Шкала DAPT [15]
Час застосування шкали	При проведенні коронарного стентування	Після 12 міс. ПАТТ за відсутності судинних подій
Стратегії тривалості ПАТТ, що оцінювалися	Коротка ПАТТ (3-6 міс.) vs Стандартна/тривала ПАТТ (12-24 міс.)	Стандартна ПАТТ (12 міс.) vs Тривала ПАТТ (30 міс.)
Підрахунок балів ^a	<p>Гемоглобін </p> <p>Лейкоцити </p> <p>Вік </p> <p>Кліренс креатиніну </p> <p>Кровотеча в анамнезі </p> <p>Бали </p>	<p>Вік</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥75 років -2 бали від 65 до 75 років -1 бал <65 років 0 балів <p>Куріння +1 бал</p> <p>Цукровий діабет +1 бал</p> <p>ІМ при надходженні +1 бал</p> <p>ПКВ або ІМ в анамнезі +1 бал</p> <p>СЛП з паклітакселом +1 бал</p> <p>Стент діаметром <3 мм +1 бал</p> <p>ЗСН або зниження ФВЛШ <30% +2 бали</p> <p>Стентування венозних шунтів +2 бали</p>
Діапазон балів	Від 0 до 100 балів	Від -2 до 10 балів
Поріг для прийняття рішень	≥25 балів — коротка ПАТТ <25 балів — стандартна/тривала ПАТТ	≥2 балів — тривала ПАТТ <2 балів — стандартна ПАТТ
Онлайн- калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

ЗСН — застійна серцева недостатність, ІМ — інфаркт міокарда, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія, ПКВ — перкутанне коронарне втручання, ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка, PRECISE-DAPT — шкала прогнозування ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів після коронарного стентування і призначення ПАТТ.

^a Для підрахунку балів за шкалою PRECISE-DAPT використовуйте номограму: для кожного з п'яти клінічних показників відмітьте його значення у пацієнта і проведіть вертикальну лінію до осі «Бали», щоб визначити кількість балів для кожної складової. Для отримання загальної оцінки підсумуйте кількість балів. Практичний приклад застосування шкали для розрахунку тривалості ПАТТ міститься на мал. 1 у веб-додатку.

Для підрахунку балів за шкалою DAPT підсумуйте кількість додатних значень по кожній позиції та відніміть кількість балів відповідно віку пацієнта.

Дві додаткові незалежні прогностичні шкали для оцінювання ризику кровотеч (основні фактори ризику — вік, індекс маси тіла, куріння, анемія, кліренс креатиніну та потрійна терапія при виписці), ІМ або тромбозу стента (основні фактори ризику — ЦД, ГКС, куріння, кліренс креатиніну, ПКВ або аортокоронарне шунтування (АКШ) в анамнезі) також були розроблені на основі реєстру дослідження PARIS (Причини недотримання антитромбоцитарної терапії у пацієнтів після коронарного стентування) [16]. Це проспективне багатоцентрове обсерваційне дослідження охоплювало пацієнтів із США і Європи, які перенесли ПКВ з імплантацією стентів. Його мета — вивчити різні режими припинення ПАТТ і їхній вплив на майбутні клінічні несприятливі події [17]. Дослідження проводилося серед пацієнтів із показаннями до прийому пероральних антикоагулянтів (ОАК). Значення розроблених шкал оцінювання ризику кровотеч та/або ішемічних подій для визначення тривалості ПАТТ залишається неясним, оскільки тривалість терапії в реєстрі PARIS не була рандомізована, крім того, відсутні подальші дослідження з використанням зазначених шкал. Високий рівень ішемічного ризику спостерігався приблизно у 40% пацієнтів із

високим ризиком кровотеч [16], в той час як до 65,3% мали низький ризик ішемічних і геморагічних ускладнень [16]. Таким чином, залишається неясним, як керуватися шкалою PARIS для визначення тривалості ПАТТ при одночасному оцінюванні ішемічного ризику і ризику кровотеч.

У дослідження PRECISE-DAPT (Прогнозування ризику кровотеч у пацієнтів, які перенесли імплантацію стента і яким після цього призначена подвійна антиагрегантна терапія) було включено 14963 пацієнти із стабільною ІХС, яким було зроблено ПКВ у плановому, екстреному або невідкладному порядку. Був розроблений алгоритм оцінювання ризику позалікарняних кровотеч на підставі п'яти прогностичних факторів (вік, рівні CrCl, гемоглобіну і лейкоцитів та наявність попередніх спонтанних кровотеч в анамнезі) у пацієнтів, які отримували ПАТТ [18].

Ефективність даного алгоритму оцінювалася в дериваційній когорті і була валідована у 8595 і 6172 пацієнтів із ПКВ у дослідженні PLATO (Вплив пригнічення функції тромбоцитів на клінічні результати у пацієнтів) та реєстрі Vern PCI відповідно [19, 20]. Шкала PRECISE-DAPT продемонструвала кращий інтегрований показник дискримінації та рекласифікації порівняно зі шкалою оцінювання ризику кровотеч PARIS в обох валідаційних когортах [18]. Крім того, користь цієї шкали оцінювалася у пацієнтів, рандомізованих у групи з різною тривалістю ПАТТ (n=10081), з метою визначення впливу тривалості (12-24 міс.) або короткої (3-6 міс.) ПАТТ на ішемію і кровотечі залежно від початкового ризику кровотечі. Було відзначено, що у пацієнтів високого ризику (показник PRECISE-DAPT ≥ 25) тривала ПАТТ не знижувала ризик ішемії, але збільшувала ризик кровотеч (NNT для шкоди = 38) [18]. З іншого боку, більш тривала ПАТТ у пацієнтів невисоким ризиком (показник PRECISE-DAPT < 25) не пов'язана зі збільшенням кількості кровотеч або значущим зниженням кількості ішемічних подій (комбінована кінцева точка: ІМ, тромбоз стента, інсульт або цільова судинна ревазуляризація) (NNT=65) [18]. У свою чергу, вибір ПАТТ тривалістю менше 12 місяців для пацієнтів із високим ризиком кровотеч може знизити небезпеку появи кровотеч. Решта пацієнтів можуть отримувати стандартний (тобто 12 міс.) або тривалий (>12 міс.) курс лікування за умови доброї переносимості.

Проте жодна із цих моделей прогнозування ризику до теперішнього часу не отримала підтвердження в рамках проспективних РКД. Тому їхній внесок у поліпшення результатів лікування пацієнтів залишається неясним.

Застосування шкал оцінювання ризику для визначення тривалості подвійної анти-тромбоцитарної терапії

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Може бути рекомендовано застосування шкал, спеціально розроблених для оцінки потенційної користі та ризику різних за тривалістю ^c режимів ПАТТ [15, 18]	IIb	A

ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

^cУ даний час з цією метою використовуються шкали DAPT і PRECISE-DAPT.

3.6. Тип інгібітора рецепторів P2Y₁₂ і терміни початку терапії

Клопідогрель. Клопідогрель асоціюється з кращим профілем безпеки, ніж тиклопідин, переважно за частотою алергій, шкірних і шлунково-кишкових розладів та нейтропенії, при цьому він має подібні ступінь і послідовність пригнічення P2Y₁₂ і приблизно однаковий ризик кровотеч [21, 22]. Варіабельність фармакодинамічної відповіді на тиклопідин і клопідогрель пов'язана з кількома факторами, серед яких генетичний поліморфізм [22]. Клінічні аспекти і доказові дані щодо оптимальної тривалості терапії клопідогрелем після ПКВ обговорюються окремо в розділі 4.

Прасугрель. На фоні прийому прасугрелю досягається більш швидке, краще і триваліше інгібування P2Y₁₂ порівняно з клопідогрелем. У ході метаболізму препарату потрібні два етапи для завершення формування активного метаболіту, схожого з клопідогрелем за хімічною структурою. Дослідження TRITON-TIMI 38 (Поліпшення прогнозу пацієнтів з інфарктом міокарда та тромболізисом в анамнезі завдяки досягненню оптимального пригнічення функції тромбоцитів на фоні призначення прасугрелю) включало пацієнтів із ГКС, які раніше не отримували інгібітори P2Y₁₂ рецепторів, з відповідною коронарною анатомією, та осіб з діагностованим ІМ з підйомом сегмента ST (ІмпST), який вимагає первинного ПКВ [23]. Тривалість ПАТТ становила до 15 міс. в обох групах дослідження. Комбінована кінцева точка (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ або інсульт) спостерігалась у 9,3% пацієнтів, які отримували прасугрель, проти 11,2% у пацієнтів, які отримували клопідогрель (відношення ризиків (HR): 0,82; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,73-0,93; P=0,002), що в основному обумовлено значним зниженням частоти ІМ (з 9,2% до 7,1%; відносне зниження ризику (RRR): 23,9%; 95% ДІ: 12,7-33,7; P<0,001) [23]. Не було відзначено відмінностей між частотами як нефатального інсульту, так і серцево-судинної смерті.

Прасугрель асоціювався зі значним збільшенням частоти великих кровотеч, не пов'язаних з аортокоронарним шунтуванням (АКШ) (2,4% проти 1,8%; HR: 1,32; 95% ДІ: 1,03-1,68; P=0,03). Життєвонебезпечні кровотечі траплялися значно частіше при призначенні прасугрелю порівняно з клопідогрелем (1,4% проти 0,9%; HR: 1,52; 95% ДІ: 1,08-2,13; P=0,01), схожа статистика отримана для фатальних кровотеч (0,4% проти 0,1%; HR: 4,19; 95% ДІ: 1,58-11,11; P=0,002). Частота асоційованих з АКШ кровотеч також була вищою у пацієнтів, які отримували прасугрель (13,4% проти 3,2%; HR: 4,72; 95% ДІ: 1,90-11,82; P<0,001). Крім того, препарат не продемонстрував переваги у пацієнтів із цереброваскулярними подіями в анамнезі, а також у групі ≥ 75 років і при зниженій масі тіла (<60 кг) [23]. У дослідженні TRITON-TIMI 38 прасугрель не тестувався у пацієнтів із медикаментозним веденням ГКС. У ході дослідження TRILOGY ACS (Вивчення антиагрегантної терапії з метою уточнення оптимальної стратегії медикаментозного лікування гострого коронарного синдрому) всі пацієнти з ГКС отримували виключно медикаментозне лікування. Частота досягнення первинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин, ІМ або інсульт) серед пацієнтів віком до 75 років спостерігалась у 13,9% випадків у групі прасугрелю і у 16,0% випадків у групі клопідогрелю (HR: 0,91; 95% ДІ: 0,19-1,05; P=0,21) при середній тривалості спостереження 17 міс. [24]. Аналогічні результати відзначалися в загальній популяції (у тому числі в літніх пацієнтів). Отже, прасугрель не рекомендується для прийому пацієнтами з медикаментозним веденням ГКС.

У дослідженні TRITON-TIMI 38 була обґрунтована необхідність прийому препаратів прасугрель або клопідогрель після коронарної ангіографії, якщо були показання до подальшого ПКВ. Попередній прийом навантажувальної дози препаратів рекомендувався тільки пацієнтам з ІмпST, яким робили ПКВ вперше (n=2438).

Порівняння ефективності прасугрелю в момент проведення ПКВ або при попередньому призначенні було проведене у дослідженні ACCOAST (Порівняння ефективності застосування прасугрелю під час перкутанного коронарного втручання або при попередньому призначенні препарату у пацієнтів з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST (ІМбпST)), що включало 4033 пацієнти з ІМбпST, яким робили коронарну ангіографію у через 2-48 годин після рандомізації. До проведення ангіографії одна група пацієнтів отримувала прасугрель у навантажувальній дозі 30 мг (група попереднього призначення препарату), а друга — плацебо (контрольна група) [25]. Після призначення ПКВ пацієнти з групи попереднього призначення препарату додатково отримали прасугрель у дозі 30 мг під час ПКВ, а контрольна група – прасугрель у дозі 60 мг. Частота досягнення комбінованої первинної кінцевої точки, що включала смертність від серцево-судинних причин, розвиток ІМ, інсульту, невідкладну реваскуляризацію або необхідність термінового призначення терапії інгібіторами глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa, упродовж першого тижня в двох групах істотно не відрізнялася (HR при попередньому призначенні препарату: 1,02; 95% ДІ: 0,84-1,25; P=0,81) [25]. Упродовж першого тижня основна кінцева точка безпеки, що включала всі епізоди великих кровотеч за шкалою ТІМІ незалежно від того, були вони асоційовані з АКШ чи ні, частіше досягалася в групі попереднього призначення препарату (HR 1,90; 95% ДІ: 1,19-3,02; P=0,006). Крім того, імовірність великих кровотеч за шкалою ТІМІ та життєзагрозливих кровотеч, не пов'язаних з АКШ, підвищувалася у 3 і 6 разів відповідно. Попередній прийом навантажувальної дози препарату не сприяв зменшенню частоти досягнення первинної кінцевої точки серед пацієнтів, які перенесли ПКВ (69% від загальної кількості пацієнтів), але асоціювався зі збільшенням імовірності великих кровотеч за шкалою ТІМІ упродовж першого тижня спостереження [25].

Отже, прасугрель не рекомендований до застосування у пацієнтів із ГКС, у яких коронарна анатомія невідома, а показання до ПКВ чітко не встановлені, за винятком пацієнтів з ІМпST, яким має бути проведена негайна коронарна катетеризація та ПКВ, якщо це клінічно показано.

У дослідженні DAPT (Подвійна антитромбоцитарна терапія) група чисельністю 3461 пацієнт (34,7% від загальної популяції дослідження), що отримувала прасугрель протягом перших 12 міс. після втручання, була рандомізована у дві групи — пацієнти, які припинили прийом препарату, та пацієнти, які продовжили лікування до 18 міс. [26]. Рандомізація за типом інгібітора P2Y₁₂ та видом стента не проводилася. Проте найбільша когорта пацієнтів, які отримували прасугрель (n=2191), була представлена в проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні TL-PAS (Післяреєстраційне дослідження стента Taxis Liberté), розробленому для оцінювання клінічних характеристик СЛП з паклітакселом (Taxis Liberté) в рутинній клінічній практиці в США [27]. Зареєстровані в дослідженні TL-PAS пацієнти отримували комбіновану терапію прасугрелем і аспірином протягом 12 міс. після імплантації стента (метод відкритої рандомізації); дослідження не обмежувалося пацієнтами з ГКС (тобто з рекомендованими показаннями для прийому прасугрелю). Показники смертності та частоти інсультів були однаковими в обох групах, але кількість ІМ значно знижувалася при тривалому лікуванні прасугрелем (1,9% проти 7,1%, HR: 0,255; P<0,001). Досягнення асоційованої кінцевої точки (тромбоз стента) також спостерігалася рідше при тривалій терапії (0,2% проти 2,9%; HR: 0,063; P<0,001). Кінцева точка безпеки (помірна або серйозна кровотеча) за критеріями GUSTO (Глобальне застосування стрептокінази і тканинного активатора плазміногену при оклюзії коронарних артерій) досягалася частіше у пацієнтів, які продовжували прийом прасугрелю до 30 міс., хоча різниця не була статистично значущою (2,4% проти 1,7%; HR: 1,438; P=0,234) [27]. Проте не представлено дані щодо впливу показань

до проведення ПКВ (ГКС або стабільна ІХС) або типу імплантованого стента (наприклад, покриття паклітакселем порівняно з іншими) на результат пацієнтів, які отримували прасугрель.

Тикагрелор. Тикагрелор належить до нового хімічного класу циклопентилтріазолопіримідинів і являє собою прямий оральний оборотний інгібітор P2Y₁₂-рецепторів із періодом напіврозпаду в плазмі ~12 годин. У дослідженні PLATO тикагрелор виявився ефективнішим за клопідогрель у пацієнтів із ГКС, яким при госпіталізації попередньо був призначений препарат, незалежно від кінцевої стратегії реваскуляризації (тобто запланованої або незапланованої інвазивної тактики) [20]. Пацієнти з ГКС без підйому сегмента ST (ГКСбпST) і помірним або високим ризиком (заплановані лікуватися консервативно або інвазивно) і ті, які мають діагноз ІМпST з показаннями до первинного ПКВ, були рандомізовані у групи прийому клопідогрелю 75 мг щодня та навантажувальної дози 300 мг або прийому тикагрелору 180 мг одноразово з подальшим щоденним призначенням 90 мг два рази на добу [20]. Пацієнти, які перенесли ПКВ, були додатково рандомізовані для призначення навантажувальної дози 300 мг клопідогрелю (сумарна навантажувальна доза 600 мг) або плацебо, їм також рекомендовано додаткове призначення 90 мг тикагрелору (або плацебо), якщо минуло більше 24 годин після прийому початкової навантажувальної дози препарату. Лікування тривало до 12 місяців, мінімальна передбачувана тривалість лікування — 6 місяців, середня тривалість впливу досліджуваного лікарського засобу — 9 місяців [20].

У загальній когорті комбінована первинна кінцева точка (смерть від судинних причин, розвиток ІМ або інсульту) спостерігалася у 9,8% пацієнтів у групі тикагрелору і у 11,7% пацієнтів у групі клопідогрелю (HR: 0,84; 95% ДІ: 0,77-0,92; P<0,001) [20]. Також знизилась смертність від судинних причин з 5,1% до 4,0% (HR: 0,79; 95% ДІ: 0,69-0,91; P=0,001) і від ІМ із 6,9% до 5,8% (HR: 0,84; 95% ДІ: 0,75-0,95; P=0,005). Не було суттєвої різниці в частоті розвитку інсульту в обох досліджуваних групах (1,3% проти 1,5%, P=0,22). Частота тромбозу стента була знижена з 1,9% до 1,3% (P<0,01), а загальна смертність знизилась із 5,9% до 4,5% (P<0,001). У цілому не було суттєвої різниці у ризиках великих кровотеч за класифікацією PLATO між групами клопідогрелю і тикагрелору (11,2% проти 11,6% відповідно, P=0,43). Частота серйозних кровотеч, не пов'язаних з АКШ, була збільшена з 3,8% у групі клопідогрелю до 4,5% в групі тикагрелору (HR: 1,19; 95% ДІ: 1,02-1,38; P=0,03). Великі кровотечі, асоційовані з АКШ, зустрічалися однаково часто в групах тикагрелору і клопідогрелю (7,4% проти 7,9% відповідно, P=0,32). За сумарним показником фатальних кровотеч відмінностей між групами не було (0,3% в обох групах). Перевага тикагрелору над клопідогрелем щодо частоти досягнення первинної кінцевої точки в дослідженні — зниження смертності від серцево-судинних причин і загальної смертності — зберігалася незалежно від стратегії ведення пацієнтів (медикаментозна тактика, ПКВ або АКШ) [20].

Не проводилися цілеспрямовані дослідження щодо оцінки ролі раннього (перед коронарною ангіографією) і відстроченого (після коронарної ангіографії) призначення тикагрелору у пацієнтів з ГКСбпST. У дослідженні ATLANTIC (Призначення тикагрелору в катетеризаційній лабораторії або на етапі швидкої допомоги при діагностуванні ІМпST з метою відновлення коронарного кровотоку) за участі 1862 пацієнтів з ІМпST давністю до 6 годин проводилося порівняння догоспітального (на етапі швидкої допомоги) і внутрішньогоспітального (у катетеризаційній лабораторії) призначення тикагрелору [28]. Додатковими первинними кінцевими точками були відсутність нормалізації сегмента ST (зниження елевації ST більш ніж на 70% від вихідного рівня) перед ПКВ і відновлення кровотоку до рівня ТІМІ ІІІ в інфаркт-залежній артерії за даними початкової ангіографії. Вторинні кінцеві точки включали розвиток великих несприятливих серцево-судинних подій (MACE) і діагностованого тромбозу стента протягом

30 днів. Середня різниця в часі застосування двох стратегій лікування склала 31 хв. Дві основні первинні кінцеві точки істотно не відрізнялися у групах, які отримували препарат на догоспітальному етапі або в стаціонарі. Частота діагностованого тромбозу стента в догоспітальній групі була нижча, ніж у групі стаціонару (0% проти 0,8%, P=0,008 в перші 24 години; 0,2% проти 1,2%, P=0,02 протягом 30 днів). Рівень великих кровотеч був низьким і практично однаковим в обох групах, незалежно від того, як визначалася кровотеча [28].

Роль застосування тикагрелору протягом 12 міс. у пацієнтів з попереднім ГКС оцінювалася в дослідженні PEGASUS (Профілактика серцево-судинних подій при прийомі тикагрелору порівняно з плацебо на фоні терапії аспірином у пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі), яке описано в розділі 4 [29].

Інгібітори P2Y₁₂-рецепторів у пацієнтів з ІмпСТ, яким проводили тромболізис. Клопідогрель є єдиним інгібітором P2Y₁₂, який був належним чином досліджений у пацієнтів з ІмпСТ і попереднім тромболізисом [31, 32]. Застосування клопідогрелю в навантажувальній дозі 300 мг було досліджено лише у пацієнтів віком до 75 років [31]. Незважаючи на те, що в дослідженні STREAM (Стратегія ранньої реперфузії при інфаркті міокарда) значення навантажувальних доз клопідогрелю цілеспрямовано не вивчалася, у ході дослідження пацієнтам старше 75 років призначався клопідогрель в дозі 75 мг (без попереднього навантаження препаратом) в поєднанні з половинною дозою тромболітиків [30]. Таким чином, розрахунок дози клопідогрелю для літніх пацієнтів вимагає індивідуального рішення в кожному випадку. У той час як прасугрель [33] або тикагрелор [20], згідно з протоколом, дозволені до застосування у пацієнтів з попереднім тромболізисом, які не отримували ці препарати раніше, а також у пацієнтів з попереднім призначенням клопідогрелю відповідно, поки недостатньо даних щодо безпеки, щоб рекомендувати їх одночасне застосування у ході або невдовзі після тромболізу.

Коли починати терапію інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів. Оптимальні терміни призначення терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів широко обговорювалися в попередніх рекомендаціях [34] і неодноразово розглядалися в інших публікаціях [35, 36]. Розумний підхід полягає в тому, щоб починати лікування інгібітором P2Y₁₂ в терміни, затверджені в клінічних випробуваннях для кожного конкретного препарату (тобто раннє і безпечне застосування клопідогрелю і тикагрелору або, за наявності показань до ПКВ і відомої коронарної анатомії, прасугрелю). Рішення про відмову від раннього введення інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів також може залежати від запланованого використання препарату кангрелор в катетеризаційній лабораторії, що забезпечує негайне інгібування даних рецепторів у пацієнтів, які раніше не отримували пероральні інгібітори P2Y₁₂. Терміни введення інгібіторів P2Y₁₂ у пацієнтів, які отримують інфузію кангрелору в ході ПКВ, відрізняються для кожного з препаратів [37]. Тикагрелор можна призначати в будь-який час до, під час або в кінці інфузії кангрелору. Застосування клопідогрелю або прасугрелю рекомендоване після закінчення інфузії кангрелору (або протягом 30 хв до закінчення інфузії в разі введення прасугрелю) [37]. Однак порівняльна ефективність і безпека рутинного раннього перорального введення інгібітора P2Y₁₂ порівняно з використанням кангрелору в катетеризаційній лабораторії у пацієнтів з ГКС, що піддаються інвазивному лікуванню, потребує подальшого вивчення. Якщо відома коронарна анатомія або ймовірність ПКВ висока (наприклад, у пацієнтів з ІмпСТ), то є доказові дані і згода експертів, що користь від раннього призначення пероральних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів переважає будь-які потенційні ризики. З іншого боку, немає переконливих даних про те, що переваги раннього введення інгібітора P2Y₁₂ перевищують можливий ризик у стабільних пацієнтів з ІХС, яких направляють на діагностичну ангіографію.

3.7. Способи зниження частоти кровотеч під час подвійної анти- тромбоцитарної терапії

Розвиток кровотеч після успішного ПКВ є незалежним предиктором підвищення смертності і захворюваності [41, 42]. Тому необхідно докласти всіх зусиль для мінімізації ризику розвитку кровотеч. Персоналізація терапії в кожному окремому випадку є ключовим фактором і включає в себе ідентифікацію факторів ризику кровотеч, застосування променевого доступу для коронарного втручання, дозовану терапію, застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) і відповідний вибір інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів.

Рекомендації щодо вибору інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів і термінів їх призначення

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Пацієнтам з ГКС рекомендується призначити тикагрелор (навантажувальна доза 180 мг, далі 90 мг два рази на добу) на фоні аспірину ^c , незалежно від початкової стратегії лікування, включаючи пацієнтів, які попередньо отримували клопідогрель (прийом якого слід припинити, коли почалася терапія тикагрелором), якщо немає протипоказань [20].	I	B
Пацієнтам з ГКС, що підлягають ПКВ, рекомендується призначити прасугрель (навантажувальна доза 60 мг, добова доза 10 мг) на фоні аспірину в таких випадках: 1) при ГКСбпСТ, якщо раніше інгібітори P2Y ₁₂ -рецепторів не призначалися; 2) при початковому консервативному веденні пацієнта з ІМпСТ з подальшим призначенням ПКВ; 3) при ІМпСТ із невідкладним проведенням ПКВ ^c за відсутності високого ризику життєвонебезпечних кровотеч та інших протипоказань [23].	I	B
Попереднє призначення інгібіторів P2Y ₁₂ зазвичай рекомендується в разі проведення ПКВ у пацієнтів із відомою коронарною анатомією, а також у пацієнтів з ІМпСТ [20, 23, 38].	I	A
При інвазивному лікуванні пацієнтів з ГКСбпСТ слід розглянути призначення тикагрелору (навантажувальна доза 180 мг, потім 90 мг два рази на добу) або клопідогрелю (навантажувальна доза 600 мг, потім 75 мг на добу), якщо тикагрелор не розглядається, якомога раніше після встановлення діагнозу.	Ila	C
Пацієнтам зі стабільною ІХС можна розглянути попереднє призначення клопідогрелю, якщо ймовірність проведення подальшого ПКВ є високою.	Ilb	C
Призначення клопідогрелю (навантажувальна доза 600 мг, потім 75 мг на добу) додатково до аспірину рекомендовано пацієнтам із стабільною ІХС, яким планується імплантація коронарного стента, а також пацієнтам з ГКС, якщо вони не можуть приймати тикагрелор або прасугрель, в тому числі після внутрішньочерепних кровотеч або за наявності показань до призначення ОАК [20, 23, 39, 40].	I	A
Призначення клопідогрелю (навантажувальна доза 300 мг для пацієнтів ≤75 років, потім 75 мг на добу) на фоні аспірину рекомендовано пацієнтам з ІМпСТ, яким проводиться тромболізис [31, 32].	I	A

Тикагрелор або прасугрель на фоні аспірину можуть призначатися замість клопідогрелю пацієнтам із стабільною ІХС, яким планується ПКВ, з урахуванням ризику ішемічних ускладнень (висока кількість балів за шкалою SYNTAX, тромбоз стента в анамнезі, локалізація і кількість імплантованих стентів) і ризик кровотеч (наприклад, за шкалою PRECISE-DAPT).	IIb	C
Пацієнтам з ГКСбпСТ із невідомою коронарною анатомією призначення прасугрелю не рекомендоване [25].	III	C

ГКС — гострий коронарний синдром, ГКСбпСТ — гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST, ІМпСТ — інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, ІХС — ішемічна хвороба серця, ОАК — оральні антикоагулянти, ПКВ — перкутанне коронарне втручання, PRECISE-DAPT — шкала прогнозування ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів після коронарного стентування і призначення подвійної антитромбоцитарної терапії, SYNTAX — шкала оцінки анатомічної складності коронарних уражень у пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії або трохосудинним ураженням.

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Протипоказання до прийому тикагрелору: попередній внутрішньочерепний крововилив або продовження кровотечі. Протипоказання до прийому прасугрелю: попередній внутрішньочерепний крововилив, анамнез ішемічного інсульту чи транзиторної ішемічної атаки або продовження кровотечі. Прасугрель не рекомендується пацієнтам віком ≥ 75 років та при масі тіла < 60 кг.

Місце судинного доступу. Дослідження MATRIX (Мінімізація несприятливих геморагічних подій за допомогою трансрадіального доступу і системного впровадження в практику препарату ангіокс) є найбільшим сучасним і ретельним дослідженням, що об'єднує дані щодо вибору оптимального способу судинного доступу із залученням 8404 пацієнтів із ГКС, які були рандомізовані для променевого або стегового доступу при виконанні ПКВ [43]. Первинні кінцеві точки дослідження — великі несприятливі серцево-судинні події, такі як смерть, ІМ або інсульт — за 30 днів спостереження були зареєстровані у 8,8% пацієнтів із променевим доступом при ПКВ і у 10,3% пацієнтів із стеговим доступом при ПКВ (HR: 0,85; 95% ДІ: 0,74-0,99; двосторонній критерій $P=0,031$; формально незначущий при заданому $\alpha=0,025$). Додаткові первинні кінцеві точки — тільки несприятливі клінічні події (NACE), такі як великі несприятливі серцево-судинні події (MACE) або великі кровотечі за шкалою BARC (Академічний дослідницький консорціум з кровотеч), не пов'язані з проведенням АКШ, — за 30 днів спостереження були зареєстровані у 9,8% і 11,7% пацієнтів відповідно (HR: 0,83; 95% ДІ: 0,73-0,96; $P=0,009$). Променевий доступ асоціювався з меншим ризиком смерті від усіх причин (1,6% проти 2,2%; HR: 0,72; 95% ДІ: 0,53-0,99; $P=0,045$). Великі кровотечі (3 або 5 балів) за класифікацією BARC (Академічний дослідницький консорціум з кровотеч) зустрічалися значно рідше в групі радіального доступу (1,6% проти 2,3%; HR: 0,67; 95% ДІ: 0,49-0,92; $P=0,013$). Променевий судинний доступ був пов'язаний зі значно нижчим рівнем місцевих ускладнень і рідше вимагав переливання компонентів крові або ушивання ділянки джерела кровотечі. Оновлений метааналіз із залученням результатів дослідження MATRIX виявив значне скорочення частоти великих кровотеч, летальності та ймовірності розвитку ІМ або інсульту, а також летальності в цілому при променевому доступі порівняно зі стеговим [44].

Дозування аспірину для пацієнтів із ПАТГ. Продемонстровано, що більш низькі дози аспірину (≤ 100 мг у день) пов'язані зі зменшенням ризику крово-

теч, в тому числі і великих, порівняно з високими дозами, як при монотерапії, так і в поєднанні з інгібітором P2Y₁₂-рецепторів клопідогрелем [45-52]. Це пов'язано з тим, що щоденний прийом аспірину в дозах всього лише 30-50 мг може повністю інактивувати тромбоцитарну циклооксигеназу-1 і пригнітити продукування тромбоксану [53, 54]. Крім того, ефективність тикагрелору може бути знижена у пацієнтів, які отримують великі дози аспірину (≥300 мг на добу), порівняно з пацієнтами, що отримують менші дози (≤100 мг на добу) [55]. Хоча молекулярний механізм цього явища не до кінця зрозумілий, воно є додатковою підставою для призначення низьких доз аспірину. Оптимальний діапазон дозування аспірину, який забезпечує максимальний захист від настання ішемічних подій і мінімізує ризик кровотечі, становить 75-100 мг для пацієнтів, які отримують ПАТТ.

Перевірка функції тромбоцитів, генетичний аналіз і заміна інгібіторів P2Y₁₂. Висока або низька реактивність тромбоцитів при лікуванні P2Y₁₂-антагоністом вказує на ішемічний ризик або ризик кровотечі відповідно [56]. Ці дані привели до обґрунтування індивідуальної антиагрегантної терапії, що передбачає моніторинг функції тромбоцитів з метою виявлення пацієнтів із пригніченням функції тромбоцитів поза очікуваним діапазоном [57]. Жодні рандомізовані дослідження не продемонстрували переваги моніторингу функції тромбоцитів для коригування терапії [58-60]. Основними обмеженнями проведених досліджень були такі фактори: включення у дослідження популяції низького ризику, випадкове призначення клопідогрелю і значення границь P2Y₁₂-реакції для визначення оптимального терапевтичного вікна інгібування P2Y₁₂-рецепторів [61-63].

Дослідження ANTARGETIC (Моніторинг функції тромбоцитів для корекції антитромбоцитарної терапії у літніх пацієнтів з ГКС після стентування) дало змогу переглянути концепцію індивідуальної антитромбоцитарної терапії завдяки включенню у дослідження пацієнтів із ГКС, що мали високий ризик розвитку як ішемічних подій, так і кровотеч (вік ≥75 років), і визначення більш точних границь оптимального пригнічення P2Y₁₂-рецепторів. Для пацієнтів похилого віку клопідогрель було замінено на прасугрель в рекомендованій добовій дозі 5 мг з можливістю коригування дози залежно від індивідуальної відповіді. Моніторинг функції тромбоцитів проводився через 14 днів після виписки, і потім, у разі необхідності, лікування було змінено у 45% пацієнтів, у яких був зафіксований надмірний або недостатній рівень інгібування P2Y₁₂; однак ця стратегія не вплинула на настання ішемічних подій та безпеку терапії [64]. Вплив генетичних варіантів на відповідь при прийомі антиагрегантних препаратів, особливо клопідогрелю, був підтверджений у пацієнтів із ГКС і плановим ПКВ [65]. Швидко отримана інформація щодо генотипу 2С19 може допомогти досягти оптимального вікна інгібування P2Y₁₂ відповідно до профілю цитохрому Р450 (СYP) 2С19 [66, 67], але жодне рандомізоване дослідження не продемонструвало будь-які клінічні переваги такого підходу. Більше того, тільки 6-12% варіабельності реактивності тромбоцитів при прийомі клопідогрелю можна пояснити відмінностями в генотипі [68, 69].

З цих причин ані дослідження функції тромбоцитів, ані генетичне тестування не можуть бути рекомендовані для індивідуалізації ПАТТ. Даний підхід може бути корисним в певних ситуаціях (наприклад, у пацієнтів із повторними небажаними подіями), якщо результати можуть змінити стратегію лікування. Це стосується пацієнтів, яким роблять АКШ з подальшим призначенням ПАТТ (розділ 5).

Інгібітори протонної помпи і ПАТТ. Шлунково-кишкові кровотечі є найбільш поширеним серйозним геморагічним ускладненням при довгостроковій антиагрегантній терапії [70]. РКД показали, що ІПП знижують частоту повторних шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів з високим ризиком, які прийма-

ють аспірин [71]. Аналогічні дані є щодо прийому фамотидину — антагоніста H₂-рецептора гістаміну [72].

Для формування антиагрегантного ефекту клопідогрелю потребує метаболічної трансформації в печінці CYP-ізоензимами (головним чином CYP2C19). ППП також метаболізуються CYP-ензимами, що призводить до потенційного інгібування CYP2C19 (головним чином омепразолом і езомепразолом) і, як наслідок, до зниження метаболічної активації клопідогрелю при одночасному їх застосуванні. Фармакодинамічні дослідження продемонстрували зниження антиагрегантної дії клопідогрелю при одночасному введенні ППП, головним чином, омепразолу [73-76]. Спираючись на дослідження взаємодії препаратів, можна зробити висновок, що омепразол і езомепразол мають найвищу схильність до клінічно значущих взаємодій, лансопразол — проміжну, тоді як пантопразол і рабепразол мають найнижчий рівень взаємодії [77]. Однак, що важливо, не виявлено жодної взаємодії при одночасному застосуванні ППП і прасугрелю або тикагрелору.

Тільки обсерваційні дослідження продемонстрували підвищений ризик серцево-судинних ішемічних подій при одночасній терапії ППП та клопідогрелем [78]. Проте рандомізовані дослідження і дослідження з порівняння показників прихильності не продемонстрували підтвердження подібної гіпотези [76, 79-81].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази COGENT (Управління ризиком гастроінтестинальних кровотеч при прийомі клопідогрелю) оцінювалися ефективність і безпека комбінації фіксованих доз клопідогрелю (75 мг) і омепразолу (20 мг) порівняно з призначенням тільки клопідогрелю [79]. У дослідженні приймали участь пацієнти віком 21 рік і більше, які на наступні 12 міс. і більше мали показання до одночасного прийому клопідогрелю і аспірину, включаючи пацієнтів із ГКС та тих, кому робили коронарне стентування. Пацієнти з високим ризиком шлунково-кишкових кровотеч були виключені (тобто ті, хто мав потребу в призначенні ППП, антагоністів H₂-рецепторів, сукральфату або мізопростолу, пацієнти із наявним ерозивним езофагітом або варикозним розширенням вен стравоходу, попереднім хірургічним лікуванням шлунка, пацієнти, яким не можна було безпечно припинити терапію ОАК на період проведення дослідження, та пацієнти, що недавно отримали фібринолітичну терапію). Тому, виходячи з раніше отриманих доказів переваги призначення ППП або антагоністів H₂-рецепторів у пацієнтів з високим ризиком, які отримували монотерапію аспірином, у дослідженні COGENT приймали участь тільки пацієнти з низьким ризиком розвитку шлунково-кишкових кровотеч, яким була призначена ПАТТ (обґрунтуванням є те, що ризик кровотеч при прийомі комбінації аспірину і клопідогрелю вище, ніж при прийомі тільки аспірину). Це дослідження було передчасно припинене з фінансових причин; у ньому взяв участь 3761 пацієнт замість запланованих 5000. Попередньою первинною кінцевою точкою ефективності був час від рандомізації до першої появи небажаних клінічних подій з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що спостерігалися у 1,1% пацієнтів, які приймали омепразол, і у 2,9% пацієнтів, які приймали плацебо, протягом 180 днів після рандомізації (HR: 0,34; 95% ДІ: 0,18-0,63; P<0,001) [79].

Крім того, не було значного збільшення ризику розвитку серцево-судинних подій при одночасному застосуванні клопідогрелю та омепразолу (4,9%; 95% ДІ: 3,6-6,4% у групі омепразолу і 5,7%; 95% ДІ: 4,0-7,3% у групі плацебо; P=0,98). Схожі результати спостерігалися навіть в підгрупах високого ризику, а також при аналізі індивідуальних кінцевих точок. Частота серйозних побічних ефектів у двох групах істотно не відрізнялася (10,1% у групі омепразолу і 9,4% у групі плацебо; P=0,48), як і частота побічних ефектів в цілому (41,3%

і 42,8% відповідно; $P=0,33$). Випадки діареї спостерігалися у 3,0% пацієнтів, які приймали омепразол, порівняно з 1,8% пацієнтів, які отримували плацебо ($P=0,01$). Не було виявлено нових випадків остеопорозу. Один випадок периферичної невропатії був зареєстрований у групі плацебо.

Рандомізованих даних, які порівнюють стратегії прийому і неприйому ІПП у пацієнтів, що приймали аспірин і прасугрель або тикагрелор, немає. Однак ризик шлунково-кишкової кровотечі вище на фоні ПАТТ з призначенням прасугрелю [23] або тикагрелору [82] порівняно з клопідогрелем. Короткостроковий і довгостроковий профілі безпеки ІПП добре вивчені [79]. Погіршення абсорбції магнію при прийомі ІПП було зафіксовано тільки в дослідженнях, де пацієнти отримували ІПП протягом щонайменше 1 року [83]. Моніторинг рівня магнію в плазмі крові рекомендований при тривалому застосуванні препаратів, особливо при терапії більше 1 року.

Тип, доза інгібітора P2Y₁₂ і тривалість лікування. Тип і дози інгібітора P2Y₁₂ добре вивчені для різних типів ІХС. Попередня внутрішньочерепна кровотеча або поточні кровотечі є поширеними протипоказаннями для призначення прасугрелю і тикагрелору, також прасугрель слід з обережністю призначати пацієнтам віком ≥ 75 років або з масою тіла < 60 кг. Пацієнти з попереднім інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) можуть отримати негативні наслідки від призначення прасугрелю замість клопідогрелю [23]. Попередній інсульт є маркером вразливості та ризику подальшого розвитку геморагічного інсульту, особливо протягом першого року спостереження. Перехід з прасугрелю або тикагрелору на клопідогрель є поширеною практикою, особливо у випадках розвитку незначних кровотеч та у пацієнтів із низькою реактивністю тромбоцитів, яка є маркером ризику великих кровотеч [56, 84, 85]. Наразі немає достовірних рандомізованих даних про те, що у пацієнтів, які протягом тижнів або місяців приймали один інгібітор P2Y₁₂, «переключення» на інший інгібітор P2Y₁₂ забезпечує довгострокову безпеку і ефективність. Тому подібна практика, як правило, не є обґрунтованою.

Рекомендації щодо зниження ризику кровотеч при подвійній антитромбоцитарній терапії

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Променевий доступ кращий за стегновий при проведенні коронарної ангіографії або ПКВ, якщо процедура проводиться спеціалістом, який має достатній досвід виконання процедур променевим доступом [43, 44].	I	A
Пацієнтам, які отримують ПАТТ, рекомендована добова доза аспірину становить 75-100 мг [45-47, 51, 52].	I	A
Рекомендовано застосування інгібіторів протонної помпи в комбінації з ПАТТ ^c [70, 79, 80, 86, 87].	I	B
Рутинне визначення функції тромбоцитів для контролю антиагрегантної терапії до або після проведення планового коронарного стентування не рекомендоване [58-60].	III	A

ІПП — інгібітори протонної помпи, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія, ПКВ — перкутанне коронарне втручання.

^aКлас рекомендацій. ^bРівень доказовості.

^cДокази, що застосування ІПП не підвищує ризик серцево-судинних подій, були отримані для омепразолу на підставі досліджень взаємодії лікарських засобів, при цьому омепразол і езомепразол демонстрували найбільшу схильність до клінічно значущих взаємодій, тоді як у пантопрозолу і рабепразолу вона була найменшою.

3.8. Перехід з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший

Відмінності між інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ залежно від механізму зв'язування, періоду напіврозпаду та швидкості початку і тривалості дії є важливими факторами, які можуть призводити до взаємодії з лікарськими засобами при переході з одного препарату на інший.

На даний час перехід з клопідогрелю на тикагрелор є єдиною дослідженою зміною інгібітора P2Y₁₂, яка вивчалась у дослідженні клінічних кінцевих точок, хоча це дослідження спеціально не призначалося для оцінювання безпеки та ефективності переходу з клопідогрелю на тикагрелор. У дослідженні PLATO майже 50% пацієнтів, випадково розподілених для прийому тикагрелору, попередньо отримували клопідогрель, в основному навантажувальну дозу 300-600 мг [20]. При цьому профіль ефективності та безпеки тикагрелору на фоні попереднього призначення клопідогрелю не змінювався [88]. З іншого боку, в дослідженні TRITON-TIMI 38 було зазначено, що попереднє отримання пацієнтами інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів має бути критерієм виключення з дослідження [23]. У той час як дані реєстрів надають обнадійливу інформацію щодо профілю безпеки переходу з клопідогрелю на прасугрель [89-91], немає рандомізованих даних досліджень щодо оцінки клінічних кінцевих точок.

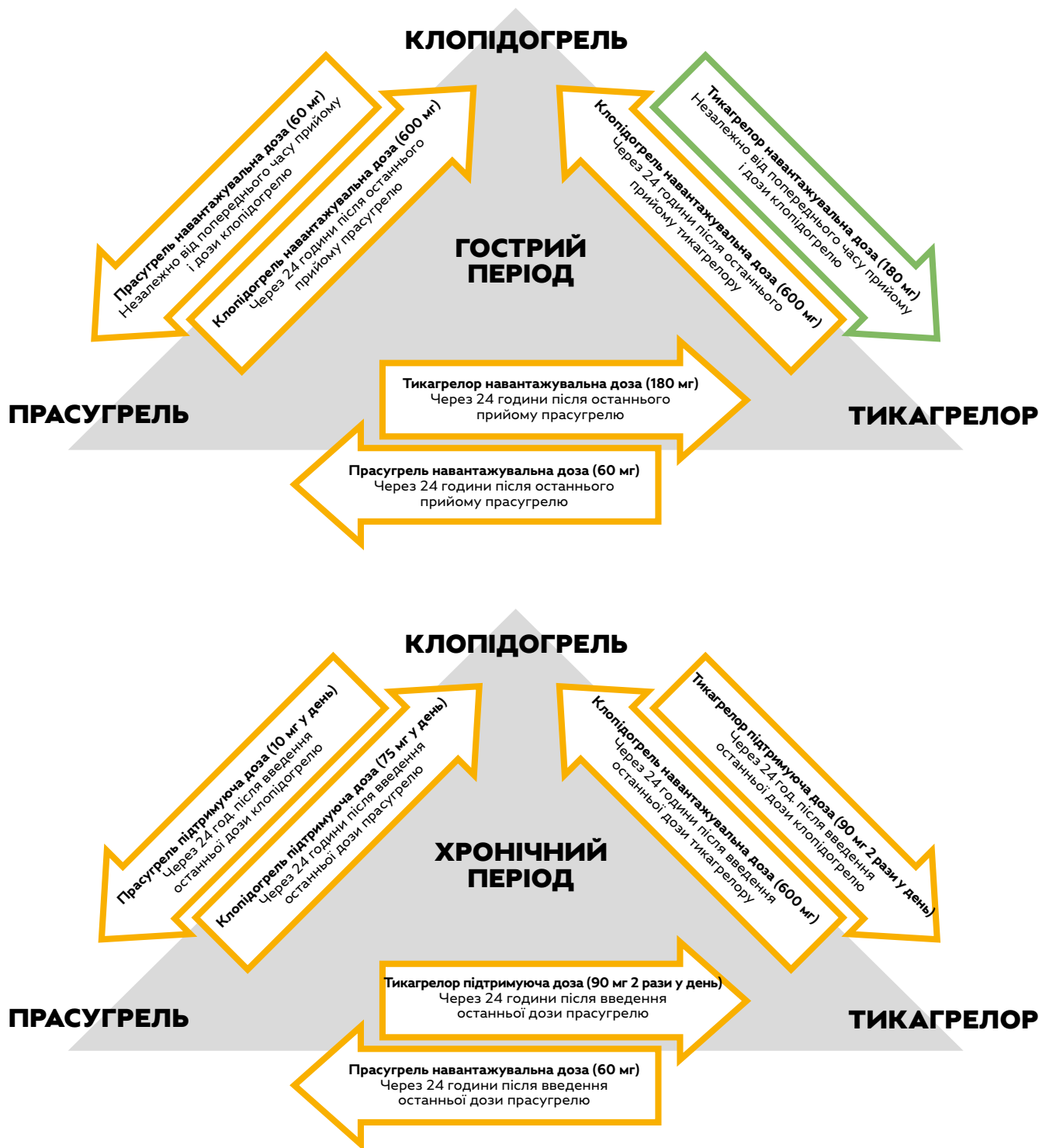
Перехід з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Пацієнтам з ГКС, яким раніше був призначений клопідогрель, рекомендований перехід на тикагрелор одразу після надходження до стаціонару (у навантажувальній дозі 180 мг), незалежно від термінів прийому та попередньої навантажувальної дози ^c клопідогрелю, за умови відсутності протипоказань [20].	I	B
Додаткові заміни одного перорального інгібітора P2Y ₁₂ -рецепторів на інший згідно з чинними алгоритмами можуть розглядатися в разі розвитку побічних ефектів/непереносимості.	IIb	C

ГКС — гострий коронарний синдром.

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Протипоказання до прийому тикагрелору: попередній внутрішньочерепний крововилив або наявна кровотеча.

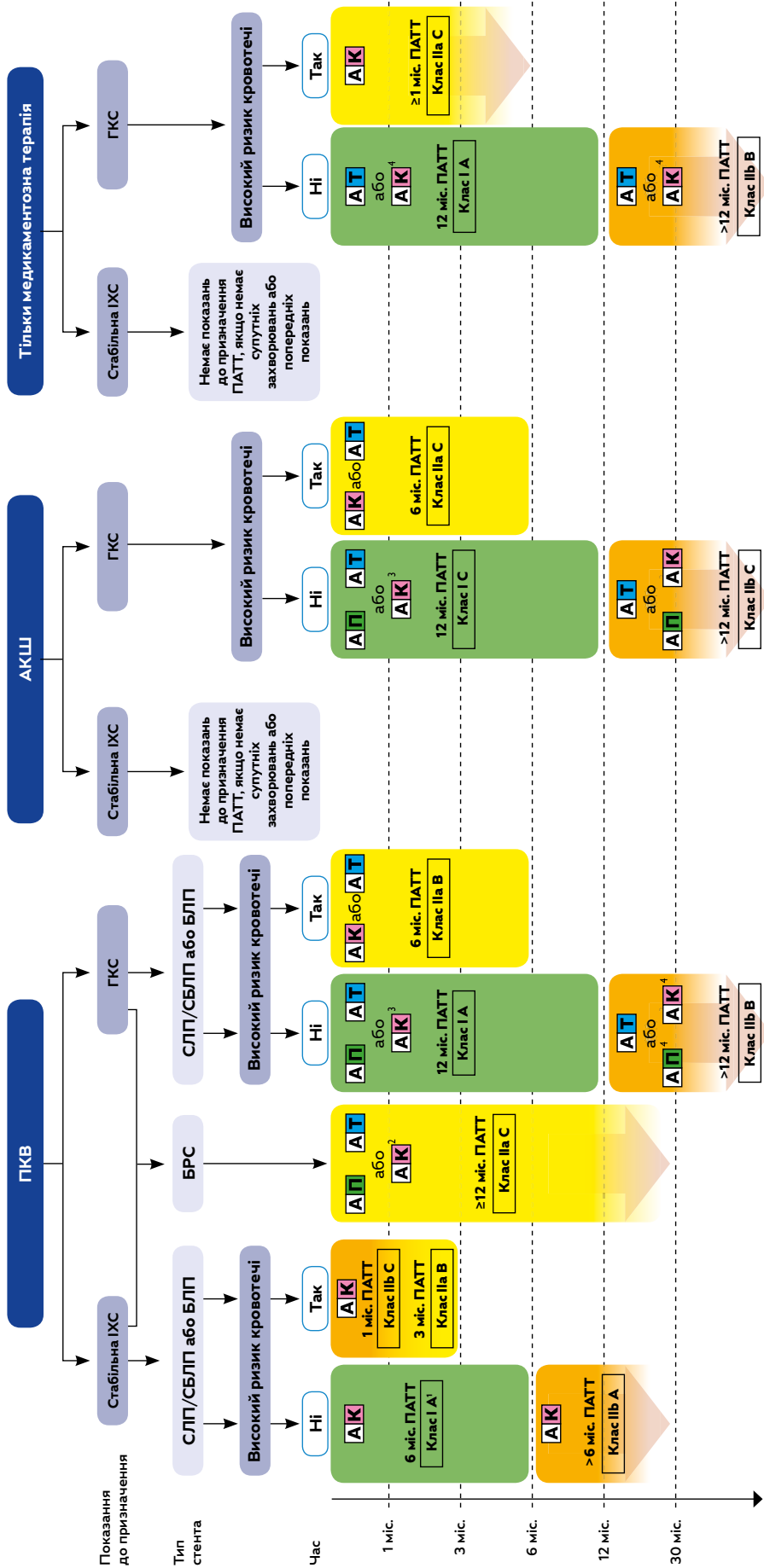
Аналогічно, усі інші можливі переходи, зокрема з прасугрелю на тикагрелор або з тикагрелору/прасугрелю на клопідогрель, не були досліджені з точки зору довгострокових результатів [92-94]. Тому подібна практика не рекомендується через відсутність даних про безпеку/ефективність. Оскільки потреба в заміні інгібіторів P2Y₁₂ може виникати з клінічних причин (наприклад, побічні ефекти або непереносимість ліків), а дані реєстрів вказують на те, що на практиці така заміна не така вже й рідка, застосовуються алгоритми переходу на основі фармакодинамічних досліджень (мал. 2).



Мал. 2. Алгоритми переходу з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший в гострому та хронічному періодах. Колір стрілки позначає клас рекомендацій ЄТК (зелений — клас I; помаранчевий — клас IIb). Зеленою стрілою позначено перехід з клопідогрелю на тикагрелор, який є єдиним, що ґрунтується на результатах лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Для інших алгоритмів (помаранчева стрілка) немає даних щодо прогнозу для пацієнтів. Переходом у гострий період вважається перехід під час госпіталізації.

4. Подвійна антитромбоцитарна терапія при перкутанних коронарних втручаннях

Огляд всіх досліджень, присвячених вивченню переваг і ризиків ПАТТ тривалістю більше 1 міс., в основному спрямований на дослідження за участі пацієнтів після ПКВ або з ГКС в анамнезі та представлений у веб-додатку (табл. S1 (A і B)). Огляд затверджених цим документом рекомендацій щодо тривалості ПАТТ після ПКВ, АКШ та при медикаментозному веденні ГКС, подано на *мал. 3*.



Мал. 3. Алгоритм призначення ПАТТ пацієнтам з ішемічно хворобою серця.

АКСШ — аортокоронарне шунтування, БЛП — балон з лікарським покриттям, БРС — біорезорбований стент, ГКС — гострий коронарний синдром, ІХС — ішемічна хвороба серця, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія, ПКВ — перкутанне коронарне втручання, СВЛП — стент без лікарського покриття, СЛП — стент з лікарським покриттям.

¹ Після ПКВ з використанням балона з лікарським покриттям, слід розглянути 6-ти місячну тривалість ПАТТ (Клас IIa B).

² Для пацієнтів зі стабільною ІХС або у разі ГКС, якщо призначення прасугрелю або тикагрелору неможливе.

³ Якщо призначення прасугрелю або тикагрелору неможливе.

⁴ Якщо призначення тикагрелору неможливе.

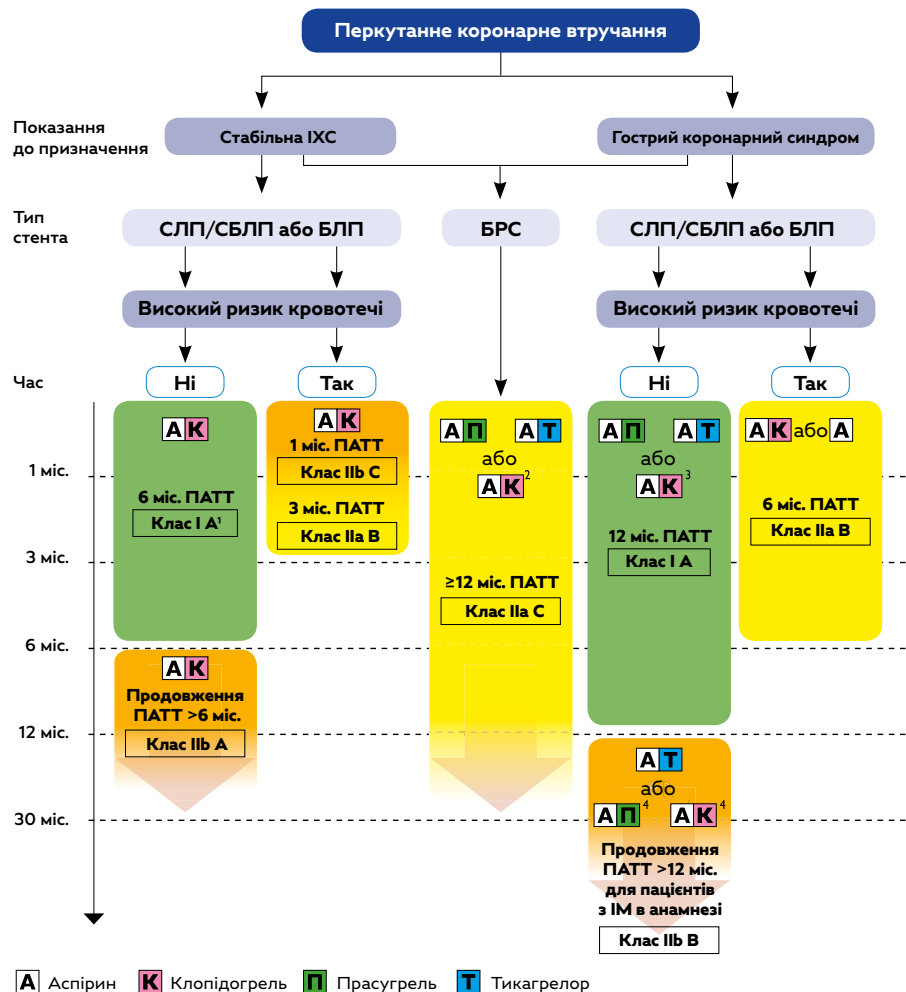
4.1. Подвійна анти-тромбоцитарна терапія після перкутанного коронарного втручання на фоні стабільної ішемічної хвороби серця

ПАТТ не показана у разі попереднього суто медикаментозного ведення пацієнтів (тобто без попереднього ПКВ), а також при стабільному перебігу ІХС і відсутності ІМ в анамнезі. Дослідження CHARISMA (Клопідогрель для пацієнтів з високим ризиком атеротромбозу з метою стабілізації, лікування та запобігання ішемії), що включало пацієнтів зі стабільним судинним захворюванням або ризиком розвитку атеротромботичних подій, продемонструвало, що ефективність прийому комбінації клопідогрелю і аспірину в зниженні частоти ІМ, інсульту або смерті від серцево-судинних причин не дуже перевищує прийом тільки аспірину [95].

Після ПКВ з імплантацією коронарних стентів призначення ПАТТ є стандартом терапії. У дослідженні ISAR (Режими антитромбоцитарної терапії при коронарному стентуванні) [2], а потім в інших клінічних дослідженнях [96, 97] було встановлено, що після імплантації стентів без лікарського покриття (СБЛП) оптимальною є ПАТТ тривалістю 1 міс. Згодом, на основі експертних висновків, ПАТТ тривалістю 12 міс. і більше була рекомендована після встановлення СЛП першого покоління незалежно від клінічної картини.

Не існує спеціалізованих досліджень пацієнтів з ІХС після ПКВ, яким призначалася ПАТТ різної тривалості. Отже, рекомендації для пацієнтів із стабільною ІХС після ПКВ розробляються на підставі аналізу підгруп з відповідних РКД (мал. 4) [98, 99].

Незважаючи на те, що немає РКД, у яких вивчалася призначення тикагре-лору або прасугрелю замість клопідогрелю при ПКВ на фоні стабільної ІХС, цей варіант лікування може бути розглянутий для окремих пацієнтів у разі недостатньої клінічної ефективності клопідогрелю або потенційно більш високого ризику розвитку ішемічних подій, ніж повторних кровотеч.



Мал. 4. Алгоритм призначення ПАТТ пацієнтам, які перенесли перкутанне коронарне втручання.

БЛП — балон з лікарським покриттям, БРС — біорезорбований стент, ІМ — інфаркт міокарда, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія, ПКВ — перкутанне коронарне втручання, СБЛП — стент без лікарського покриття, СЛП — стент з лікарським покриттям.

¹ Після ПКВ з використанням балона з лікарським покриттям слід розглянути 6-місячну тривалість ПАТТ (Клас ІІа В).

² Для пацієнтів зі стабільною ІХС або у разі ГКС, якщо призначення прасугрелю або тикагрелору неможливе.

³ Якщо призначення прасугрелю або тикагрелору неможливе.

⁴ Якщо призначення тикагрелору неможливе.

Тривалість ПАТТ: три, шість або щонайменше дванадцять місяців. У дослідженні EXCELLENT (Порівняння ефективності стентів Xience/Promus і Cypher у зниженні частоти розвитку ускладнень, пов'язаних з порушенням прохідності стентованої коронарної артерії) порівнювалися стратегії 6-місячної ПАТТ (аспірин + клопідогрель) і 1-річної ПАТТ після імплантації СЛП [100]. Були рандомізовані 1443 пацієнти, у яких оцінювалася частота досягнення кінцевої точки, визначеної як серцево-судинна смерть, ІМ або ревазуляризація цільової судини, пов'язана з ішемією. Після 12 міс. спостереження цей показник становив 4,8% у групі 6-місячної ПАТТ і 4,3% у групі 12-місячної ПАТТ (P=0,001 для не меншої ефективності). При короткій тривалості ПАТТ спостерігався значно нижчий ризик кровотечі (HR: 0,50; 95% ДІ: 0,09-2,73). Не було ознак неоднорідності при досягненні первинної кінцевої точки залежно від клінічної картини (наприклад,

стабільна ІХС, n=699 пацієнтів порівняно з ГКС, n=744 пацієнти). Дослідження PRODIGY (Продовження подвійної антиагрегантної терапії у пацієнтів після оцінки стент-індукованої гіперплазії інтими) охоплювало 2013 пацієнтів [101], яких рандомізували за тривалістю ПАТТ — 6 або 24 міс. (аспірин + клопідогрель) і за чотирма типами стентів — СБЛП і три види СЛП (факторіальний дизайн чотири на два). Частота досягнення комбінованої кінцевої точки (смерть від усіх причин, ІМ, інсульт або інші цереброваскулярні події) протягом 2 років склала 10,1% при 24-місячній ПАТТ і 10,0% (P = 0,91) при 6-місячній ПАТТ. Спостерігалася низька частота кровотеч при короткотривалій ПАТТ (шкала BARC — 1,9% проти 3,4%, HR: 0,56; 95% ДІ: 0,32-0,98; P=0,037; шкала TIMI — 0,6% проти 1,6%; HR: 0,38; 95% ДІ: 0,15-0,97; P=0,041). Через 12 міс. спостереження ризик великих кровотеч за шкалою TIMI становив 0,5% у групі короткострокової ПАТТ і 0,9% при довготривалій ПАТТ (HR: 0,56; 95% ДІ: 0,19-1,66). У цьому дослідженні приймало участь 1465 (74,3%) пацієнтів із ГКС і 505 (25,7%) осіб із стабільною ІХС [99]. Не було зафіксовано відмінностей у частоті досягнення первинної кінцевої точки ефективності. Виявлена погранична кількісна взаємодія між клінічними проявами та частотою кровотечі (P-значення для взаємодії = 0,056 для кровотеч 2, 3 або 5 балів за шкалою BARC, P=0,091 для кровотеч 3 або 5 балів за шкалою BARC), яка проявлялася більш високим ризиком кровотеч при 24-місячній тривалості ПАТТ порівняно з 6-місячною ПАТТ у пацієнтів зі стабільною ІХС. Ця залежність не спостерігалася у пацієнтів із ГКС [99]. Аналіз частоти загальних небажаних подій (смерть, ІМ, цереброваскулярні події або кровотечі 2, 3 або 5 балів за шкалою BARC) продемонстрував потенційну небезпеку тривалої ПАТТ для пацієнтів із стабільною ІХС (13,3% проти 5,6% при 24-місячній і 6-місячній ПАТТ відповідно; HR: 2,5,95%; ДІ: 1,35-4,69; P=0,004; NNT для шкоди = 13) і відсутність користі даної стратегії для пацієнтів із ГКС (16,1% проти 14,1%; HR: 1,15; 95% ДІ: 0,88-1,50; P=0,29) з виявленням позитивної кількісної взаємодії (P-значення для взаємодії = 0,024) [99]. Пацієнти з високою кількістю балів за шкалою CRUSADE (Чи може швидка стратифікація ризику у пацієнтів з нестабільною стенокардією знизити частоту несприятливих наслідків на підставі рекомендацій ACC/AHA), які отримували ПАТТ протягом 24 міс., демонстрували трикратне збільшення частоти ризику розвитку великих кровотеч і п'ятикратне збільшення потреби в переливанні компонентів крові порівняно з 6-місячним курсом ПАТТ, без явних доказів переваги даної схеми терапії [13].

У 2014 році були додатково опубліковані результати трьох рандомізованих досліджень, у яких порівнювалися 6-, 12- та 24-місячна ПАТТ (аспірин + клопідогрель): ITALIC (Стенти з лікарським покриттям після припинення прийому клопідогрелю) [102], SECURITY (Порівняння ефектів застосування подвійної антиагрегантної терапії протягом 6 і 12 міс. після імплантації стента з лікарським покриттям другого покоління) [103] і ISAR-SAFE (Режими антитромбоцитарної терапії при коронарному стентуванні: безпека і ефективність 6-місячної подвійної антиагрегантної терапії при імплантації стента з лікарським покриттям) [104]. ISAR-SAFE є найбільшим із цих трьох досліджень — у ньому брало участь 4005 рандомізованих пацієнтів, і лише воно було подвійним сліпим за дизайном. Було отримано докази, що 12-місячний курс ПАТТ не має переваг над 6-місячним курсом щодо частоти розвитку ішемічних подій. Аналогічно, не було виявлено чистої клінічної вигоди в плані зниження частоти досягнення комбінованих кінцевих точок, які включають смерть, ІМ, тромбоз стента, інсульт і розвиток великих кровотеч за шкалою TIMI. При аналізі підгруп не було виявлено ознак гетерогенності щодо досягнення первинної кінцевої точки дослідження у 2394 пацієнтів зі стабільною ІХС на відміну від 1601 пацієнтів із ГКС [104]. Схожі результати були показані у дослідженнях ITALIC і SECURITY. Ще два дослідження були присвячені оцінюванню результатів 3-місячного кур-

су ПАТТ (аспірин + клопідогрель): RESET (Безпека і ефективність 3-місячної подвійної антиагрегантної терапії після імплантації стента Endeavor з покриттям зотаролімузом) [105] і OPTIMIZE (Оптимальна тривалість прийому клопідогрелю після імплантації стента з покриттям зотаролімузом в реальній клінічній практиці) [106]. Перше дослідження, що охоплювало 2117 пацієнтів, рандомізованих у групи 3- або 12-місячної ПАТТ, не виявило значного негативного впливу короткотривалої ПАТТ (комбінована кінцева точка, що включала смерть від усіх причин, ІМ або тромбоз стента, зареєстрована у 0,8% випадків проти 1,3%, $P=0,48$). Аналогічні результати були продемонстровані в дослідженні OPTIMIZE на прикладі 3119 рандомізованих пацієнтів. У цьому дослідженні рівень великих небажаних кардіоваскулярних подій склав 8,3% у групі короткострокової терапії проти 7,4% в групі 12-місячного курсу ПАТТ (HR: 1,12; 95% ДІ: 0,87-1,45). Отримані результати стали обґрунтуванням для використання СЛП з покриттям зотаролімузом в поєднанні з подальшим 3-місячним курсом ПАТТ, проте цей вид стентів зараз на ринку відсутній. Неясно, наскільки результати RESET і OPTIMIZE можна застосовувати для інших типів СЛП.

Palmerini, et al. опублікували метааналіз, присвячений оцінці ефективності 6-місячного і 12-місячного курсів ПАТТ після імплантації СЛП [107]. Річний курс терапії не мав переваг перед більш коротким курсом ПАТТ щодо виживаності, частоти тромбозів стента або ІМ, але при цьому супроводжувався значним збільшенням ризику серйозних кровотеч. Аналогічні результати були отримані в інших метааналізах [108, 109].

Продовження ПАТТ на термін понад 12 місяців порівняно з 12-місячною терапією. У дослідженні DAPT окрім стандартної 12-місячної ПАТТ після встановлення СЛП вивчалася потенційна користь від подальшої пролонгації ПАТТ [110]. У дослідження було залучено пацієнтів, які через 12 місяців, що пройшли після встановлення СЛП, все ще отримували ПАТТ і не мали ані ішемічних ускладнень, ані кровотеч. Пацієнти були рандомізовані у групи, де приймали тієнопіридині або плацебо протягом додаткових 18 міс. Аспірин призначався протягом усього періоду дослідження. 30-місячна тривалість ПАТТ порівняно з 12-місячною схемою знижувала ймовірність тромбозу стента (0,4% проти 1,4%; $P<0,001$) і появу небажаних ішемічних і цереброваскулярних подій (4,3% проти 5,9%; $P<0,001$), включаючи зменшення частоти ІМ (2,1% проти 4,1%; $P<0,001$), головним чином за рахунок запобігання спонтанних ІМ (див. розділ 3.2). Перевага в плані зниження ішемічних подій була пов'язана з підвищенням ризику кровотеч (помірні або сильні кровотечі за класифікацією GUSTO розвивалися в 2,5% проти 1,6% випадків; $P<0,001$), а також збільшенням загальної летальності з пограничною статистичною значущістю (див. розділ 3.3).

Усього з 11648 рандомізованих пацієнтів у дослідженні DAPT (9961 імплантатія СЛП та 1687 імплантатій СБЛП) ІМ стався у 30,7% [98]. Підвищення рівня смертності, яке спостерігається в групі 30-місячної ПАТТ, було обумовлене смертельними наслідками, що наступали у пацієнтів без ІМ в анамнезі (2,1% при продовженні прийому тієнопіридинів проти 1,5% у групі плацебо; HR: 1,43; 95% ДІ: 1,02-2,00; $P=0,04$). Проте, P -значення взаємодії не досягло статистичної значущості (P -значення ефекту взаємодії для ІМ проти відсутності ІМ = 0,13) [99].

У трьох незалежних метааналізах, що охоплювали 5045 пацієнтів, набраних у рамках дослідження LATE (Пізні тромбози коронарних стентів) [111] та 1259 пацієнтів із дослідження ARCTIC-Interruption (Порівняння традиційної тактики антитромбоцитарної терапії і стратегії безперервного моніторингу при імплантації стентів з лікарським покриттям (метод подвійної рандомізації) і оцінка тактики відміни терапії порівняно з пролонгованим прийомом препаратів до 1 року після проведення коронарного стентування) [112], отримано результати про можливе збільшення смертності при тривалій ПАТТ, що

співвідноситься з висновками дослідження DAPT. Пізніший метааналіз 11 РКД, що охоплювали 33051 пацієнта з імплантованими коронарними СЛП переважно нового покоління, також продемонстрував незначне збільшення смертності при тривалому прийомі ПАТТ [113].

Таким чином, якщо ПАТТ призначається протягом достатнього періоду часу після імплантації СЛП при стабільній ІХС, з'являється істотна перевага щодо вторинної профілактики та зменшення ризику тромбозу стента. Однак ця перевага доповнюється підвищеним ризиком кровотечі та тенденцією до збільшення летальності. Таким чином, систематичне продовження ПАТТ на 6 міс. не завжди виправдане і має ґрунтуватися на індивідуальному профілі ризику пацієнта (див. розділ 3.5).

Вплив типу лікарського покриття стента на тривалість ПАТТ. Переваги більш тривалих курсів ПАТТ варіюються залежно від типу стента. При цьому спостерігаються відмінності між СЛП першого покоління і новими моделями. У дослідженні PRODIGY від продовження курсу ПАТТ тільки пацієнти з СЛП з покриттям Paclitaxel отримали перевагу у вигляді значного зниження ризику тромбозу стента [114]. Аналогічно, дослідження DAPT продемонструвало найбільшу перевагу пролонгованого курсу ПАТТ для пацієнтів із СЛП з покриттям Paclitaxel і найменшу — для СЛП з покриттям Everolimus [110, 115]. Також спостерігалася значна кореляція між типом стента і перевагою пролонгованого курсу ПАТТ щодо розвитку МАССЕ [110]. Для стента з покриттям Everolimus кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для запобігання одній небажаній ішемічній події (тромбозу стента) протягом року становило 157, тоді як NNT для шкоди (розвиток помірних або великих кровотеч) протягом року дорівнювало 56 [115]. У метааналізі Giustino, et al. [109] демонструється зниження ризику тромбозу стента при пролонгації курсу ПАТТ з повою нових лікарських покриттів, при цьому статистично значущі відмінності також зникли. Однак подібний взаємозв'язок не був знайдений для геморагічних ускладнень. Аналогічні результати були отримані в двох інших метааналізах (Sharma, et al. [116] і Palmerini, et al. [117]).

Біорезорбовані стенти (БРС) і балони з лікарським покриттям (БЛП). Досі немає спеціалізованих досліджень оптимальної тривалості ПАТТ після імплантації біорезорбованих стентів. У найбільшому рандомізованому клінічному дослідженні, присвяченому лікуванню пацієнтів з біорезорбованими стентами на основі полімолочної кислоти, рекомендований курс ПАТТ становив не менше 12 місяців. [118]. Однак метааналіз продемонстрував дворазове підвищення частоти розвитку тромбозів БРС порівняно зі звичайними СЛП, особливо в перші 30 днів після імплантації [119]. Цей факт дозволяє розглядати призначення більш сильних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів таким пацієнтам. Крім того, були висловлені деякі побоювання щодо підвищення ризику пізнього тромбозу стента через 1 рік і більше після імплантації [120, 121], отже, більш тривала ПАТТ може бути обґрунтована, принаймні для пацієнтів з низьким ризиком кровотеч. Досі немає великих клінічних досліджень стосовно БРС на основі магнію.

На даному етапі відсутні спрямовані клінічні дослідження щодо оптимальної тривалості ПАТТ після встановлення БЛП. У пацієнтів, пролікованих з приводу рестенозу стентів, найбільші рандомізовані дослідження, які вивчали застосування БЛП, рекомендують дотримуватися курсу ПАТТ тривалістю від 3 до 12 міс. [122-124]. Крім того, деякі невеликі клінічні випробування, а також великі реєстри, що включають пацієнтів зі стабільною ІХС, яким була проведена ангіопластика із застосуванням БЛП, визначають оптимальну тривалість ПАТТ не менше 1 міс. [125].

Традиційна балонна ангіопластика. На сучасному етапі відсутні дані щодо доцільності та оптимальної тривалості ПАТТ після традиційної балонної ангі-

опластики, яка в даний час застосовується для незначної кількості пацієнтів, яким імплантація стента неможлива (наприклад, через малий калібр судини чи надмірну їх звивистість) або небажана (наприклад, щоб уникнути призначення ПАТТ пацієнтам, які готуються до АКШ). Рішення про застосування і тривалість ПАТТ за наявності показань мають залежати від клінічної ситуації (ішемічний ризик порівняно з імовірністю кровотечі) та причини неможливості імплантації стента (наприклад, запланована хірургічна операція).

Тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії та вибір типу стента для пацієнтів зі стабільною ІХС, яким буде проводитися перкутанне коронарне втручання

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Пацієнтам зі стабільною ІХС після проведення коронарного стентування рекомендована ПАТТ, що складається з клопідогрелю на додаток до аспірину, ^c тривалістю 6 міс., незалежно від типу стента [100, 101, 104, 126-130].	I	A
Незалежно від тривалості ПАТТ, рекомендується застосування СЛП ^c [129-132].	I	A
Для пацієнтів зі стабільною ІХС, які мають високий ризик кровотеч (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥ 25), слід розглянути скорочення курсу ПАТТ до 3 міс. ^d [105, 106].	IIa	B
Для пацієнтів зі стабільною ІХС після проведення ангиопластики із застосуванням балона з лікарським покриттям слід розглянути призначення курсу ПАТТ тривалістю 6 міс. [122, 124, 133].	IIa	B
Для пацієнтів зі стабільною ІХС після імплантації біорезорбованих судинних стентів слід розглянути призначення курсу ПАТТ тривалістю як мінімум 12 міс.	IIa	C
Для пацієнтів зі стабільною ІХС, які мають високий ризик тромбоемболічних ускладнень і низький ризик геморагічних подій на фоні ПАТТ, можна розглянути продовження курсу ПАТТ із клопідогрелем на термін >6 міс. і ≤ 30 міс., за умови доброї переносимості терапії та відсутності кровотеч [26, 107-109].	IIb	A
Для пацієнтів зі стабільною ІХС за наявності сумнівів у безпечі ПАТТ тривалістю 3 міс. можна розглянути скорочення терміну терапії до 1 міс. ^e	IIb	C

ІХС — ішемічна хвороба серця, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія, СБЛП — стент без лікарського покриття, СЛП — стент з лікарським покриттям, PRECISE-DAPT — шкала прогнозування ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів після коронарного стентування і призначення ПАТТ.

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Ці рекомендації стосуються стентів, застосування яких спирається на результати великомасштабних рандомізованих досліджень з клінічною оцінкою кінцевих точок, що звичайно дає змогу присвоїти їм знак CE (див. Vignere, et al.) [134] ^d Ці рекомендації базуються на результатах двох досліджень щодо застосування стентів із покриттям зотаролімузом в поєднанні з ПАТТ тривалістю 3 міс. ^e Застосування ПАТТ тривалістю 1 міс. після імплантації стентів з покриттям зотаролімузом (стенти Endeavour Sprint або Biofreedom) знижує ризик повторного втручання, інфаркту міокарда і в ряді випадків зменшує ймовірність тромбозу стента порівняно з СБЛП за аналогічної тривалості ПАТТ [129, 130]. Неясно, чи справедливе це спостереження щодо до інших сучасних типів СЛП.

4.2. Подвійна анти-тромбоцитарна терапія після перкутанного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому

ПАТТ із застосуванням нових інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів протягом 1 року після ПКВ при ГКС. Докази, що підтверджують ефективність комбінації аспірину і клопідогрелю у пацієнтів із ГКС, були описані в попередніх рекомендаціях щодо діагностики та лікування ГКСбпST, а дані, що підтверджують перевагу тикагрелору і прасугрелю над клопідогрелем, описані в розділі 3.6 цих рекомендацій.

Хоча і прасугрель, і тикагрелор значно збільшують ризик великих, не пов'язаних з АКШ кровотеч за шкалою TIMI, співвідношення ризик–користь було сприятливим — кількості пролікованих пацієнтів для запобігання однієї небажаної геморагічної події становили 46 і 53 відповідно, а NNT для шкоди дорівнював 167 для обох препаратів. На підставі отриманих даних була визначена оптимальна тривалість ПАТТ, яка дорівнює одному року, переважно з призначенням прасугрелю або тикагрелору для пацієнтів, які перенесли ПКВ при ГКС, за відсутності протипоказань (мал. 4).

Збір доказів для вторинної профілактики за допомогою посиленої антиагрегантної терапії. У пацієнтів із ГКС кардіоваскулярний ризик залишається істотно вищим протягом першого року, навіть якщо була проведена успішна ревааскуляризація. У цій ситуації посилена антиагрегантна терапія на додаток до аспірину показала високу терапевтичну ефективність в плані запобігання повторних ішемічних подій. Проте співвідношення ризику і користі видається менш сприятливим, ніж продемонстроване в дослідженнях курсу ПАТТ тривалістю ≤1 року. Відповідна інформація була отримана на прикладі підгруп пацієнтів, які перенесли ІМ, у дослідженнях CHARISMA [135] (n=3846) і DAPT [98] (n=3576), у яких переважно порівнювався клопідогрель з плацебо на додаток до аспірину; на підставі даних пацієнтів, яким була виконана коронарна ангиографія, у дослідженні TRILOGY [136], у якому порівнювалися прасугрель і клопідогрель; на підставі даних пацієнтів, які перенесли ІМ, у дослідженні TRA 2P-TIMI 50 (Антагоніст рецептора до тромбіну при вторинній профілактиці атеротромботичних ішемічних подій) [137] (n=17779), у якому порівнювалися ворапаксар і плацебо. Взяті окремо, результати цих досліджень важко інтерпретувати, тому що вони базуються на аналізі підгруп. Більше того, CHARISMA і TRILOGY не виявили особливих відмінностей, а головні результати TRA 2 P-TIMI 50 показали несприятливе співвідношення ризик–користь. Тому виникла необхідність в проведенні спеціалізованого дослідження тривалого курсу ПАТТ для вторинної профілактики у пацієнтів після ГКС. Дослідження PEGASUS дало змогу заповнити наявні прогалини у доказовій базі [29].

ПАТТ із застосуванням тикагрелору з метою вторинної профілактики після перенесеного ІМ. У дослідженні PEGASUS приймали участь 21162 пацієнти віком ≥50 років, які за 1-3 роки до включення в дослідження перенесли спонтанний ІМ і мали щонайменше один додатковий фактор високого ризику: вік ≥65 років, ЦД, вторинний спонтанний ІМ, багатосудинне ураження коронарних артерій або хронічну ниркову дисфункцію [29]. Пацієнти були рандомізовані у групи, які отримували тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу, тикагрелор у дозі 60 мг двічі на добу або плацебо. Усі пацієнти приймали низьку дозу аспірину. З усіх пацієнтів, що спостерігалися в дослідженні PEGASUS, 53% були включені після перенесеного ІМпST, а 83% мали ПКВ в анамнезі. Первинна кінцева точка ефективності була визначена як серцева-судинна смерть, ІМ або інсульт через 3 роки і була зареєстрована у 7,85% пацієнтів у групі, яка

приймала тикагрелор у дозі 90 мг, у 7,77% — у групі, які приймала тикагрелор у дозі 60 мг і 9,04% — у групі плацебо ($P=0,008$ і $P=0,004$ для більшої і меншої доз тикагрелору відповідно порівняно з плацебо) [29]. Спостерігалось послідовне зменшення частоти всіх складових первинної кінцевої точки на терапії тикагрелором порівняно з плацебо, для ІМ воно досягло статистичної значущості при прийомі обох доз тикагрелору, а для інсульту — при прийомі нижчої дози. Також була виявлена тенденція до зниження серцево-судинної смертності. Через незначне збільшення кількості некардіальних причин смерті в двох групах тикагрелору відмінностей за частотою розвитку смертності від усіх причин не було. Первинна кінцева точка безпеки (великі кровотечі за шкалою ТІМІ) спостерігалась частіше при прийомі тикагрелору (2,60% для 90 мг і 2,30% для 60 мг), ніж на фоні плацебо (1,06%) ($P<0,001$ для кожної дози порівняно з плацебо). NNT для уникнення одного несприятливого результату становило 250 для дози тикагрелору 90 мг і 238 для дози 60 мг, NNT для виникнення одного несприятливого результату становило 244 і 322 для кожної з доз тикагрелору відповідно [29].

Для дози 90 мг тикагрелору абсолютна користь з точки зору ефективності була порівнянна з показниками потенційної шкоди в плані досягнення первинної кінцевої точки безпеки, а для дози 60 мг абсолютна користь лише трохи перевершувала небажані ефекти. Проте значущість відмінностей в досягненні кінцевих точок ефективності та безпеки для пацієнта може відрізнятися, і тому їх важко зіставляти. Вплив небажаних наслідків (ІМ і кровотечі) на смертність порівнювався в попередніх дослідженнях [11, 138]. За даними ретроспективного аналізу дослідження TRACER (Антагоністи рецептора до тромбіну для зниження частоти клінічних подій при гострому коронарному синдромі), кровотечі типу 2 і 3а за шкалою BARC були менш значущим прогностичним фактором збільшення ризику смерті порівняно з ІМ. Ці фактори мали однаковий вплив на прогноз, якщо йшлося про кровотечі типу 3b за шкалою BARC, а для тяжких кровотеч типу 3с за шкалою BARC ризик смерті від них перевищував ризик смерті від ІМ. Більше того, на відміну від попередніх аналізів, продемонстровано вплив ІМ і кровотеч на рівень летальності з аналогічною залежністю показників від часу [42]. Враховуючи, що подібні результати отримані в багатьох незалежних дослідженнях, слід брати до уваги як показники ефективності, так і безпеки, тому що вони, швидше за все, однаково впливають на смертність. На цьому фоні незначне співвідношення ризик-користь утримує від тривалого призначення тикагрелору всім пацієнтам без винятку для вторинної профілактики після перенесеного ІМ і вимагає індивідуального підходу до вибору тактики лікування, що ґрунтується на ризику розвитку ішемічних і геморагічних ускладнень.

Пацієнти, які продовжували приймати тієнопіридици без (тривалої) перерви (≤ 30 днів) мали кращу ефективність при тривалому прийомі тикагрелору, ніж пацієнти, які переривали терапію тієнопіридинами на тривалий час [139]. Залежно від фактичного часу припинення попередньої терапії тієнопіридинами, HR (95% ДІ) досягнення первинної кінцевої точки для тикагрелору (обидві дози) порівняно з плацебо становив 0,73 (0,61-0,87) для тих, хто продовжував курс лікування протягом 30 днів, 0,86 (0,71-1,04) для тих, хто переривав терапію на період від 30 днів до 1 року, і 1,01 (0,80-1,27) для пацієнтів, які припустили лікування на термін більше 1 року (P -тренд для взаємодії $<0,001$) [139]. Не було зафіксовано істотного зв'язку між тривалістю курсу прийому тикагрелору і ризиком розвитку кровотечі. Ці результати демонструють, що пацієнти, які продовжили початкове лікування тієнопіридинами мали відносно більшу користь від курсу ПАТТ із тикагрелором. Проте навіть у цій підгрупі пацієнтів абсолютне збільшення ризику великих кровотеч за шкалою ТІМІ, пов'язане з

продовженням курсу тикагрелору, за величиною дорівнювало абсолютному зменшенню настання кінцевих ішемічних точок (тобто різниця у 1,9 відсоткових пунктів як для кінцевої точки безпеки, так і для кінцевої точки ефективності) [139].

Пацієнти із захворюваннями артерій нижніх кінцівок (ЗАНК), які, як відомо, мають більший ішемічний ризик, також отримали максимальну перевагу від тривалого прийому тикагрелору [140]. У цих пацієнтів абсолютне зниження частоти первинної кінцевої точки ефективності, досягнуте на тикагрелорі порівняно з плацебо, становило 3,0% на дозі 90 мг і 5,2% на дозі 60 мг, в той час як збільшення ризику великої кровотечі за шкалою ТІМІ становило тільки 0,22% і 0,02% відповідно. До того ж тикагрелор суттєво корелював із меншою кількістю подій, пов'язаних із ЗАНК (таких як гостра ішемія кінцівок і процедури периферичної реваскуляризації).

ПАТТ із застосуванням тієнопіридинів (клопідогрелю або прасугрелю) для вторинної профілактики після перенесеного ІМ. У дослідження DAPT було включено 3567 пацієнтів з ІМ в анамнезі [98]. Результати неспеціалізованого аналізу цих пацієнтів, що вивчав переваги та ризики пролонгованого і стандартного курсу ПАТТ, були однаковими у пацієнтів з перенесеним ІМ та без нього. Активним препаратом порівняння в одній третині пацієнтів з перенесеним ІМ був прасугрель, інші дві третини пацієнтів приймали клопідогрель.

У пацієнтів із перенесеним ІМ тривала ПАТТ порівняно з монотерапією аспірином значно знижувала розвиток тромбозу стента (0,5% проти 1,9%; $P < 0,001$). Також при тривалій ПАТТ відзначалося значне зниження ризику MACE і цереброваскулярних подій (3,9% проти 6,8%; $P < 0,001$). Це включало значне зниження частоти розвитку повторного ІМ (2,2% проти 5,2%; $P < 0,001$). З іншого боку, помірні або тяжкі кровотечі за шкалою GUSTO зустрічалися значно частіше при тривалій ПАТТ (1,9% проти 0,8%, $P = 0,005$). Всупереч результатам основного дослідження, смертність від усіх причин була однаковою в групах тривалої ПАТТ і плацебо (1,4% проти 1,6%; $P = 0,61$), незважаючи на те, що формальне тестування кореляції було неостаточним.

Нещодавно опубліковані метааналізи досліджень впливу тривалої ПАТТ на пацієнтів з перенесеним ІМ, включаючи дослідження PEGASUS, а також підгрупи пацієнтів з ІМ в анамнезі в рамках досліджень з тієнопіридинами (CHARISMA, PRODIGY), з клопідогрелем (DESLATE), а також ARCTIC-Interruption і DAPT з клопідогрелем і прасугрелем [141]. Пролонгована ПАТТ знижує ризик розвитку MACE і цереброваскулярних подій порівняно з прийомом тільки аспірину (6,4% проти 7,5%; $P = 0,001$). Відзначається послідовне значне зниження кожного компонента первинної кінцевої точки (RR: 0,85; 95% ДІ: 0,74-0,98 розвитку серцево-судинної смерті; RR: 0,70; 95% ДІ: 0,55-0,88 розвитку ІМ; RR: 0,81; 95% ДІ: 0,68-0,97 розвитку інсульту інсульту). Ця користь досягнута за рахунок значного збільшення ризику розвитку великих кровотеч (1,85% проти 1,09%; $P = 0,004$). Незважаючи на те, що зниження кардіоваскулярної смертності, пов'язане з пролонгацією ПАТТ, було значним, абсолютний ризик знижувався ненабагато (0,3%). Крім того, не було зафіксовано ніяких відмінностей в смертності від усіх причин (4,0% в групі тривалої ПАТТ і 4,2% в групі монотерапії аспірином). Не було виявлено істотної різниці у зв'язку з гетерогенністю груп, включених у дослідження, при оцінюванні кінцевих точках. Це може свідчити про стійкий «клас-ефект» трьох інгібіторів P2Y₁₂ (клопідогрель, тикагрелор або прасугрель). Однак слід проявляти обережність при інтерпретації цього висновку, беручи до уваги, що тільки дослідження PEGASUS внесло $\geq 60\%$ об'єднаних оцінок кінцевих точок, крім того тільки у дослідженні PEGASUS було включено їх сукупність (також це єдине правильно проведене дослідження для пацієнтів після перенесеного ІМ), тоді як ретроспективні

підгрупи пацієнтів, набрані в інші чотири дослідження, були об'єднані. Крім того, коли були об'єднані загальні результати чотирьох доступних досліджень, які оцінювали різну тривалість ПАТТ (більше 1 року проти 12-місячної терапії), пролонгація курсу прийому тикагрелору порівняно з аналогічною стратегією прийому тієнопіридинів продемонструвала більш сприятливий вплив на зниження смертності від усіх причин за рахунок, головним чином, тенденції до зниження серцево-судинної смертності, в той час як ефект зменшення смертності не від серцево-судинних причин не спостерігався [142]. Нарешті, дослідження PEGASUS було єдиним, яке дозволило оцінити результат у пацієнтів, які припинили ПАТТ за місяці або роки перед відновленням терапії у різні терміни. Це могло призвести до відносно більш низьких показників кінцевих точок ефективності порівняно з іншими дослідженнями тривалості терапії тієнопіринами, де лікування припинялося без подальшого відновлення або тривало безперервно. Таким чином, виправдано віддавати перевагу призначенню тикагрелору в дозі 60 мг два рази на добу як препарату вибору для пролонгованої ПАТТ тривалістю більше 12 міс. у стабільних пацієнтів після перенесеного ІМ за низького ризику кровотеч, і зарезервувати клопідогрель та прасугрель (найменш вивчений препарат в цій ситуації) як альтернативний вибір за умови, що терапія тикагрелором погано переноситься або неможлива.

Зменшення тривалості ПАТТ у пацієнтів з високим ризиком кровотечі. Відсутні спеціалізовані РКД, що оцінюють оптимальну тривалість ПАТТ у пацієнтів з високим ризиком кровотеч. Більше того, багато, якщо не всі доступні дослідження ПАТТ формально виключали таких пацієнтів. Дослідження ZEUS (Імплантація стентів Endeavor Sprint з покриттям зотаролімусом у пацієнтів з невизначеними показаннями щодо встановлення стентів з лікарським покриттям) і LEADERS-FREE (Проспективне рандомізоване порівняння стента BioFreedom з покриттям біолімусом А9 і стента без покриття Gazelle у пацієнтів з високим ризиком кровотеч) включали популяцію пацієнтів із високим ризиком розвитку кровотеч з подальшою рандомізацією їх у групи імплантації СБЛП або СЛП та затвердженою протоколом тривалістю ПАТТ в 1 міс. [129, 130]. Обидва дослідження, як обговорювалося в розділі 2.4., довели перевагу технології СЛП перед СБЛП, хоча термін ПАТТ був однаково короткий. Досягнення балансу між профілактикою кровотеч і захистом від ішемічних подій шляхом продовження ПАТТ на термін більше 1 міс. в цій підгрупі пацієнтів залишається не до кінця вивченим.

Як обговорювалося в розділі 4.1, два дослідження порівнювали ПАТТ тривалістю 3 і 12 місяців після імплантації СЛП. Пацієнти не відбиралися спеціально за критерієм високого ризику кровотеч, також в обох дослідженнях брала участь лише невелика кількість пацієнтів із гострим ІМ (14,3 і 5,4% в дослідженнях RESET і OPTIMIZE відповідно) [105, 106].

Після перенесеного ГКС високий відсоток ризику кровотеч створює ще більші проблеми для вибору тривалості ПАТТ. Ризики зменшення тривалості ПАТТ на термін до 1 року оцінювалися в метааналізі індивідуальних даних пацієнтів [143]. Цей метааналіз включає шість досліджень, у яких трьох- або шестимісячний курс ПАТТ порівнювався з 12-місячним курсом ПАТТ, і охоплює 11473 пацієнти, 4758 з яких мали ГКС. У пацієнтів із ГКС скорочення курсу ПАТТ на період ≤ 6 міс. асоціюється з можливим збільшенням ризику ІМ або достовірного/ймовірного тромбозу стента з 1,7% до 2,4% порівняно з річним курсом ПАТТ. Хоча це збільшення не досягло статистичної значущості (HR: 1,48; 95% ДІ: 0,98-2,22; P=0,059), слід мати на увазі, що потужність цього аналізу була обмежена, тому що кількість пацієнтів із ГКС становила приблизно одну третину або одну четверту від популяції в дослідженнях TRITON та PLATO, які встановили перевагу посиленої антиагрегантної терапії тривалістю

1 рік над курсом ПАТТ стандартної тривалості з клопідогрелем. Незважаючи на це обмеження, можна справедливо зробити висновок, що ішемічний ризик при скороченні курсу ПАТТ до 6 міс. після ПКВ при ГКС є низьким, хоча не виключений. Також підтверджується, що немає значущих відмінностей щодо серцево-судинної смертності або смерті від усіх причин (HR: 0,75; 95% ДІ: 0,45-1,27 і HR: 0,85; 95% ДІ: 0,58-1,26 відповідно). Тільки коли тривалість ПАТТ була знижена до 3 міс., істотно збільшився ризик ІМ і достовірного/ймовірного тромбозу стента (HR: 2,08; 95% ДІ: 1,10-3,93). На закінчення слід зазначити, що наявні на даний час дані свідчать про можливість припинення терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів через 6 міс. у разі високого ризику кровотеч.

Тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії для пацієнтів з гострим коронарним синдромом після перкутанного коронарного втручання

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Пацієнтам із ГКС, яким виконана імплантація коронарних стентів, призначення курсу ПАТТ із застосуванням інгібіторів P2Y ₁₂ на додаток до аспірину рекомендовано протягом 12 міс., за винятком випадків високого ризику розвитку кровотеч (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥25) [20, 23, 40].	I	A
Пацієнтам із ГКС, яким виконана імплантація коронарних стентів, слід розглянути припинення ПАТТ через 6 міс. у разі високого ризику розвитку кровотеч (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥25) [13, 18, 143].	IIa	B
Пацієнтам із ГКС після імплантації біорезорбованих судинних стентів слід розглянути призначення курсу ПАТТ протягом як мінімум 12 міс.	IIa	C
Пацієнтам із ГКС можна розглянути продовження курсу ПАТТ на термін більше 12 міс., за умови хорошої переносимості терапії та за відсутності кровотеч [26, 139].	IIb	A
Пацієнтам з ІМ та високим ішемічним ризиком ^c віддавати перевагу призначенню тикагрелору (перед клопідогрелем або прасугрелем) в дозі 60 мг двічі на добу на додаток до аспірину протягом більше 12 міс., за умови доброї переносимості терапії та відсутності кровотеч [29, 115, 142].	IIb	B

ГКС — гострий коронарний синдром, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія, PRECISE-DAPT — шкала прогнозування ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів після коронарного стентування і призначення ПАТТ.

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Визначається як вік ≥50 років та один із таких додаткових факторів: вік 65 років і старше, цукровий діабет, що вимагає призначення терапії, другий спонтанний інфаркт міокарда в анамнезі, багатосудинне ураження коронарних артерій або хронічна ниркова дисфункція (розрахунковий CrCl <60 мл/хв).

Ці рекомендації стосуються стентів, застосування яких спирається на результати великомасштабних рандомізованих досліджень з клінічною оцінкою кінцевих точок, що звичайно дає змогу присвоїти їм знак CE (див. Byrne, et al. [134]).

4.3. Питання, які потребують подальшого вивчення

З огляду на недостатність даних про співвідношення ризик-користь тривалої ПАТТ терміном більше 1 року після імплантації СЛП, на даний час є висока потреба в розробці нових інструментів оцінювання індивідуального ризику з метою визначення ідеальних кандидатів для тривалої або навіть безстрокової ПАТТ. Розробка шкали DAPT [15] та проведення аналізу підгруп дослідження PEGASUS [139, 140, 144, 145] стали важливим кроком у даному напрямку, але необхідні проспективні підтвердження на сучасних когортах пацієнтів з імплантованими СЛП нового покоління.

Залишається відкритим питання оптимального рівня інгібування тромбоцитів на різних стадіях ІХС. Найвищий ризик ішемічних ускладнень виникає одразу після ПКВ, у подальшому він поступово знижується. Це характерно і для пацієнтів із ГКС, хоча у них ризик залишається вищим, ніж у пацієнтів, які протягом багатьох років не мали вираженого загострення. Таким чином, інтуїтивно ми розуміємо, що при хронічному перебігу захворювання рівень інгібування тромбоцитів може бути меншим, ніж при гострому стані. До недавнього часу існували лише обмежені дані щодо тривалості терапії у період від перипроцедурної фази до 1 року. Зараз закінчено набір у два дослідження, присвячені оцінюванню стратегії поступового зниження терапії: TROPICAL-ACS (Дослідження ефективності тривалої антиагрегантної терапії у пацієнтів з гострим коронарним синдромом) (NCT01959451), де застосовується перехід від прасугрелю до клопідогрелю після перипроцедурної фази при гострому ІМ, і GLOBALLEADERS (NCT01813435) [146], де застосовується перехід від ПАТТ до монотерапії тикагрелором по закінченні першого місяця після ПКВ у пацієнтів, яким було імплантовано СЛП.

Ще однією сферою з недостатньою доказовою базою є виявлення передбачуваних ризиків і користі від скорочення тривалості ПАТТ до 3 міс. і менше. Існує тільки два рандомізованих дослідження, які загалом включали 5236 пацієнтів [105, 106]. У цих дослідженнях застосовувалися ZES-стенти першого покоління, які в результаті своєї обмеженої ефективності щодо пригнічення утворення неоінтими переважно були замінені стентами нового покоління. Таким чином, у більшості випадків при вирішенні питання про скорочення тривалості ПАТТ до <6 міс. у пацієнтів із високим ризиком кровотечі слід покладатися на непрямі дані щодо співставної безпеки різних типів стентів.

Як зазначено в розділі 4.1, немає спеціальних досліджень щодо оптимальної тривалості ПАТТ після застосування балонів із лікарським покриттям або після імплантації біорезорбованих стентів. Також неясно, наскільки рано після імплантації біорезорбованих стентів пацієнти можуть отримати якомога більшу користь від більш сильного пригнічення P2Y₁₂-рецепторів при прийомі прасугрелю або тикагрелору порівняно з поточною практикою застосування клопідогрелю.

5. Подвійна антитромбоцитарна терапія при кардіохірургічних втручаннях

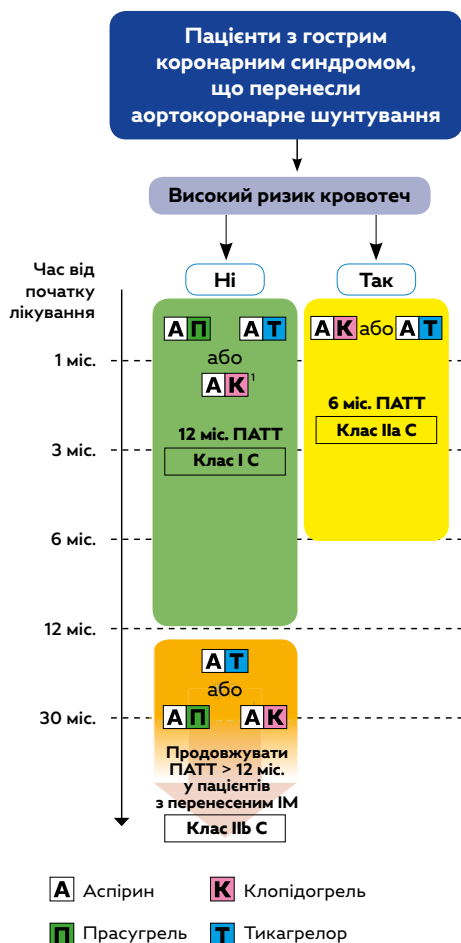
5.1. Подвійна антитромбоцитарна терапія після коронарного шунтування на фоні стабільної ішемічної хвороби серця

ПАТТ у пацієнтів із ГКС значно знижує ризик тромботичних ускладнень, але збільшує ризик геморагічних ускладнень, як спонтанних, так і хірургічних [20, 23, 40]. Ризики кровотечі та переваги від терапії ще більше збільшуються, якщо замість клопідогрелю призначається тикагрелор або прасугрель [20, 23]. На відміну від пацієнтів із ГКС, на даний час відсутні докази переваги щодо виживаності та зниження тромбоемболічних ускладнень при призначенні ПАТТ після АКШ пацієнтам зі стабільною ІХС. Проте існують обмежені дані, які припускають, що призначення ПАТТ пацієнтам зі стабільною ІХС зменшує ризик оклюзії венозного, але не артеріального шунта.

5.2. Подвійна антитромбоцитарна терапія після коронарного шунтування на фоні гострого коронарного синдрому

Передумови. Доведено, що ПАТТ у пацієнтів із ГКС супроводжується зниженням ішемічного ризику, порівняно з монотерапією аспірином (рис. 5). Проте щодо пацієнтів, які перенесли АКШ, дані обмежені, оскільки спеціальних досліджень не проводилося. У дослідженні CURE (Клопідогрель для профілактики рецидивів нестабільної стенокардії) результати в субпопуляції пацієнтів з АКШ відповідали загальним результатам дослідження [147]. Подальше обґрунтування даного підходу знайшло своє відображення у двох метааналізах [148, 149]. У підгрупах пацієнтів з АКШ у дослідженнях TRITON-TIMI 38 і PLATO порівнювалися терапії прасугрелем і тикагрелором з терапією клопідогрелем в комбінації з АСК, обидва нових інгібітори P2Y₁₂-рецепторів показали кращу ефективність, ніж клопідогрель, щодо запобігання фатальних наслідків, проте при більш високому ризику кровотеч у першому дослідженні, але не в другому [150, 151].

Як показано в багатьох РКД [147, 150, 151], обсерваційних дослідженнях [152, 153] і метааналізах [154, 155], призначення курсу ПАТТ перед АКШ збільшує ризик великої періопераційної кровотечі і трансфузій та супроводжується необхідністю проведення повторних лабораторних тестів для виявлення кровотеч. Тому перед плановим АКШ слід припинити прийом інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів, коли це можливо [156, 157]. Як альтернатива може розглядатися відтермінування планових операцій до завершення курсу ПАТТ. В екстрених випадках, найчастіше йдеться про пацієнтів з ГКС, ризик тромботичних подій (тромбоз стента або ІМ) у період очікування припинення дії інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів треба порівняти з ризиком періопераційних геморагічних ускладнень. Для пацієнтів із дуже високим ризиком, наприклад, тих, кому нещодавно імплантували СЛП, може бути розглянута тимчасова терапія кангрелором або блокаторами глікопротеїнових IIb/IIIa-рецепторів [156, 157].



Мал. 5. Алгоритм призначення ПАТТ пацієнтам із ГКС, які перенесли АКШ.

Високим ризиком кровотечі вважається підвищений ризик спонтанної кровотечі під час ПАТТ (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥ 25). Кольори позначають класи рекомендацій ЄТК (зелений — клас I, жовтий — клас IIa, помаранчевий — клас IIb). Схеми терапії, подані в одному рядку, перелічені в алфавітному порядку; жодна рекомендація не є переважальною, якщо чітко не вказано інше.

¹ Якщо неможливе призначення прасугрелю або тикагрелору.

Інгібітори P2Y₁₂-рецепторів. Через різну швидкість інгібування тромбоцитів і різні фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості у кожного інгібітора P2Y₁₂-рецепторів свій оптимальний безпечний інтервал припинення курсу ПАТТ [158]. Для клопідогрелю в підгрупі пацієнтів з АКШ в дослідженні CURE продемонстровано, що припинення лікування за 5 днів і більше до проведення АКШ не збільшує ризик геморагічних ускладнень [147]. Для прасугрелю рекомендований більший інтервал (7 днів) через більший час виведення порівняно з клопідогрелем [158] і вищу частоту геморагічних ускладнень, пов'язаних з АКШ, що було продемонстровано в підгрупі пацієнтів з АКШ у дослідженні TRITON-TIMI 38 [151]. Пацієнтам, які отримували тикагрелор до операції, спочатку рекомендувалася відміна препарату за п'ять днів до АКШ. Ця рекомендація ґрунтувалася на дослідженнях фармакокінетики і клінічних даних пацієнтів зі стабільною ІХС [159]. Проте недавні результати великих обсерваційних досліджень, що включали пацієнтів із перенесеним АКШ, ставлять цю тактику під сумнів [152, 153, 160]. У шведському загальнонаціональному дослідженні АКШ-асоційовані геморагічні ускладнення у пацієнтів, які приймали тикагрелор або клопідогрель були ретельно вивчені на предмет термінів припинення прийому інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів [152]. Якщо прийом будь-якого з препаратів був припинений згідно з інструкцією (>120 годин до операції), то не виникало суттєвої різниці в частоті великих геморагічних ускладнень у пацієнтів, які приймали тикагрелор, і у тих, хто приймав клопідогрель (9% проти 12%; нескориговане відношення шансів (ВШ): 0,72; 95% ДІ: 0,51-1,02; P=0,065). У групі тикагрелору не було суттєвої різниці у розвитку великих геморагічних ускладнень між тими, хто припинив прийом препарату за 72-120 годин і за більш ніж 120 годин до операції (ВШ: 0,93; 95% ДІ: 0,53-1,64; P=0,80), в той час як припинення прийому препарату за 0-72 години до операції асоціювалося з дуже високим ризиком розвитку великих кровотеч, як порівняно з припиненням прийому за 72-120 годин (ВШ: 5,17; 95% ДІ: 2,89-9,27; P<0,0001), так і з припиненням за >120 годин (ВШ: 4,81; 95% ДІ: 3,34-6,95; P<0,0001). Натомість пацієнти, які приймали клопідогрель, мали більше випадків великих геморагічних ускладнень у разі припинення прийому препарату за 72-120 годин, ніж у разі припинення прийому за >120 годин до операції (ВШ: 1,71; 95% ДІ: 1,04-2,79; P=0,033). Аналогічно, у групі клопідогрелю припинення терапії за 0-72 годин до операції корелювало зі збільшенням випадків великих кровотеч порівняно з припиненням прийому препарату за 72-120 годин (ВШ: 1,67; 95% ДІ: 1,02-2,73; P=0,042) або за >120 годин (ВШ: 2,85; 95% ДІ: 1,98-4,10; P<0,0001) (веб-малюнок 2, див. веб-додаток) [152]. За даними дослідження PLATO, пацієнтам, які приймають тикагрелор, рекомендовано перервати лікування за 3 дні до проведення процедури, що відповідає рекомендаціям припинити терапію за 24-72 години. Один нідерландський інститутський реєстр, який включає 705 пацієнтів, які надійшли один за одним і перенесли ізольоване АКШ на штучному кровообігу, демонструє, що припинення прийому тикагрелору за >72 години і припинення прийому клопідогрелю за >120 годин до операції не було пов'язане з підвищеним ризиком ускладнень, пов'язаних із кровотечею [153].

Подальші докази отримані з проспективного мультицентрового клінічного дослідження, проведеного на базі 15 крупних європейських центрів, у якому йдеться про те, що припинення прийому тикагрелору раніше, ніж за 2 дні до операції, не асоціюється з підвищеним ризиком розвитку кровотеч [160].

Малоймовірно, що оптимальний інтервал припинення прийому будь-якого з інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів буде коли-небудь протестований у РКД. Як зазначено вище, ці рекомендації передбачають призначення ПАТТ всім пацієнтам із ГКС, незалежно від стратегії реваскуляризації [34, 161]. Це стосується пацієнтів, які перенесли АКШ та інші кардіохірургічні втручання. Ефективність ПАТТ та монотерапії антитромбоцитарними препаратами після АКШ порівнювалася в двох метааналізах, що базуються на РКД [148] та на поєднанні результатів РКД і обсерваційних досліджень [149]. У метааналізі, що базувався тільки на РКД (за участі 3717 пацієнтів із ГКС) [148], не було виявлено різниці у смертності від усіх причин між терапією АСК + клопідогрель і монотерапією АСК. Навпаки, дослідження продемонстрували, що смертність від усіх причин була значно нижче у пацієнтів, які приймали АСК + тикагрелор або АСК + прасугрель, ніж у тих, хто приймав АСК + клопідогрель (відносний ризик RR: 0,49; 95% ДІ: 0,33-0,71; P=0,0002). Не було зафіксовано значних відмінностей у виникненні ІМ, інсультів, комбінованих випадків або великих кровотеч (RR: 1,31; 95% ДІ: 0,81-2,10; P = 0,27). Метааналіз, що базувався на двох РКД і обсерваційних дослідженнях [149], включав тільки тих пацієнтів, яким був призначений курс ПАТТ із клопідогрелем. У цьому аналізі летальність в лікарні та протягом 30 днів була нижче в групі пацієнтів, які приймали АСК + клопідогрель, ніж при монотерапії АСК (RR: 0,38; 95% ДІ: 0,26-0,57; P<0,001), натомість ризики розвитку стенокардії або периопераційного ІМ були співставні (RR: 0,60; 95% ДІ: 0,31-1,14; P=0,12). Не повідомлялося про смертність у довгостроковій перспективі. Пацієнти, які приймали АСК + клопідогрель, продемонстрували тенденцію до підвищення частоти великих кровотеч порівняно з пацієнтами на монотерапії АСК (RR: 1,17; 95% ДІ: 1,00-1,37; P=0,05). Обидва метааналізи характеризуються великою гетерогенністю включених до метааналізу досліджень щодо досліджуваного препарату (клопідогрель/прасугрель/тикагрелор), дизайну дослідження, клінічного статусу пацієнтів (пацієнти з ГКС і пацієнти зі стабільною ІХС, операції в умовах і без штучного кровообігу), якості та тривалості спостереження. Позитивний ефект щодо виживаності продемонстрували пацієнти з ГКС і пацієнти, які приймали інгібітори P2Y₁₂-рецепторів другого покоління — тикагрелор і прасугрель. Проте відновлення ПАТТ після АКШ може також трохи підвищити ризик геморагічних ускладнень. Таким чином, рекомендується відновити, як тільки це буде вважатися безпечним, курс ПАТТ після АКШ пацієнтам із ГКС, за винятком тих, хто приймає антикоагулянти. У даний час немає доказової бази на підтримку призначення курсу потрійної антитромботичної терапії після АКШ. Поновлення ПАТТ на ранньому етапі після АКШ, швидше за все, має особливе значення для пацієнтів, яким недавно зробили стентування, хоча не вистачає переконливих доказів це стверджувати. Залишається неясним оптимальний час відновлення ПАТТ, але здається обґрунтованим, що для пацієнтів, яким раніше не проводили стентування, він становить 24-96 годин після операції. Єдиною причиною непризначення ПАТТ негайно після операції є високий (~30%) ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП) у перші дні після операції, що потребує призначення оральних антикоагулянтів [162].

Ацетилсаліцилова кислота. Недавній метааналіз, у якому доопераційне призначення АСК порівнювалося з відсутністю терапії АСК та призначенням плацебо пацієнтам з АКШ, включав 13 досліджень із загальною кількістю пацієнтів 2399 осіб [163]. Цей метааналіз продемонстрував, що терапія АСК знижувала ризик периопераційного ІМ (ВШ: 0,56; 95% ДІ: 0,33-0,96), але не ризик смертності (ВШ: 1,16; 95% ДІ: 0,42-3,22), водночас на фоні прийому АСК збільшувалася частота післяопераційних кровотеч, переливань еритроцитарної маси і повторних хірургічних діагностичних втручань. Однак, на думку авторів, проаналізовані дослідження характеризувалися низьким рівнем методології. У недавньо-

му дослідженні ATACAS (Призначення аспірину і транексамової кислоти при хірургічних втручаннях на коронарних артеріях) порівнювалися призначення АСК (100 мг) і плацебо в день операції у пацієнтів з АКШ [164]. Дослідження не показало значного впливу прийому АСК на частоту периопераційних кровотеч. З іншого боку, АСК не знижувала частоту тромботичних подій. Слід зазначити, що дослідження безпосередньо не порівнювало стратегії припинення і продовження терапії, оскільки у нього були залучені тільки ті пацієнти, які не приймали АСК до операції або призупинили прийом АСК щонайменше за 4 дні перед операцією. Таким чином, дослідження ATACAS безпосередньо не стосується популяції пацієнтів із ГКС після АКШ і не змінює поточних рекомендацій щодо продовження терапії АСК у периопераційний період.

Дослідження типу «випадок-контроль» за участі 8641 пацієнта після АКШ, яким була призначена попередня терапія АСК, продемонструвало зниження внутрішньолікарняної летальності при одновимірному (ВШ: 0,73; 95% ДІ: 0,54-0,97) і багатовимірному (ВШ: 0,55; 95% ДІ: 0,31-0,98) аналізі порівняно з пацієнтами, що не отримували АСК [165]. Між групами пацієнтів, які приймали та які не приймали АСК до операції, не було виявлено суттєвої різниці в кількостях процедур дренування грудної клітки, переливання компонентів крові та необхідності повторних хірургічних діагностичних втручань для виявлення кровотечі.

Таким чином, докази свідчать про те, що продовження прийому АСК до кардіохірургічної операції асоціюється з помірним підвищенням ризику геморагічних ускладнень і значним зниженням ризику периопераційного ІМ. Продемонстровано, що переливання тромбоцитарної маси ефективно нейтралізує дію АСК, якщо кровотеча відбувається під час операції [166-168]. Цей висновок підтверджує можливість продовження терапії АСК протягом периопераційного періоду, оскільки за наявності клінічних показань пряма антитромботична дія препарату може бути припинена. Підвищений ризик геморагічних ускладнень у разі, коли прийом АСК та інших антитромбоцитарних препаратів не припинено, слід аналізувати з урахуванням потенційного підвищення ризику тромботичних ускладнень при припиненні прийому даних препаратів перед операцією.

Оцінювання функції тромбоцитів. Окрім неоднакової швидкості інгібування активності тромбоцитів блокатори P2Y₁₂-рецепторів також характеризуються великою варіативністю сили і тривалості антитромбоцитарного ефекту [20, 159, 169-171]. З огляду на таку індивідуальну варіативність, для визначення оптимального часу проведення хірургічних процедур корисно провести оцінювання функції тромбоцитів. Оцінювання функції тромбоцитів також може допомогти визначити ступінь пригнічення тромбоцитів у випадках, коли важко визначити, скільки часу пройшло з моменту припинення прийому препарату, наприклад, якщо пацієнт перебуває в несвідомому стані, його свідомість сплутана, або коли пацієнт погано переносить терапію.

Моніторинг терапії за допомогою експрес-тестів пропонується для управління режимом переривання терапії, а не для моніторингу у довільний або визначений час [156, 157]. Показник доопераційної АДФ-залежної агрегаційної здатності тромбоцитів є предиктором розвитку АКШ-асоційованих геморагічних ускладнень при прийомі клопідогрелю [172-174] або тикагрелору [169] пацієнтами з ГКС, і стратегія доопераційного тестування функції тромбоцитів для визначення термінів проведення АКШ у пацієнтів, які приймали клопідогрель, дала змогу зменшити час передопераційної підготовки на 50% порівняно з традиційною стратегією [175]. Слід зазначити, що тести для визначення функції тромбоцитів та їхні референтні значення не взаємозамінні [176]. Отримані результати загалом демонструють, що оцінювання функції тромбоцитів у пацієнтів з ГКС, які потребують проведення АКШ, має потенційну корисність

для визначення термінів проведення операції у пацієнтів, які приймають інгібітори P2Y₁₂-рецепторів. Однак відповідні рандомізовані дослідження з клінічно значущими кінцевими точками відсутні.

Подвійна антитромбоцитарна терапія при кардіохірургічних операціях у пацієнтів із стабільною та нестабільною коронарною хворобою серця

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Рекомендовано, щоб кардіологічна бригада оцінила індивідуальні ризики кровотечі та ішемічних подій і визначила оптимальні терміни проведення АКШ та призначення антитромботичної терапії.	I	C
Пацієнтам, які приймають аспірин і чекають на планову кардіохірургічну операцію, рекомендовано продовжити прийом аспірину щодня в низьких дозах впродовж періопераційного періоду.	I	C
Пацієнтам, які проходять курс ПАТТ після коронарного стентування і чекають на наступну кардіохірургічну операцію, рекомендовано відновити терапію інгібіторами P2Y ₁₂ -рецепторів якомога раніше в післяопераційному періоді в безпечні терміни до повного завершення рекомендованого курсу ПАТТ.	I	C
Пацієнтам із ГКС (ГКСбпST або ІМпST), які отримували ПАТТ, підлягають АКШ і не мають показань до тривалої терапії ОАК, рекомендовано по можливості максимально раннє відновлення терапії інгібіторами P2Y ₁₂ -рецепторів у післяопераційному періоді в безпечні терміни з продовженням курсу ПАТТ до 12 міс.	I	C
Пацієнтам, які приймають інгібітори P2Y ₁₂ -рецепторів і потребують нетермінової кардіохірургічної операції, рекомендовано планувати операцію щонайменше через 3 дні після відміни тикагрелору; щонайменше через 5 днів після відміни клопідогрелю; і щонайменше через 7 днів після відміни прасугрелю [152, 153, 160].	IIa	B
При проведенні АКШ пацієнтам з перенесеним ІМ у разі високого ризику тяжких геморагічних ускладнень (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥25) терапію інгібіторами P2Y ₁₂ -рецепторів слід обмежити терміном 6 міс.	IIa	C
Оцінювання функції тромбоцитів може бути рекомендоване для обґрунтування термінів проведення кардіохірургічного втручання у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами P2Y ₁₂ -рецепторів [169, 172-174].	IIb	B
Пацієнтам із підвищеним ішемічним ризиком з ІМ і АКШ в анамнезі, які добре переносять ПАТТ без розвитку кровотеч, можна розглядати курс ПАТТ тривалістю від 12 до 36 місяців.	IIb	C

АКШ — аорткоронарне шунтування, ГКС — гострий коронарний синдром, ГКСбпST — гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST, ІМ — інфаркт міокарда, ІМпST — інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, ОАК — оральні антикоагулянти, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія, PRECISE-DAPT — шкала прогнозування ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів після коронарного стентування і призначення ПАТТ.

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості.

5.3. Подвійна антитромбоцитарна терапія з метою попередження оклюзії шунтів

Два метааналізи порівнювали прохідність шунтів після АКШ у пацієнтів, які приймають тільки АСК або АСК + клопідогрель [149, 177]. Дослідження, включені в метааналіз, охоплювали переважно пацієнтів зі стабільною ІХС. У метааналізі, проведеному Deo, et al. [149], прийом АСК + клопідогрель асоціювався зі значним зниженням частоти оклюзій венозних шунтів (RR: 0,59; 95% ДІ: 0,43-0,82; P=0,02). У метааналізі, проведеному Nocerino, et al. [177], ПАТТ була стабільно пов'язана зі зниженням частоти оклюзій (RR: 0,63; 95% ДІ: 0,46-0,86). Встановлено, що ПАТТ запобігає оклюзії венозних шунтів (RR: 0,58; 95% ДІ: 0,42-0,83), але подібна залежність не була характерна для артеріальних шунтів (RR: 0,85; 95 % ДІ: 0,39-1,85) [177]. Не достатньо переконливих доказів того, що ПАТТ ефективніше запобігає оклюзії шунтів у пацієнтів, які перенесли АКШ без штучного кровообігу, порівняно з АКШ в умовах штучного кровообігу [178]. З огляду на низький ризик розвитку тромботичних подій після АКШ у стабільних пацієнтів, мало доказових даних для того, щоб рекомендувати призначення ПАТТ всім без винятку пацієнтам у післяопераційний період з метою зниження ймовірності оклюзії венозних шунтів у цій підгрупі хірургічних пацієнтів.

5.4. Питання, які потребують подальшого вивчення

Є низка не вирішених питань, які стосуються призначення ПАТТ у кардіохірургії. Основні прогалини в доказах щодо ПАТТ у кардіохірургічних пацієнтів стосуються призначення ПАТТ після АКШ пацієнтам зі стабільною ІХС. Також залишаються неясними точні терміни відновлення ПАТТ після операції та її тривалість. Інші не вирішені питання стосуються: оптимального часу припинення прийому різних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів; застосування тестів для оцінювання функції тромбоцитів у пацієнтів, які чекають на кардіохірургічну операцію; тактики при периопераційних геморагічних ускладненнях на фоні ПАТТ; і чи слід враховувати неповну відповідь або недостатній антитромбоцитарний ефект аспірину після АКШ і як це робити.

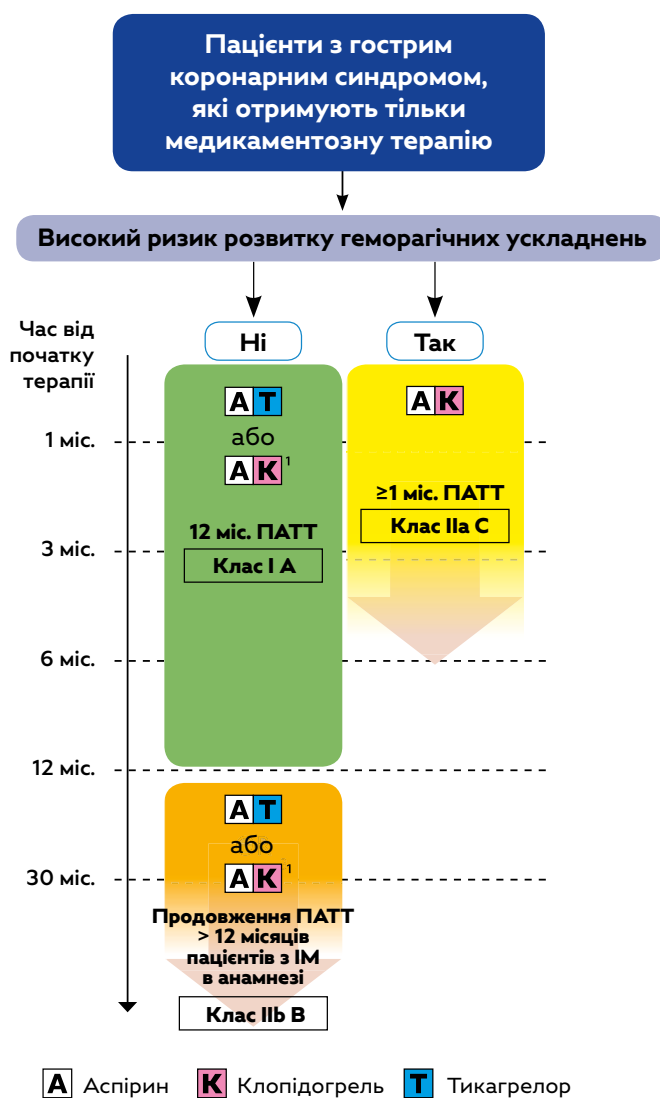
6. Подвійна антитромбоцитарна терапія при медикаментозному веденні пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Призначення ПАТТ при консервативному медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС вивчалось у таких дослідженнях: CHARISMA і CURE — для клопідогрелю [40, 95], TRILOGY — для прасугрелю [24], PLATO і PEGASUS — для тикагрелору [20, 29]. Доказів користі від лікування прасугрелем пацієнтів із медикаментозним веденням ГКС немає, оскільки у дослідженні TRILOGY продемонстровано негативні результати, а з дослідження TRITON цю підгрупу пацієнтів було вилучено [23, 24]. Дослідження CURE продемонструвало стійкий позитивний ефект у пацієнтів із ГКС при курсі ПАТТ (аспірин + клопідогрель) тривалістю 9 місяців у середньому порівняно з 1-місячним курсом терапії у пацієнтів із ГКСбпST, незалежно від остаточної стратегії лікування, яка включала або виключала реваскуляризацію коронарних артерій [40]. У дослідженні CHARISMA підгрупа пацієнтів із перенесеним ІМ отримала суттєву перевагу (NNT для користі в межах 100), але за рахунок більш високої кількості кровотеч (NNT для шкоди дорівнювало 90) [135]. Хоча популяція пацієнтів із перенесеним ІМ була лише однією з підгруп у дослідженні CHARISMA і загальні результати дослідження не продемонстрували переваги ПАТТ над монотерапією аспірином, здається, що цьому субаналізу можна довіряти, взявши до уваги стабільність результатів багатьох досліджень; ці дослідження довели, що тривалий, більше 1 року, курс посиленої антитромбоцитарної терапії знижує довгострокові рецидиви ішемічних подій, навіть незважаючи на більш високий ризик кровотеч [29, 179].

Дослідження PLATO продемонструвало стабільну користь тикагрелору в дозі 90 мг два рази на добу порівняно з клопідогрелем для пацієнтів із медикаментозним веденням ГКС. Загальна смертність була також знижена у пацієнтів, що приймали тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу [180].

У дослідженні PEGASUS 4271 пацієнту раніше не проводилося коронарне стентування, і вони продемонстрували співставні користь і ризики від прийому тикагрелору проти плацебо на фоні аспірину порівняно з пацієнтами, яким було проведено коронарне стентування.

За даними багатьох джерел, при медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС ПАТТ призначається набагато рідше, ніж у разі ПКВ [181]. На даний час ця тактика виглядає необґрунтованою, особливо для тикагрелору, і лікарям слід утримуватися від зміни призначення та/або тривалості ПАТТ залежно від факту імплантації коронарних стентів, особливо в сучасну еру СЛП нового покоління (мал. 6).



Мал. 6. Алгоритм призначення подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) пацієнтам з гострим коронарним синдромом, які отримують тільки медикаментозну терапію. Високим ризиком розвитку геморагічних ускладнень вважається підвищений ризик розвитку спонтанної кровотечі на фоні ПАТТ (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥ 25). Кольори позначають клас рекомендацій ЄТК (зелений — клас I, жовтий — клас IIa, помаранчевий — клас IIb).

¹ Якщо пацієнту не можна призначити тикагрелор.

Окремої уваги заслуговують пацієнти із встановленим діагнозом ГКСбпСТ, у яких при коронарній ангіографії не виявлено обструкції просвіту. Спеціальні дослідження, що оцінюють переваги і ризики ПАТТ для цієї підгрупи пацієнтів, відсутні. Внутрішньосудинні методи візуалізації демонструють поширеність розривів бляшок у цій популяції [182], а отже, не варто недооцінювати роль ПАТТ у профілактиці повторного ІМ у цих пацієнтів, якщо ризик кровотечі не перевищує очікувану користь від терапії.

Доказові дані щодо переваг призначення ПАТТ пацієнтам з ІМпСТ при консервативному веденні або з попереднім тромболізисом обмежені періодом проведення терапії протягом 1 міс. [31, 32]. Однак з огляду на те, що більшості цих пацієнтів із часом призначають інвазивне лікування, та на докази того, що ПАТТ забезпечує переваги незалежно від того, відбувається ревазуляризація чи ні, має сенс пролонгація ПАТТ у цих пацієнтів у урахуванням ризику розвитку кровотеч.

Тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії при медикаментозному веденні пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
При медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС і призначенням ПАТТ рекомендовано продовження терапії інгібіторами P2Y ₁₂ -рецепторів (тикагрелором або клопідогрелем) на термін 12 міс. [20, 40].	I	A
Рекомендується призначити тикагрелор, а не клопідогрель, за винятком випадків, коли ймовірність кровотечі перевищує потенційну користь від запобігання ішемічним подіям [20].	I	B
При медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС, які мають високий ризик розвитку кровотеч (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥ 25), слід розглянути призначення курсу ПАТТ тривалістю як мінімум 1 місяць.	IIa	C
У разі лише медикаментозного ведення пацієнтів з ІМ в анамнезі та високим ішемічним ризиком ^c , за умови хорошої переносимості ПАТТ і відсутності геморагічних ускладнень, може розглядатися призначення курсу ПАТТ із тикагрелором у дозі 60 мг два рази на добу на додаток до аспірину на період 12-36 місяців [139].	IIb	B
Пацієнтам із перенесеним ІМ без коронарного стентування, за умови хорошої переносимості ПАТТ і відсутності геморагічних ускладнень, у разі неможливості прийому тикагрелору може розглядатися призначення комбінації клопідогрелю і аспірину на період більше 12 місяців.	IIb	C
Прасугрель не рекомендований для медикаментозного ведення пацієнтів із ГКС [24].	III	B

ГКС — гострий коронарний синдром, ІМ — інфаркт міокарда, ПАТТ — подвійна анти-тромбоцитарна терапія, PRECISE-DAPT — шкала прогнозування ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів після коронарного стентування і призначення ПАТТ.

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Визначається за такими критеріями: вік пацієнта ≥ 50 років та один або декілька з таких додаткових критеріїв високого ризику: вік 65 років і старше, цукровий діабет, що потребує лікування, другий перенесений спонтанний інфаркт міокарда, багатосудинне ураження коронарної артерії або хронічна ниркова недостатність з розрахунковим кліренсом креатиніну < 60 мл/хв.

7. Подвійна антитромбоцитарна терапія пацієнтів із показаннями до прийому оральних антикоагулянтів

7.1. Стратифікація ризику та способи поліпшення прогнозу після перкутанних коронарних втручань

Приблизно 6-8% пацієнтів після ПКВ мають показання до призначення тривалої терапії оральними антикоагулянтами (ОАК) через різні супутні хвороби: ФП, наявність механічних клапанів серця або венозні тромбоемболії в анамнезі. Порівняно з монотерапією оральними антикоагулянтами, призначення ПАТТ додатково до ОАК призводить щонайменше до дво- або трикратного збільшення ймовірності розвитку геморагічних ускладнень [183-186]. Тому таких пацієнтів слід розглядати як пацієнтів, що мають потенційно високий ризик кровотеч, призначення ОАК у них слід переглянути і терапію продовжити тільки за наявності переконливих даних {наприклад, у разі пароксизмальної, персистоючої або постійної ФП з кількістю балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc [хронічна серцева недостатність, гіпертензія, вік ≥ 75 років (2 бали), діабет, інсульт (2 бали) – судинні захворювання, вік 65-74 роки, стать], що становить ≥ 1 бала для чоловіків та ≥ 2 балів для жінок; механічний клапан серця; недавно перенесені (у попередні 6 місяців) епізоди рецидивуючого тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії}. Крім того, необхідно докласти всіх зусиль для реалізації стратегій мінімізації ускладнень, пов'язаних із ПКВ, у цих пацієнтів (табл. 4). Зокрема, потрібна терапія має бути обмежена або припинена після виписки з лікарні (тобто обмежена перипроцедуральною фазою з подальшим припиненням прийому аспірину), залежно від ішемічних (наприклад, складність лікування ІХС, частка непролікованих уражень коронарного русла, технічні особливості імплантації стента та її результати) та геморагічних ризиків. Хоча шкали оцінки розвитку ішемічних подій прогнозують геморагічні ускладнення при ФП [187], що свідчить про суттєве перекриття факторів ризику розвитку ішемічної хвороби та кровотеч, більшість шкал оцінки ризику кровотеч [188], включаючи шкалу HAS-BLED [189] [артеріальна гіпертензія (АТ > 160 мм рт.ст.) — 1 бал, порушення функції нирок — 1 бал, порушення функції печінки — 1 бал, інсульт в анамнезі — 1 бал, кровотечі або схильність до їх розвитку — 1 бал, нестійке МНВ — 1 бал, літній вік (> 65 років) — 1 бал, лікарські препарати — 1 бал, алкоголь — 1 бал], показали перевагу над шкалами CHADS₂ [хронічна серцева недостатність, гіпертензія, вік, цукровий діабет, інсульт (2 бали)] та CHA₂DS₂-VASc щодо прогнозування ризику розвитку кровотеч.

Важливо, що шкала HAS-BLED привертає увагу до факторів ризику кровотечі, які можна зменшити, і на цьому має зосередитися відповідальний лікар під час подальшого спостереження. Ризики не є статичними, а щодо ризиків кровотеч, то багато їхніх факторів можна змінити. Отже, високий ризик кровотечі (наприклад, бал за шкалою HAS-BLED ≥ 3) не є причиною для відміни ОАК, але такі пацієнти повинні проходити більш ретельний огляд і моніторинг.

Нещодавно була розроблена шкала оцінювання ризиків розвитку кровотеч на основі новітніх біомаркерів, вона отримала назву ABC [Вік, біомаркери (GDF15, сTnT-hs і гемоглобін) та клінічний анамнез (попередні кровотечі)] і була валідована у популяції пацієнтів із ФП [190], що приймають антикоагулянти — як антагоністи вітаміну К (АВК), так і неантагоністи вітаміну К (НОАК). Шкала ABC продемонструвала кращу здатність прогнозувати геморагічні ускладнення порівняно зі шкалою HAS-BLED. Проте, як і всі інші шкали оцінки ризику кровотеч, жодна з цих моделей прогнозування ризику, розроблена для пацієнтів, які приймають ОАК, не була планово перевірена в умовах проспективних РКД. Тому їхня цінність в поліпшенні результатів лікування пацієнтів залишається неясною.

Повний перелік потенційних факторів ризику, асоційованих з високим ризиком розвитку кровотеч, наведено в попередніх публікаціях [162].

З огляду на відсутність даних про безпеку і ефективність у проспективних РКД (тільки 6% пацієнтів з фібриляцією передсердь після перкутанного коронарного втручання отримували стартову терапію тикагрелором або прасугрелем на додаток до ривароксабану в дослідженні PIONEER AF-PCI (Терапія ривароксабаном та індивідуально підібраними пероральними антагоністами вітаміну К у пацієнтів з фібриляцією передсердь і перкутанним коронарним втручанням в анамнезі) [191], а також високий рівень зареєстрованих кровотеч у регістрах, слід уникати застосування прасугрелю та тикагрелору у складі потрійної терапії [192]. Рекомендована гастропротекторна терапія з використанням інгібіторів протонної помпи (ІПП). Дозування ОАК має ретельно контролюватися з метою утримання значень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) на нижній межі рекомендованого цільового діапазону; пацієнтам, що приймають НОАК, слід призначити мінімальну ефективну рекомендовану дозу для профілактики інсульту, а також ретельно оцінювати накопичувальну дію кожного НОАК, рекомендованого до застосування. Очікується, що більш низькі порівняно з використовуваними в дослідженнях дози НОАК зменшують ризик геморагічних ускладнень, проте баланс між розвитком кровотеч та ішемічними наслідками (профілактика інсульту) залишається значною мірою невизначеним. Так, у дослідженні PIONEER AF-PCI [191] (детально описане нижче) порівнювалися стратегії застосування двох низьких доз ривароксабану (15 мг один раз на добу і 2,5 мг двічі на добу) зі схваленою для терапії пацієнтів із ФП дозою препарату (20 мг один раз на добу). Дослідження REDUAL-PCI (Порівняння подвійної терапії з дабігатраном і потрійної терапії з варфарином у пацієнтів з фібриляцією передсердь, які перенесли перкутанне коронарне втручання з імплантацією стентів, NCT 02164864) оцінить ефективність і безпеку двох доз дабігатрану (150 мг двічі на добу і 110 мг двічі на добу) порівняно з АВК і дасть змогу отримати додаткові доказові дані щодо балансу ефективності та безпеки для кожного препарату. Далі буде обговорюватися, чи впливають на результат терапії пацієнта тип призначеного ОАК (НОАК або АВК), тип стента та тривалість потрійної терапії. Проте дані рекомендації не стосуються пацієнтів, які лікуються медикаментозно, та пацієнтів, які мають показання до АКШ, коли призначення ПАТТ на додаток до ОАК слід уникати.

Таблиця 4. Стратегії запобігання геморагічним ускладненням у пацієнтів, які приймають оральні антикоагулянти

Рекомендоване оцінювання ішемічних і геморагічних ризиків за допомогою валідованих прогностичних шкал (наприклад, CHA ₂ DS ₂ -VASc, ABC, HAS-BLED) з фокусуванням на фактори, які можна змінювати.
Тривалість потрібної терапії по можливості має бути короткою; після ПКВ слід розглядати призначення подвійної терапії (оральні антикоагулянти + клопідогрель) замість потрібної.
Рекомендовано розглянути призначення НОАК замість АВК.
Якщо призначено АВК, цільове МНВ слід підтримувати біля нижньої межі рекомендованого цільового діапазону з максимально високим відсотком часу перебування показника в терапевтичному діапазоні (>65-70%).
Розглянути призначення нижчих доз НОАК, рекомендованих за результатами проведених досліджень, та застосовувати інші режими дозування НОАК, що базуються на критеріях, які враховують накопичення препарату ^a .
З групи препаратів інгібіторів P2Y ₁₂ -рецепторів рекомендовано призначення клопідогрелю.
Призначаєте більш низькі дози аспірину (≤100 мг щодня).
Рекомендовано рутинне використання ІПП.

АВК — антагоністи вітаміну К; ІПП — інгібітори протонної помпи; МНВ — міжнародне нормалізоване відношення; НОАК — нові оральні антикоагулянти; ПКВ — перкутанне коронарне втручання; ABC — вік, біомаркери, клінічний анамнез; CHA₂DS₂-VASc — шкала оцінювання ризику тромбоемболічних ускладнень у хворих з фібриляцією/тріпотінням передсердь (застійна серцева недостатність, гіпертензія, вік ≥75 років (2 бали), цукровий діабет, перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, або тромбоемболії (2 бали), судинні захворювання, вік 65-74 роки, статевая приналежність); HAS-BLED — шкала оцінювання ризику кровотеч протягом 1 року у пацієнтів з ФП (артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок/печінки, інсульт, кровотечі в анамнезі або схильність до розвитку кровотеч, нестабільне МНВ, літній вік, супутній прийом лікарських препаратів/алкоголю).

^a Апіксабан 5 мг два рази на добу або апіксабан 2,5 мг два рази на добу призначається за наявності щонайменше двох таких факторів: вік ≥80 років, маса тіла ≤60 кг, рівень креатиніну сироватки ≥1,5 мг/дл (133 ммоль/л); дабігатран 110 мг два рази на добу, едоксабан 60 мг один раз на добу або едоксабан 30 мг один раз на добу призначається за наявності одного з таких факторів: кліренс креатиніну (CrCl) 30-50 мл/хв, маса тіла ≤60 кг, супутнє використання верапамілу, хінідину або дро-недарону; ривароксабан 20 мг один раз на добу або ривароксабан 15 мг один раз на добу призначається при CrCl 30-49 мл/хв.

7.2. Тривалість потрійної терапії

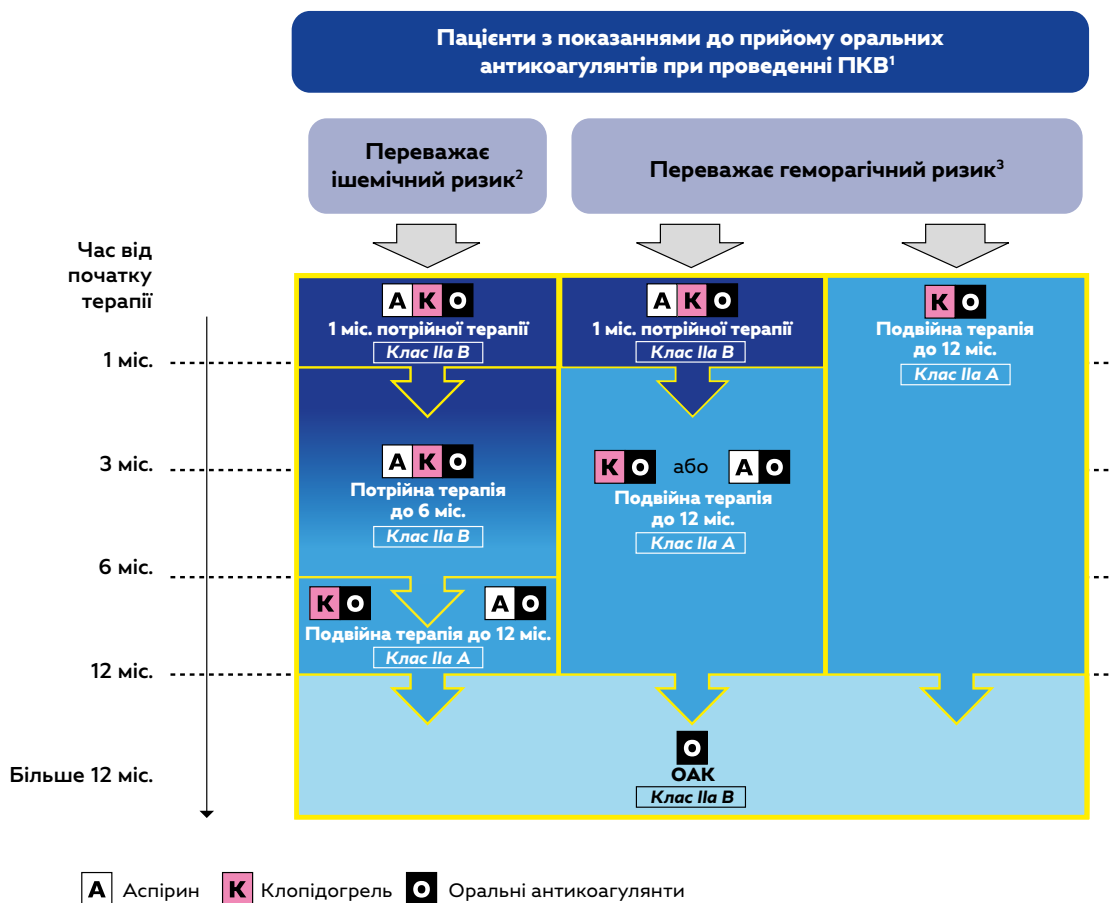
У дослідженні WOEST (Якою має бути оптимальна антитромбоцитарна і антикоагулянтна терапія після коронарного стентування у пацієнтів, які отримують оральні антикоагулянти) оцінювалася стратегія припинення прийому аспірину після ПКВ при збереженні прийому клопідогрелю. 573 пацієнти (серед яких 69% мали ФП) були розділені на дві групи: одній була призначена подвійна терапія ОАК + клопідогрель 75 мг на добу, а другій — потрійна терапія ОАК + клопідогрель + аспірин 80 мг на добу [193]. Лікування тривало 1 місяць після імплантації СБЛП та 1 рік після імплантації СЛП (65% пацієнтів). ПКВ було виконано на фоні терапії АВК половині пацієнтів. Частота досягнення первинної кінцевої точки (будь-яка кровотеча за шкалою ТІМІ) протягом першого року спостереження суттєво зменшилася в групі подвійної терапії (19,5% проти 44,9%; HR: 0,36; 95% ДІ: 0,26-0,50; $P < 0,001$), в той час як суттєвої різниці щодо розвитку великих кровотеч не спостерігалось. Кількість випадків ІМ, інсульту, повторної реваскуляризації та тромбозу стента істотно не відрізнялася, але показник загальної смертності був нижчий у групі подвійної терапії (2,5% проти 6,4%; $P = 0,027$) протягом 1 року.

Нещодавно в дослідженні PIONEER AF-PCI 2124 пацієнти з неклапанною ФП, яким було проведено ПКВ з імплантацією коронарних стентів, було рандомізовано у групи в співвідношенні 1:1:1. Перша група — низька доза ривароксабану (15 мг один раз на добу) + інгібітор P2Y₁₂-рецепторів (і відсутність АСК) протягом 12 місяців; друга група — дуже низькі дози ривароксабану (2,5 мг два рази на добу) + курс ПАТТ на 1, 6 або 12 місяців; третя група — стандартна терапія підбіраною дозою АВК + курс ПАТТ на 1, 6 або 12 місяців [191]. Первинна кінцева точка безпеки (клінічно значущі кровотечі за шкалою ТІМІ) реєструвалася рідше в двох групах, які отримували ривароксабан, ніж у групі, яка отримувала стандартну терапію (16,8% серед пацієнтів, які отримували ривароксабан 15 мг, 18% серед пацієнтів, які отримували ривароксабан 2,5 мг, і 26,7% серед пацієнтів з потрійною терапією (HR: 0,59; 95% ДІ: 0,47-0,76; $P < 0,001$ та HR: 0,63; 95% ДІ: 0,50-0,80; $P < 0,001$ відповідно)). Варто зауважити, що до 49% пацієнтів в обох групах ПАТТ продовжували потрійну терапію протягом 12 місяців і в усіх групах не спостерігалось ніякої різниці у частоті великих кровотеч та проведення переливання крові. Більше того, було рекомендовано підтримувати значення МНВ у діапазоні від 2 до 3 замість 2-2,5, що могло супроводжуватися збільшенням ризику кровотеч у контрольній групі. Рівень смертності від усіх причин, показники серцево-судинної смертності, частота ІМ або інсульту були однакові в трьох групах [194]. Проте в рамках даного дослідження, як і в дослідженні WOEST, не проводилося оцінювання значущих відмінностей у частоті ішемічних подій, таких як тромбоз стента або інсульт. Тому зберігається невизначеність порівняльної ефективності трьох досліджуваних антитромботичних режимів у пацієнтів із високим ризиком інсульту та/або тромбозу стента. Крім того, не уточнюються процедурні особливості проведених ПКВ, а пацієнти з перенесеним інсультом були виключені з дослідження. У результаті баланс ішемічних і геморагічних ризиків відносно короткої (6 міс. і менше) потрійної терапії (можливість призначення НОАК замість АВК) порівняно з подвійною терапією клопідогрель + ОАК залишається невідомим і вимагає індивідуального підходу для кожного конкретного пацієнта.

Подвійна терапія із призначенням клопідогрелю і ОАК після ПКВ залишається привабливою альтернативою потрійній терапії, враховуючи, що пацієнти, які приймають ОАК, мають високий ризик розвитку кровотеч, але необхідні додаткові дані, особливо щодо ефективності у пацієнтів із високим ризиком ішемічного інсульту та/або повторного ГКС. Стратегія припинення прийому клопідогрелю при продовженні прийому аспірину також оцінюва-

лася в дослідженні ISAR-TRIPLE (Режими антитромбоцитарної терапії при коронарному стентуванні: порівняння 6-тижневого і 6-місячного режимів терапії клопідогрелем на фоні прийому аспірину і оральних антикоагулянтів у пацієнтів після імплантації стента з лікарським покриттям), де 614 пацієнтів (третина з ГКС), що перенесли стентування і потребують прийому ОАК, були рандомізовані в групи, які на додаток до аспірину і АВК отримували терапію клопідогрелем або протягом 6 тижнів, або протягом 6 місяців [195]. Частота досягнення первинної кінцевої точки, що включала смерть, ІМ, тромбоз стента, ішемічний інсульт або великі кровотечі за шкалою TIMI через 9 місяців спостереження, не відрізнялася в групах 6-тижневої і 6-місячної потрібної терапії (9,8% проти 8,8%; HR: 1,14; 95% ДІ: 0,68-1,91; P=0,63); така ж залежність зберігалася для комбінованої кінцевої точки, що включала смерть, ІМ, тромбоз стента та ішемічний інсульт (4,0% проти 4,3%; HR: 0,93; 95% ДІ: 0,43-2,05; P=0,87). Більше того, не зафіксовано відмінностей у частоті розвитку великих кровотеч за шкалою TIMI (5,3% проти 4,0%; HR: 1,35; 95% ДІ: 0,64-2,84; P=0,44).

У всіх трьох дослідженнях приблизно третина пацієнтів перенесла ГКС. Не було підтверджено кореляцію між тривалістю потрібної терапії та клінічними проявами (наявність або відсутність ГКС), що може свідчити про реальну відсутність підвищеного ризику розвитку коронарних ішемічних ускладнень у цих пацієнтів або недостатню можливість для виявлення клінічно значущих відмінностей у настанні коронарних ішемічних подій на більш коротких термінах ПАТТ (1 місяць [195] або негайне припинення прийому аспірину після ПКВ) [191, 193]. Частота розвитку кровотеч досягала максимуму в перші 30 днів від початку потрібної терапії і була в два рази вищою за частоту гострих коронарних подій, включаючи повторний ІМ і тромбоз стента. Ці спостереження співпадають з даними загальнонаціонального датського реєстру всіх пацієнтів із ФП та ІМ, згідно з яким ризик розвитку кровотеч протягом 90 днів при потрібній терапії був вищий, ніж при терапії ОАК у поєднанні з одним антиагрегантним препаратом (HR: 1,47, 95% ДІ 1,04-2,08), схожа тенденція спостерігалась при аналізі річних результатів (HR: 1,36, 95% ДІ 0,95-1,95) без відмінностей у розвитку ішемічних ускладнень (HR: 1,15, 95% ДІ 0,95-1,40) [196]. Той же реєстр дозволяє зробити висновок, що прийом варфарину в поєднанні з клопідогрелем приводить до незначного зниження частоти розвитку великих кровотеч (HR: 0,78; 95% ДІ: 0,55-1,12) порівняно з потрібною терапією, а також до незначного зниження частоти ІМ та коронарної смерті (HR: 0,69; 95% ДІ: 0,55-1,12) [197]. З цих причин тривалість потрібної терапії повинна бути мінімізована і визначатися на підставі оцінки ризику ішемічних і геморагічних ускладнень (рис. 7, табл. 5 і 6).



Мал. 7. Алгоритм призначення подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) пацієнтам з показаннями до прийому ОАК при перкутанному коронарному втручанні (ПКВ).

Колір відповідає кількості антитромботичних препаратів у складі комбінованої терапії. Потрійна терапія означає ПАТТ плюс оральний антикоагулянт (ОАК). Подвійна терапія означає лікування одним антиагрегантом (аспірин або клопідогрель) плюс ОАК.

ГКС — гострий коронарний синдром; ПКВ — перкутанне коронарне втручання.

АВС — Вік, біомаркери, клінічний анамнез.

¹ Призначення аспірину і клопідогрелю в періопераційному періоді при проведенні ПКВ рекомендується незалежно від стратегії лікування.

² Високий ішемічний ризик обумовлений як гострими клінічними проявами, так і анатомічними/процедурними особливостями, які можуть збільшити ризик інфаркту міокарда.

³ Ризик кровотечі можна оцінити за шкалою HAS-BLED або ABC.

Тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з показаннями до прийому оральних антикоагулянтів

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
При проведенні коронарного стентування рекомендовано призначення аспірину і клопідогрелю в періопераційному періоді.	I	C
При проведенні коронарного стентування слід розглянути призначення потрійної терапії, яка включає прийом аспірину, клопідогрелю і ОАК впродовж 1 місяця, незалежно від типу імплантованих стентів [195].	IIa	B
Пацієнтам, у яких ризик розвитку ішемічних ускладнень перевищує ризик розвитку кровотеч через ГКС або наявність інших анатомічних/процедурних факторів, слід розглянути призначення потрійної терапії, яка включає прийом аспірину, клопідогрелю і ОАК впродовж більше 1 місяця [195].	IIa	B
Подвійну терапію із застосуванням клопідогрелю 75 мг на добу в поєднанні з ОАК слід розглядати як альтернативу потрійній 1-місячній антитромботичній терапії у пацієнтів, які мають високий ризик розвитку геморагічних ускладнень, що перевищує ризик розвитку ішемічних ускладнень [191, 193].	IIa	A
Пацієнтам, що приймають ОАК, слід розглянути відміну антиагрегантів через 12 місяців від початку терапії [198].	IIa	B
Пацієнтам, які приймають АВК в комбінації з аспірином та/або клопідогрелем, слід ретельно корегувати дозу АВК, щоб підтримувати цільове МНВ біля нижньої межі діапазону рекомендованих цільових значень з максимально високим відсотком часу перебування показника в терапевтичному діапазоні (>65-70%) [193, 195].	IIa	B
У разі застосування НОАК в комбінації з аспірином та/або клопідогрелем слід призначати максимально низьку дозу, що має доведену ефективність щодо запобігання розвитку інсульту за результатами досліджень пацієнтів із ФП. ^c	IIa	C
У разі застосування ривароксабану в комбінації з аспірином та/або клопідогрелем може бути призначена доза ривароксабану 15 мг один раз на добу замість 20 мг один раз на добу [191].	IIb	B
Тикагрелор і прасугрель не рекомендовані як компоненти потрійної антитромботичної терапії в поєднанні з аспірином і ОАК.	III	C

ГКС — гострий коронарний синдром, АВК — антагоністи вітаміну К, CrCl — кліренс креатиніну, МНВ — міжнародне нормалізоване відношення, НОАК — нові оральні антикоагулянти, ОАК — оральні антикоагулянти, ФП — фібриляція передсердь
^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Апіксабан 5 мг два рази на добу або апіксабан 2,5 мг два рази на добу призначається за наявності щонайменше двох таких факторів: вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг, рівень креатиніну в сироватці $\geq 1,5$ мг/дл (133 ммоль/л); дабігатран 110 мг два рази на добу, едоксабан 60 мг один раз на добу або едоксабан 30 мг один раз на добу призначається за наявності одного з таких факторів: кліренс креатиніну (CrCl) 30-50 мл/хв, маса тіла ≤ 60 кг, супутнє застосування верапамілу, хінідину або дронедазону; ривароксабан 20 мг один раз на добу або ривароксабан 15 мг один раз на добу призначається при CrCl 30-49 мл/хв.

Таблиця 5. Критерії високого ризику повторення ішемічних подій, пов'язані із стентуванням

Попередній тромбоз стента на фоні адекватної антиагрегантної терапії
Стентування єдиної прохідної коронарної артерії
Дифузне багатосудинне ураження, особливо у пацієнтів із діабетом
Хронічна хвороба нирок (наприклад, зниження кліренсу креатиніну до <60 мл/хв)
Як мінімум три імплантованих стенти
Як мінімум три проліковані ділянки ураження
Біфуркаційне стентування з використанням двох стентів
Загальна довжина стента >60 мм
Лікування хронічної повної оклюзії

Таблиця 6. Фактори, наявність яких асоціюється з неуспішним для пацієнта прогнозом при призначенні комбінації перорального антикоагулянта і антиагрегантної терапії

Коротка очікувана тривалість життя
Активне злякисне новоутворення
Очікувана недостатня прихильність до терапії
Психічні порушення
Термінальна стадія ниркової недостатності
Похилий вік
Велика кровотеча або геморагічний інсульт в анамнезі
Хронічне зловживання алкоголем
Анемія
Клінічно значуща кровотеча на фоні подвійної антитромботичної терапії

7.3. Припинення прийому всіх антиагрегантів

Даних про те, коли пацієнти, яким проведено стентування і які потребують постійного прийому ОАК, мають припинити прийом будь-яких антиагрегантних препаратів, недостатньо. У стабільних пацієнтів, без повторних ішемічних подій, прийом будь-якого антиагрегантного препарату слід припинити через 1 рік після стентування, спираючись на результати досліджень, які демонструють, що в період після ГКС монотерапія ОАК перевершує аспірин за ефективністю, а комбінація ОАК + АСК така ж за ефективністю, але підвищує ризик кровотечі [198]. Подвійна терапія ОАК + один антиагрегантний препарат (аспірин або клопідогрель) може бути продовжена на термін більше 1 року у пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку коронарних ускладнень (табл. 5) [34], а також за наявності механічних клапанних протезів і супутніх атеросклеротичних захворювань.

7.4. Види антикоагулянтів

Існує єдине рандомізоване дослідження — PIONEER AF-PCI, що порівнює стратегії призначення АВК і НОАК пацієнтам із ФП при проведенні ПКВ на фоні ГКС або при стабільному перебігу ІХС (наприклад, пацієнти з показаннями для призначення ПАТТ) [191]. Однак у даному дослідженні оцінювалися дві несхвалені схеми терапії ривароксабаном пацієнтів із ФП, а низька (15 мг один раз на добу) або дуже низька (2,5 мг два рази на добу) дози ривароксабану в комбінації з одним інгібітором P2Y₁₂-рецепторів або ПАТТ порівнювалася з прийомом АВК + ПАТТ відповідно. У даному дослідженні недостатньо оцінювалися ішемічні кінцеві точки, тому не можна зробити висновок про переваги або обмеження кожного ОАК порівняно з іншими. Проте було зафіксовано збільшення кількості інсультів у групі 2,5 мг ривароксабану + 6-місячна ПАТТ порівняно з групою, що приймала АВК + 6-місячна ПАТТ (6 подій проти 0 подій; P=0,02).

При оцінці результатів III фази чотирьох клінічних досліджень щодо призначення НОАК пацієнтам із ФП (NOAC AF) не було виявлено взаємозв'язку між ефективністю лікування і кінцевими точками залежно від попереднього коронарного статусу пацієнтів (наявність або відсутність ГКС), і цілком ймовірно, що для пацієнтів з ІХС та ФП перевага НОАК перед АВК зберігається [199-202]. Принаймні, такі дані отримані для пацієнтів, які приймали антиагрегантну терапію. Відсутні переконливі дані, що свідчать на користь певного НОАК. Дабігатран є єдиним НОАК, який був протестований у III фазі дослідження з використанням зниженої добової дози (110 мг два рази на добу), яка показала ефективність не нижчу за варфарин [199]. Низькі дози інших НОАК (апіксабан 2,5 мг два рази на добу та едоксабан 30 мг один раз на добу) можуть сприяти зниженню ризику розвитку кровотеч, однак ці дози були перевірені тільки в підгрупі пацієнтів III фази досліджень із застосуванням заздалегідь визначених алгоритмів дозування. Їхня користь у профілактиці інсульту у пацієнтів з нормальною функцією нирок не визначена. Три поточних широкомасштабних дослідження оцінюють результати прийому комбінації НОАК або АВК + антиагрегантна терапія пацієнтами з ФП, які перенесли стентування (NCT 02164864, NCT 02415400 і NCT 02866175). Оцінюються різні режими дозування НОАК, різні типи інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів і різна тривалість прийому препаратів.

7.5. Види стентів

Питання переваги СЛП нового покоління перед СБЛП для пацієнтів, які потребують тривалої антикоагулянтної терапії, більше не дискутується. По-перше, дані дослідження DAPT демонструють однаковий вплив пролонгованої ПАТТ незалежно від типу стента (СБЛП або СЛП) [128]; крім того, ризик розвитку побічних ефектів серед пацієнтів, які припинили ПАТТ, і пацієнтами, які перенесли некардіохірургічну операцію, не вказують на відмінності між СБЛП і СЛП [17, 129, 203]. По-друге, два рандомізовані дослідження продемонстрували перевагу СЛП нової генерації над СБЛП у пацієнтів із високим ризиком розвитку кровотеч, яким не може бути призначена довготривала ПАТТ [130, 204], наприклад, пацієнти, які потребують постійного прийому ОАК (розділ 2.2).

В цілому, обидва дослідження рекомендують обирати СЛП другого покоління для пацієнтів із високим ризиком кровотеч.

8. Планові некардіальні хірургічні операції у пацієнтів, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію

За наявними даними, від 5 до 25% пацієнтів з коронарними стентами можуть потребувати проведення тих чи інших некардіальних хірургічних операцій протягом перших 5 років після імплантації стентів [205]. Тактика ведення пацієнтів, що отримують ПАТТ, перед проведенням хірургічних маніпуляцій має визначатися з урахуванням: (1) ризику розвитку тромбозу стента (особливо якщо необхідно переривати ПАТТ); (2) наслідків відстрочки хірургічної процедури; і (3) підвищеного інтраопераційного і перипроцедурального ризиків розвитку кровотечі та можливих наслідків такої кровотечі у разі продовження ПАТТ [206-208]. З огляду на складність прийняття рішення, потрібен мультидисциплінарний підхід — залучення інтервенційних кардіологів, кардіологів, анестезіологів, гематологів і хірургів для визначення ризику розвитку геморагічних ускладнень і тромбозів у пацієнта, щоб обрати оптимальну стратегію ведення таких пацієнтів. Хірургічні втручання можна розділити на три групи: група низького ризику, середнього ризику і високого ризику, відповідно до передбачуваної частоти розвитку кардіологічних ускладнень — серцевої смерті або ІМ протягом 30 днів, що становить: <1%, 1-5% і $\geq 5\%$ відповідно [205, 209]. Практична класифікація ризику розвитку кровотеч, пов'язаного з кожним типом некардіохірургічних операцій, була нещодавно запропонована групою Stent After Surgery [210].

При проведенні хірургічних процедур, асоційованих з низьким ризиком розвитку кровотеч, слід докласти всіх зусиль, щоб не переривати ПАТТ у периопераційний період. При виконанні хірургічних процедур, пов'язаних із помірним ризиком розвитку кровотеч, пацієнтам слід продовжити прийом аспірину, тоді як терапію інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів слід припинити, як тільки це буде можливо. Складніше прийняти рішення щодо пацієнтів на ПАТТ, які мають показання до проведення некардіохірургічних операцій, пов'язаних із високим ризиком розвитку кровотечі, включаючи реконструктивні операції на судинах, великі порожнинні операції, нейрохірургічні та трансбронхіальні операції [211-213]. У цих випадках особливу увагу слід приділяти своєчасному припиненню терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів, щоб мінімізувати час після припинення терапії до хірургічного втручання.

Припинення антитромбоцитарної терапії перед проведенням некардіохірургічних операцій. Щоб знизити ризик кровотечі та потреби в переливанні компонентів крові, рекомендовано відкласти проведення планових некардіологічних операцій до завершення повного курсу ПАТТ. У більшості клінічних ситуацій перевага від прийому аспірину переважає ризик геморагічних ускладнень, і тому його прийом слід продовжувати [214, 215]. Можливими винятками з цих рекомендацій можуть бути внутрішньочерепні процедури, трансуретральна простатектомія, внутрішньоочні процедури і операції, пов'язані з надзвичайно високим ризиком розвитку кровотечі [157].

Повідомлялося про більш високий ризик розвитку ішемічних подій у разі некардіохірургічних операцій після імплантації СЛП першого покоління [203], також зростала ймовірність великих небажаних кардіоваскулярних подій (MACE) у перші тижні після проведення некардіохірургічних операцій у пацієнтів з імплантованими стентами [203, 216, 217]. Крім того, саме хірургічне втручання, незалежно від термінів скасування ПАТТ, пов'язане із запальними і протромботичними ускладненнями, збільшуючи тим самим ризик коронарного тромбозу стентованого сегмента судин та всього коронарного судинного русла [218, 219]. Тому для пацієнтів, яким необхідно проводити некардіологічні

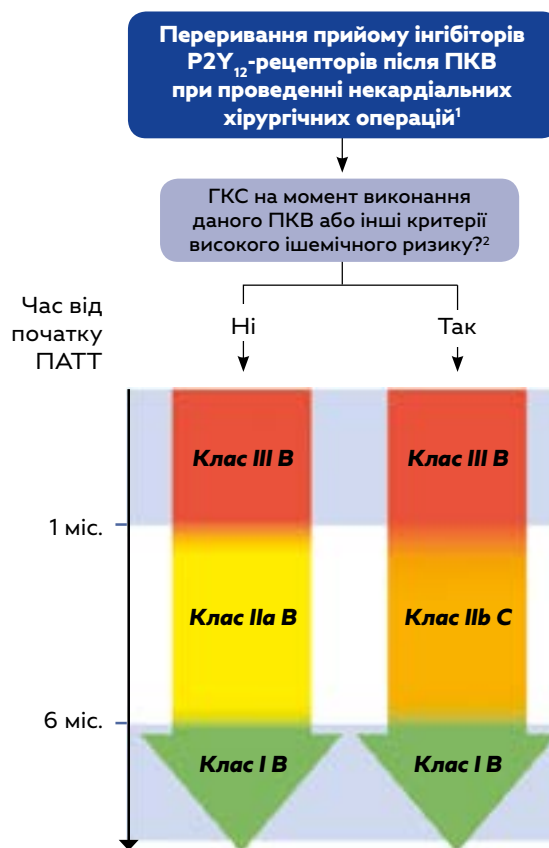
операції після недавнього ГКС або імплантації стента, потенційна користь від раннього оперування специфічних патологій (наприклад, злюксісних пухлин або усунення судинної аневризми) повинна оцінюватися з урахуванням ризику розвитку небажаних серцево-судинних подій, а стратегія лікування повинна обговорюватись за участі мультидисциплінарної команди фахівців.

Попередні рекомендації щодо тривалості ПАТТ [220, 221] і термінів проведення некардіологічних операцій [207, 222] у пацієнтів з імплантованими СЛП, базуються на спостереженнях, що включали дані СЛП першого покоління. Порівняно із СЛП першого покоління, сучасні СЛП нової генерації асоціюються з низьким ризиком розвитку тромбозу стента і потребують меншої мінімальної тривалості ПАТТ [100, 103, 104, 223-225]. Крім того, у реєстрі PARIS рішення про переривання ПАТТ, яке ґрунтувалося на клінічному стані пацієнтів, що потребували некардіохірургічних операцій у будь-який період після ПКВ, не збільшило частоту серйозних несприятливих серцево-судинних подій (MACE) [17].

За відсутності контрольної групи пацієнтів із хірургічними втручаннями складно визначити чіткі терміни після ГКС або стентування коронарних артерій, коли для пацієнтів, яких необхідно прооперувати, немає додаткового ризику або існує прийнятний низький ризик. Таким чином, майже всі реєстри намагалися ідентифікувати важливі орієнтири, аналізуючи період дії хірургічного ішемічного ризику в динаміці, щоб визначити, коли після ГКС або процедури імплантації стента він падає і залишається стабільним [17]. Так, у ряді реєстрів повідомляється, що ризик, асоційований із хірургічними операціями, у пацієнтів з імплантованими СЛП при ПКВ, досягає стабільного рівня через 3-6 місяців [17, 214, 215]. Однак, за відсутності контрольної групи з хірургічними втручаннями, ці дані потенційно залежать від типу і терміновості хірургічних процедур. Щоб подолати ці обмеження, нещодавно було повідомлено про створення двох великих відповідних груп пацієнтів, які потребували хірургічного втручання. За допомогою датських популяційних реєстрів і персоналізованих баз даних вдалося ідентифікувати 4303 пацієнти після ПКВ з імплантацією СЛП, яким було виконано хірургічну операцію протягом 12 наступних місяців. Дані цих пацієнтів були зіставлені з контрольною групою пацієнтів без діагнозу стабільна ІХС, але яким були виконані такі ж хірургічні процедури (n=20232) [226]. Подібна оцінка порівняльного ризику, асоційованого з проведенням некардіохірургічних операцій пацієнтам після імплантації СЛП порівняно з групою пацієнтів без стабільної ІХС, виявила збільшення сумарного ризику ІМ і кардіологічної смерті у пацієнтів після ПКВ з імплантацією СЛП, що було пов'язане з більш високою частотою розвитку ІМ, проте рівень летальності був однаковим [226]. Але ці відмінності дуже залежали від термінів проведення хірургічної операції та обмежувалися першим місяцем після ПКВ з імплантацією СЛП [226]. Ці дані демонструють доцільність відтермінування хірургічних операцій щонайменше на 1 місяць після ПКВ з імплантацією СЛП, якщо це можливо. Дані пацієнтів із коронарними стентами, імплантованими в лікарні Veterans' Administration (VA) Hospital з 2000 по 2010 рік, також недавно були порівняні з даними VA Surgical Quality Improvement Program для ідентифікації некардіохірургічних операцій протягом 24 місяців після встановлення стента [227]. Хірургічні характеристики і ризик кардіологічних ускладнень кожного пацієнта з імплантованим стентом порівнювалися з даними двох прооперованих пацієнтів без попереднього стентування. Ці дві групи мали однаковий ризик розвитку кардіологічних ускладнень під час дворічного спостереження. Однак пацієнти з імплантованими стентами мали більш високий ризик кардіологічних ускладнень у 30-денний післяопераційний період [227]. Зростання ризику не залежало від типу стента [227]. Слід зазначити, що в обох

дослідженнях приблизно 50% пацієнтів перенесли стентування на фоні ГКС, проте у цій популяції високого ризику, порівняно з пацієнтами зі стабільною ІХС, ніякого додаткового ризику не спостерігалось.

Отже, ПАТТ тривалістю як мінімум 1 місяць слід призначати незалежно від типу імплантованого стента (СБЛП або СЛП нового покоління) у випадках, коли хірургічне втручання не може бути відкладено на більш тривалий період; проте такі хірургічні процедури повинні виконуватися в лікарнях, де катетеризаційна лабораторія працює цілодобово, щоб негайно надати допомогу пацієнтові у разі периопераційних тромботичних явищ (мал. 8). У пацієнтів із високим ішемічним ризиком, спричиненим наявністю ГКС або перенесеною складною процедурою коронарної реваскуляції, відтермінування хірургічної операції на період до 6 місяців може бути виправдане в цілях додаткового захисту і мінімізації ризику периопераційного ІМ, а також виходячи з наявних ретроспективних даних різних реєстрів, якщо ризики відстрочки операції є прийнятними.



Мал. 8. Терміни проведення планових некардіальних хірургічних операцій у пацієнтів, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ) після перкутанного коронарного втручання (ПКВ).

Кольором позначено клас рекомендацій ЄТК (зелений — клас I; жовтий — IIa; помаранчевий — клас IIb).

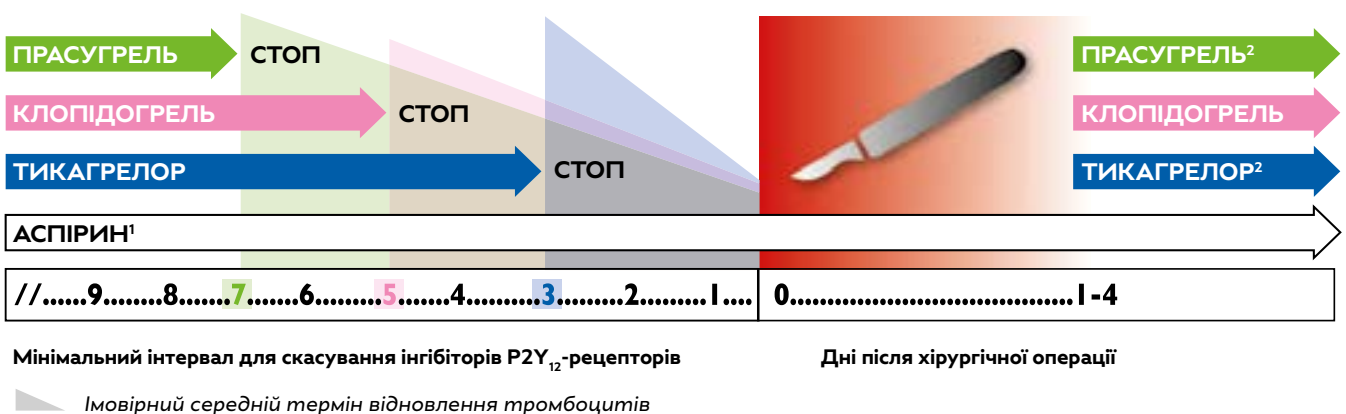
ГКС — гострий коронарний синдром.

¹ Якщо на момент проведення серйозної хірургічної операції пройшло менше 6 місяців після ПКВ, у лікарні має бути цілодобово працююча катетеризаційна лабораторія.

² Критерії високого ризику розвитку ішемічних подій подано у *табл. 5*.

Раніше пацієнтам, що потребують хірургічної операції, рекомендувалося призупинити прийом клопідогрелю і тикагрелору за 5 днів, а прасугрелю за 7 днів до оперативного втручання, якщо немає високого ризику тромбозу [228]. Однак з'явилися нові докази, які детально обговорювалися в розділі 5, що ставлять під сумнів необхідність такого тривалого періоду припинення прийому тикагрелору для безпечного проведення хірургічного втручання (мал. 9) [152, 153].

Хоча дані стосуються пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання, доцільно поширити ці результати і на пацієнтів, яким виконуються некардіохірургічні операції, з огляду на однаковий час закінчення дії препаратів і переважно нижчий ризик кровотеч при некардіохірургічних операціях, порівняно з кардіохірургічними (мал. 9). У випадках, коли наслідки навіть незначної кровотечі неприйнятні (наприклад, операція на хребті чи інші нейрохірургічні процедури) або ризик кровотечі значно переважає ішемічний ризик (наприклад, хірургічна процедура, пов'язана з середнім або великим ризиком кровотечі, проводиться через 6 місяців або більше після імплантації одного стента для стабільної індикації ІХС), прийом інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів може бути перерваний на більш тривалий період часу для гарантування відсутності залишкового інгібування тромбоцитів під час запланованої операції. Для пацієнтів із дуже високим ризиком розвитку тромбозу стента може бути запропонована перехідна терапія внутрішньовенними оборотними інгібіторами глікопротеїну, такими як ептифібатид або тирофібан [229]. Кангрелор, внутрішньовенний оборотний інгібітор P2Y₁₂, забезпечує ефективне інгібування тромбоцитів [230] і є привабливою альтернативою інгібіторам глікопротеїну ІІb/ІІІa [231], враховуючи доведену роль інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів у профілактиці тромбозу стента та більш швидке закінчення дії цих препаратів порівняно з тирофібаном або ептифібатидом. Супутня парентеральна антикоагулянтна терапія в поєднанні з кангрелором або оборотними інгібіторами глікопротеїну не рекомендована задля мінімізації ризику кровотечі в очікуванні хірургічних процедур.



Мал. 9. Мінімальна перерва і часові рамки відновлення ПАТТ для пацієнтів, яким виконуються планові некардіальні хірургічні втручання.

¹Рішення припинити прийом аспірину під час хірургічного втручання має прийматися індивідуально з урахуванням ризику кровотечі при операції.

²Для пацієнтів, які не отримують ОАК.

Повнення терапії після операції. Якщо терапію інгібітором P2Y₁₂-рецепторів було припинено, її слід відновити максимально швидко (протягом 48 годин), з огляду на велику небезпеку розвитку тромбозів, пов'язану з відсутністю пригнічення тромбоцитів в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, які нещодавно перенесли стентування та/або ГКС (мал. 9) [232, 233].

Терміни відновлення прийому інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів після хірургічної операції мають бути встановлені в передопераційний період за участі мультидисциплінарної команди фахівців і відображені в медичній карті пацієнта.

Подвійна антитромбоцитарна терапія у пацієнтів, яким виконуються планові некардіальні хірургічні втручання

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Рекомендовано продовжувати терапію аспірином в періопераційний період, якщо це дозволяє рівень ризику кровотеч, а також відновити рекомендовану антитромбоцитарну терапію якомога швидше після операції [232-236].	I	B
Після коронарного стентування проведення планової некардіохірургічної операції, що вимагає відміни прийому інгібіторів P2Y ₁₂ -рецепторів, слід розглядати не раніше, ніж через 1 міс., незалежно від типу стента, за умови, що прийом аспірину може бути продовжений протягом періопераційного періоду [227].	IIa	B
Перед плановою операцією прийом інгібіторів P2Y ₁₂ -рецепторів повинен бути припинений щонайменше за 3 дні для тикагрелору, за 5 днів для клопідогрелю і за 7 днів для прасугрелю [152, 153, 160].	IIa	B
Перед плановою операцією тактика ведення пацієнтів із показанням до призначення ПАТТ має бути оцінена мультидисциплінарною командою фахівців.	IIa	C
Пацієнтам з нещодавно перенесеним ІМ або за наявності інших факторів ^c високого ішемічного ризику, яким показана ПАТТ, планове хірургічне втручання може бути відкладене на строк до 6 місяців [17, 214, 215, 234].	IIb	C
Якщо перед операцією необхідно відмінити обидва антитромбоцитарних препарати, можна розглянути перехідну стратегію призначення внутрішньовенних антитромбоцитарних препаратів, особливо якщо хірургічне втручання проводиться в перший місяць після імплантації стента [229, 237-239].	IIb	C
Не рекомендовано переривати ПАТТ у перший місяць терапії пацієнтів, яким виконуються планові некардіохірургічні операції [203].	III	B

ІМ — інфаркт міокарда, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія.

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Критерії високого ризику розвитку ішемічних подій наведено в табл. 5.

9. Гендерні аспекти і особливі групи пацієнтів

9.1. Гендерні особливості

Немає переконливих доказів і тривалих досліджень гендерних відмінностей у показниках ефективності та безпеки доступних на даний момент режимів ПАТТ. Жодне окреме дослідження та об'єднаний аналіз досліджень, у яких порівнювалася ефективність курсів ПАТТ тривалістю до 1 року і більше 1 року, не продемонстрували відмінностей результатів за статевими ознаками [26, 112, 240, 241]. Так, в дослідженні DAPT реєструвалися деякі пограничні значення кількісної взаємодії, що вказували на нижчу ефективність пролонгованої ПАТТ для профілактики тромбозу у жінок, ніж у чоловіків ($P_{\text{int}}=0,04$) [26]. Проте щодо розвитку MACCE ($P=0,46$) та геморагічних ускладнень ($P=0,40$) такі залежності виявлені не були. У дослідженні PEGASUS також не було ознак, які вказують на гетерогенність первинної кінцевої точки дослідження залежно від статі ($P_{\text{int}}=0,84$) [29]. З іншого боку, спостерігалася позитивна кількісна взаємодія ($P_{\text{int}}=0,03$). Це говорить про те, що жінки можуть отримувати відносно більший лікувальний ефект щодо профілактики інсульту при тривалому лікуванні з використанням комбінації аспірину і тикагрелору порівняно з монотерапією аспірином. Однак такі дані не були отримані для таких кінцевих точок, як смерть від серцево-судинних причин, ІМ, а також для кінцевих точок безпеки.

9.2. Цукровий діабет

Пацієнти з ЦД за наявності як стабільної, так і нестабільної форми ІХС, мають гірші прогнози щодо короткострокових і довгострокових ризиків розвитку фатальних і нефатальних ішемічних подій, ймовірно через підвищену гіперактивність тромбоцитів. У дослідженні CURE було продемонстровано, що терапія пацієнтів із ЦД аспірином з додаванням клопідогрелю дає такий самий ефект, як і монотерапія аспірином [40]. Також не отримано доказів кращого лікувального ефекту при аналізі кінцевих точок дослідження TRITON-TIMI 38 у пацієнтів із ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД [20], відсутність відмінностей у результатах терапії також спостерігалася у пацієнтів з або без ЦД у дослідженні PLATO [23]. Отже, немає переконливих доказів того, що ЦД має впливати на прийняття рішень щодо вибору інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів.

Якщо розглядати тривалість ПАТТ, то, за даними дослідження DAPT, спостерігалася дещо менше відносно зниження ризику досягнення кінцевої точки — інфаркту міокарда — у пацієнтів із ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД ($P_{\text{int}}=0,02$) [242]. Проте не було виявлено гетерогенності щодо досягнення всіх інших кінцевих точок ішемії або безпеки у пацієнтів з цукровим діабетом та без нього. Крім того, у дослідженні PEGASUS не спостерігалася ніякої різниці в досягненні первинної кінцевої точки ефективності між пацієнтами з та без ЦД ($P_{\text{int}}=0,99$) [145]. Загалом, останні дані свідчать про те, що цукровий діабет не має бути єдиною визначальною специфічною ознакою пацієнта при виборі типу і тривалості ПАТТ.

9.3. Захворювання артерій нижніх кінцівок

Пацієнти із ЗАНК (захворювання артерій нижніх кінцівок) мають підвищений ризик ішемічних ускладнень і смерті. Поєднання клінічних проявів ЗАНК та ІХС збільшує ішемічний ризик, пов'язаний із клінічними проявами в будь-якому іншому судинному ложі [243]. ПАТТ 3096 пацієнтів із ЗАНК у дослідженні CHARISMA продемонструвала зниження ризику розвитку ІМ і частоти госпіталізацій з приводу ішемічних подій, але це не стосувалось досягнення загальної комбінованої первинної кінцевої точки. Були відсутні відмінності між групами за кількістю розвитку середніх, важких і смертельних кровотеч, але відзначалося збільшення кількості легких кровотеч в групі ПАТТ [244]. У дослідженні PEGASUS нещодавно був проведений аналіз підгрупи, що включає 1143 пацієнти із ЗАНК, і виявлено, що пацієнти з перенесеним ІМ і ЗАНК мали на 60% вищий ризик розвитку MACE, порівняно з пацієнтами без ЗАНК, навіть після врахування відмінностей вихідних характеристик [140]. Цей підвищений ішемічний ризик трансформувался в стійке зниження абсолютного ризику на 5,2% протягом 3 років з тикагрелором 60 мг два рази на добу, порівняно з плацебо. При такому стійкому зниженні ризику ішемії відзначалося значне зниження смертності від серцево-судинних захворювань, а також смертність в цілому. На додаток до зменшення ризику розвитку MACE і смертності, терапія тикагрелором порівняно з плацебо зменшувала ризик розвитку ускладнень у нижніх кінцівках. Зниження гострої ішемії кінцівок (ГІК) також продемонструвала терапія іншими антиагрегантами, такими як ворапаксар, доводячи, що ГІК можна контролювати за допомогою ефективних і тривалих антитромботичних стратегій [245]. У дослідженні Allcomer PRODIGY 246 (12,5%) пацієнтів мали клінічні прояви ЗАНК. Такі пацієнти демонстрували більш високий ризик смерті та настання ішемічних подій (HR: 2,80; 95% ДІ: 2,05-3,83; P<0,001) [246]. Довготривала ПАТТ в порівнянні з короткостроковою ПАТТ супроводжувалася зниженням ризику настання первинної кінцевої точки ефективності у пацієнтів із ЗАНК (16,1% проти 27,3%; HR: 0,54; 95% ДІ: 0,31-0,95; P=0,003), але це не стосувалось пацієнтів без ЗАНК (9,3% проти 7,4%; HR: 1,28; 95% ДІ: 0,92-1,77; P=0,14), з позитивною взаємодією (P=0,01). Ризик підтвердженого або можливого тромбозу стента, а також загальна смертність були значно нижче у пацієнтів із ЗАНК, які отримували пролонговану ПАТТ, ніж у пацієнтів, які отримували короткотривалу ПАТТ.

9.4. Складне перкутанне коронарне втручання

Хоча, на перший погляд, висока складність ПКВ є підставою для пролонгації ПАТТ, фактичні дані щодо оптимальної тривалості ПАТТ залежно від складності процедури, обмежені. У метааналізі даних на рівні пацієнтів, що охоплював шість РКД за участі 9577 пацієнтів, у яких вивчалася тривалість ПАТТ після коронарного стентування, складною ПКВ була визнана ПКВ за наявності імплантації щонайменше трьох стентів, щонайменше трьох уражених ділянок, біфуркації з двома імплантованими стентами, загальної довжини стента >60 мм або складної хронічної оклюзії [247]. Пацієнти, яким було виконано складне ПКВ, мали дворазове збільшення ризику розвитку МАСЕ (5,0% проти 2,5%; $P=0,001$). Довгостроковою ПАТТ була визначена ПАТТ тривалістю ≥ 12 місяців, короткостроковою — ПАТТ тривалістю ≤ 6 місяців. Порівняно з короткостроковою, довгострокова ПАТТ пов'язується зі значним зниженням кількості випадків МАСЕ в групі складного ПКВ (4,0% проти 6,0%; HR: 0,56; 95% ДІ: 0,35-0,89) порівняно з групою, де виконувалось нескладне ПКВ (2,5% проти 2,6%; скоригований HR: 1,01; 95% ДІ: 0,75-1,35; $P_{\text{int}}=0,01$). Величина зниження МАСЕ на фоні довготривалої ПАТТ поступово збільшувалося зі зростанням ступеня складності процедури. Тривалий прийом ПАТТ загалом був пов'язаний з підвищенням ризику великих кровотеч, цей ризик був однаковим в обох групах ($P_{\text{int}}=0,15$).

9.5. Прийняття рішення про призначення подвійної антитромбоцитарної терапії пацієнтам, які перенесли тромбоз стента

Пацієнти з тромбозом стента є складною групою пацієнтів через відсутність рандомізованих клінічних даних, які допомогли б при прийнятті рішень. Викликають занепокоєння обсерваційні дослідження, які вказують на збереження ризику повторного тромбозу стента після першого епізоду. Armstrong, et al. повідомили про комбінований (ретроспективний і проспективний) спостережний каліфорнійський реєстр ангіографічно підтвердженого тромбозу стента в п'яти університетських клініках з 2005 по 2013 рік [248]. Критерієм включення був розвиток підтвердженого тромбозу стента, що мало місце у 221 пацієнта із загальної кількості хворих у зоні ризику. У 104 (47%) пацієнтів був встановлений СЛП першого покоління, у 51 (23%) — СБЛП і у 19 (9%) — СЛП другого покоління, при цьому, що важливо, точний час першого випадку тромбозу стента після індексної процедури для кожного типу стента не вивчався. Після середнього періоду спостереження, що дорівнював 3,3 року, у 29 пацієнтів був зафіксований доведений або можливий рецидив тромбозу стента, а у 19 — ангіографічно підтверджений рецидив тромбозу стента. Сукупний ризик розвитку доведеного або можливого рецидиву тромбозу стента протягом 1 року дорівнював 16%, а протягом 5 років — 24%. Сукупний ризик ангіографічно підтвердженого рецидиву тромбозу стента становив 11% для 1 року і 20% для 5 років. Взяті разом, ці дані підтверджують високий ризик рецидиву тромбозу стента після першого епізоду тромбозу стента. Крім того, аналіз підтверджує, що ризик рецидиву найбільш високий в перші кілька місяців після настання першої події і з часом не зникає. Обидва препарати, як прасугрель, так і тикагрелор, асоціювалися зі значним зниженням частоти підтвердженого і підтвердженого або можливого тромбозу стента порівняно з клопідогрелем [20, 23]. Крім того, обидва дослідження продемонстрували, що кількість повторних подій також значно знижується при терапії тикагрелором або прасугрелем порівняно з клопідогрелем. Отже, застосування клопідогрелю після тромбозу стента не може розглядатися як ефективний варіант терапії. З огляду на довгостроковий ризик рецидиву після першого епізоду тромбозу стента, для цієї особливої групи пацієнтів з високим ризиком обґрунтовано вважається ПАТТ протягом дуже тривалого періоду, якщо вона добре переноситься.

9.6. Пацієнти з геморагічними ускладненнями на фоні ПАТТ

Пацієнти, у яких на фоні ПАТТ виникли геморагічні ускладнення, є досить складною групою, для якої відсутні рекомендації РКД.

Рішення про припинення або продовження ПАТТ в цій ситуації багато в чому залежить від балансу ішемічних ризиків (наприклад, показання для призначення ПАТТ і період часу після останньої процедури імплантації стента, якщо вона проводилася, до моменту розвитку кровотечі) і ризику повторної/довготривалої кровотечі. Алгоритми ведення цієї складної групи пацієнтів представлені на мал. 10, додаткову інформацію з цього питання можна знайти в інших джерелах [249]. Оскільки кровотеча є незалежним предиктором розвитку нових повторних кровотеч [250], у цьому випадку слід переглянути тип, дозу і тривалість ПАТТ.

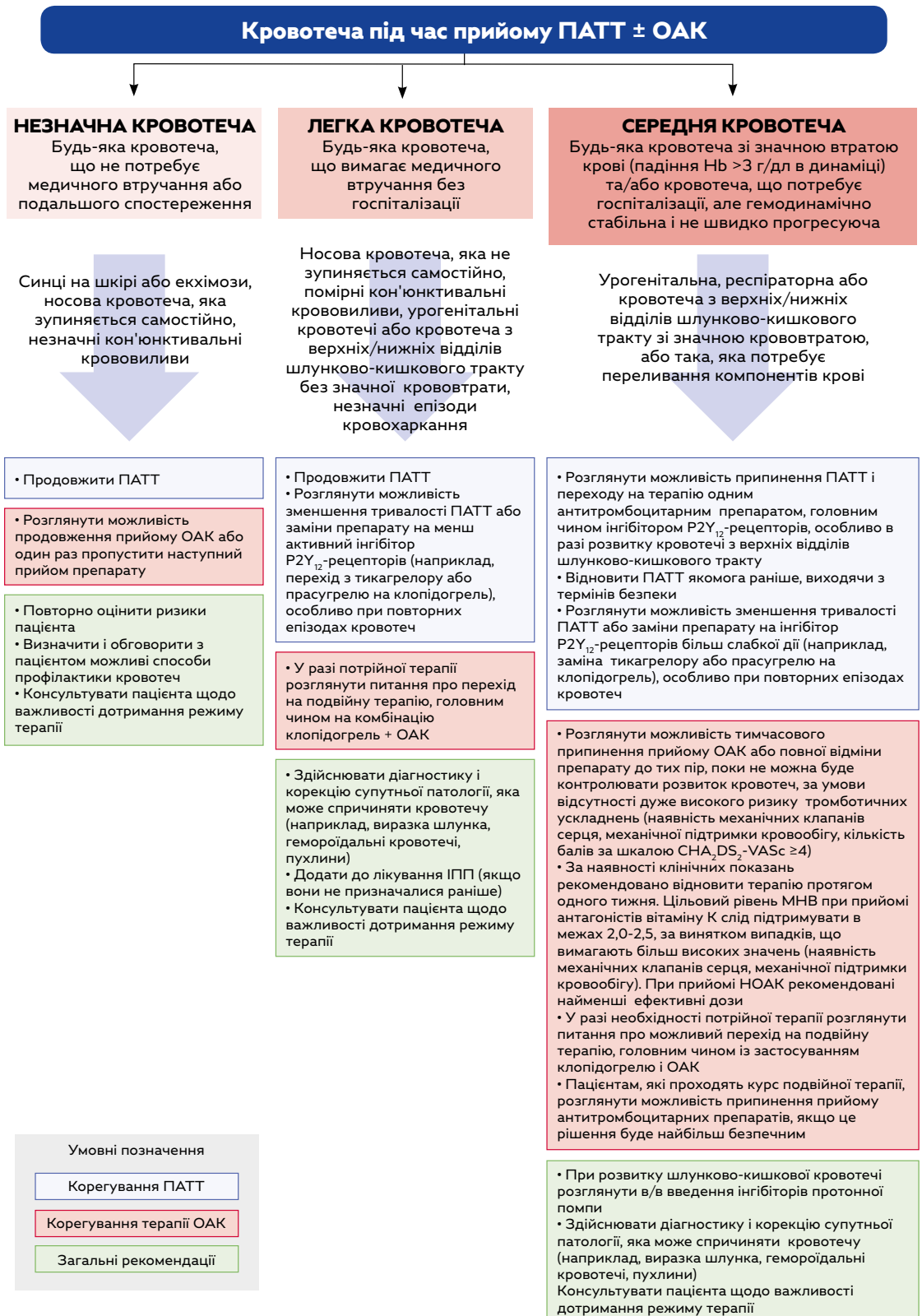
Гендерні аспекти і особливі групи пацієнтів

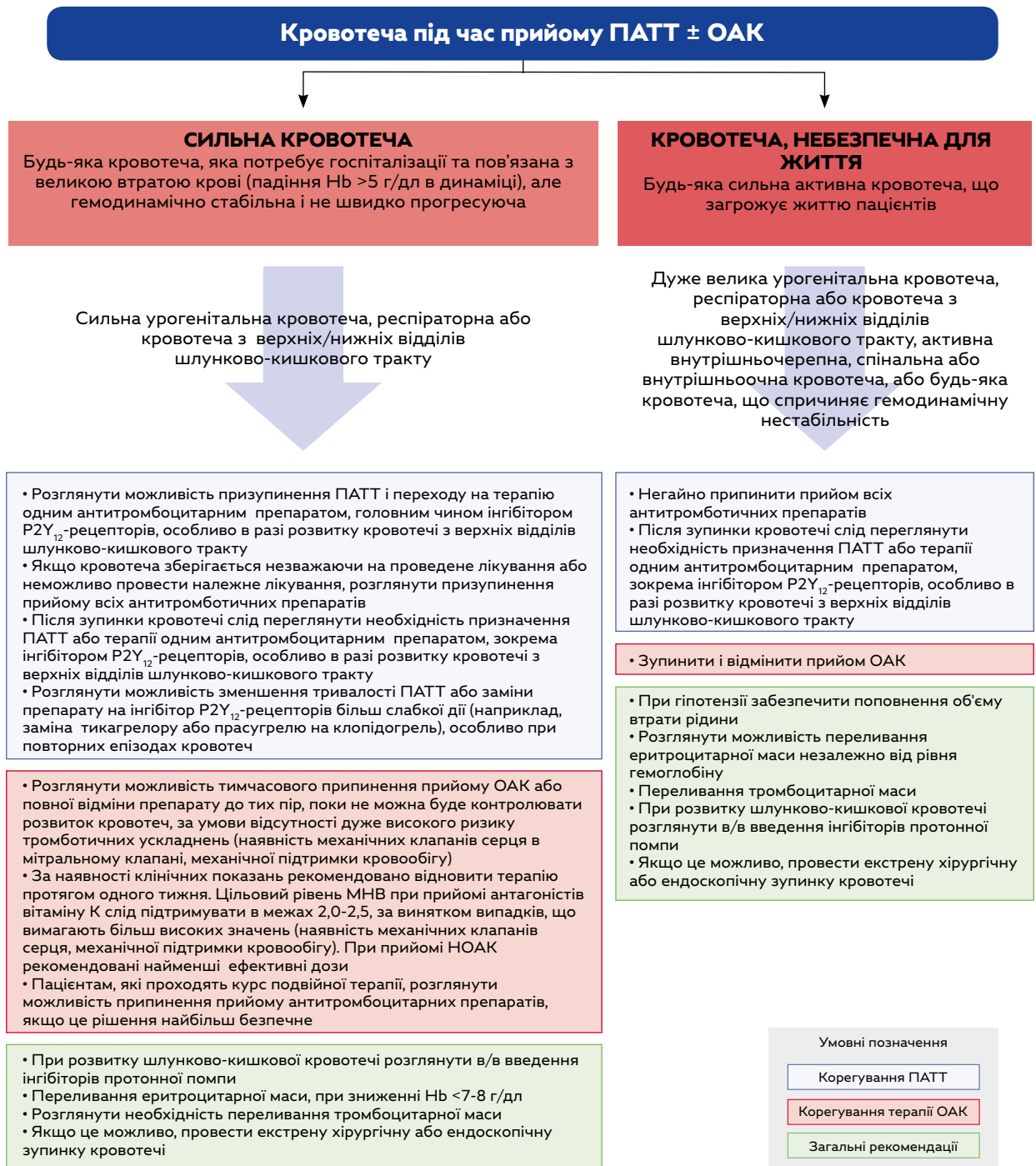
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Для жінок і чоловіків рекомендовані однакові режим і тривалість ПАТТ [26, 240].	I	A
Рекомендовано переглянути режим терапії, дозу і тривалість ПАТТ для пацієнтів з активними геморагічними ускладненнями на фоні цієї терапії.	I	C
Для пацієнтів з цукровим діабетом і без нього рекомендовані однакові режим і тривалість ПАТТ [145, 242].	IIa	B
Збільшення тривалості (>12 місяців ^c) ПАТТ слід розглядати для пацієнтів із тромбозом стентів в анамнезі, особливо у разі неможливості корегувати його причини (наприклад, недостатнє дотримання терапії або проблеми з корегуванням механічних стентів).	IIa	C
Збільшення тривалості (>12 місяців) ПАТТ можна розглядати для пацієнтів з ІХС та супутнім ЗАНК [140, 246].	IIb	B
Збільшення тривалості (>6 місяців) ПАТТ можна розглядати для пацієнтів після складних ПКВ ^d [247].	IIb	B

ІХС — ішемічна хвороба серця; ЗАНК — захворювання артерій нижніх кінцівок; ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія; ПКВ — перкутанне коронарне втручання.

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Продовжувати, скільки можливо.

^d Складною ПКВ була визнана ПКВ за наявності імплантації щонайменше трьох стентів, щонайменше трьох уражених ділянок, біфуркації з двома імплантованими стентами, загальної довжини стента >60 мм або складної хронічної оклюзії [247].





Мал. 10. Практичні рекомендації щодо контролю кровотеч у пацієнтів, які проходять курс подвійної антитромбоцитарної терапії одночасно з терапією оральними антикоагулянтами або без неї.

Заходи з корегування антитромбоцитарної терапії подано у світло-синіх прямокутниках, корегування терапії ОАК — у темно-червоних прямокутниках, загальні рекомендації для безпеки пацієнта — у світло-зелених прямокутниках.

ІПП — інгібітори протонної помпи; МНВ — міжнародне нормалізоване відношення; НОАК — оральні антикоагулянти, не антагоністи вітаміну К; ОАК — оральні антикоагулянти; ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія; в/в — внутрішньовенна ін'єкція; CHA₂DS₂-VASc — серцева недостатність, гіпертензія, вік ≥75 років (2 бали), цукровий діабет, інсульт (2 бали) — судинні захворювання, вік 65-74 роки, статеву приналежність; Hb — гемоглобін.

10. Ключові положення

1. Переваги та ризики ПАТТ.

ПАТТ знижує ризик розвитку всіх видів тромбозу стента, це стосується як випадків гострого тромбозу, так і розвитку тромбозу на пізніх строках. ПАТТ тривалістю більше 1 року після ІМ або ПКВ має перевагу в плані зниження частоти розвитку спонтанного ІМ. Ризик розвитку кровотеч у пацієнтів на фоні ПАТТ прямо пропорційний її тривалості, як протягом першого року, так і після 1 року терапії. Оскільки переваги пролонгованої ПАТТ, особливо стосовно такої кінцевої точки, як смерть, дуже залежать від первинного серцево-судинного анамнезу (перенесений ГКС/ІМ або стабільна ІХС), були розроблені моделі прогнозування ризику кровотечі на фоні ПАТТ. Тому виведенням є індивідуальний підхід, що базується на порівнянні ризиків ішемії та кровотечі.

2. Тактика зниження ризику геморагічних ускладнень.

Слід докладати всіх зусиль для зменшення ризику геморагічних ускладнень на фоні ПАТТ, включаючи вибір судинного доступу, усунення факторів ризику кровотечі, що підлягають модифікації, застосування низьких доз аспірину, низьких доз інгібітора P2Y₁₂-рецепторів у разі необхідності, а також рутинне застосування ІПП.

3. Вибір інгібітора P2Y₁₂-рецепторів.

Клопідогрель вважається базовим препаратом групи інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів для пацієнтів зі стабільною ІХС після ПКВ, за наявності показань до супутньої терапії ОАК, а також для пацієнтів із ГКС, яким протипоказаний прийом тикагрелору або прасугрелю. Тикагрелор або прасугрель за відсутності протипоказань рекомендовані всім пацієнтам із ГКС.

4. Початок прийому інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів.

Початок прийому інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів залежить як від вибору препарату (наприклад, тикагрелор/клопідогрель або прасугрель), так і анамнезу пацієнта (наприклад, стабільна ІХС або ГКС).

5. Пацієнти зі стабільною ІХС після ПКВ.

Незалежно від типу імплантованого металічного стента, тривалість ПАТТ становить 1-6 місяців залежно від ризику розвитку кровотечі. Для пацієнтів, у яких ішемічний ризик превалює над ризиком кровотечі, може бути розглянутий більш тривалий курс ПАТТ.

6. Тип металічного стента і тривалість ПАТТ.

Потреба у короткому курсі ПАТТ більше не має бути підставою для застосування СБЛП замість СЛП нової генерації. Тривалість курсу ПАТТ треба підбирати індивідуально для кожного пацієнта, спираючись на оцінку ішемічного і геморагічного ризиків незалежно від типу стента.

7. Пацієнти зі стабільною ІХС, яким було виконано АКШ.

На даний час недостатньо доказових даних для того, щоб рекомендувати ПАТТ для цієї популяції пацієнтів.

8. Пацієнти з ГКС.

Незалежно від остаточної стратегії реваскуляризації (наприклад, консервативна терапія, ПКВ або АКШ), базова тривалість курсу ПАТТ для цих пацієнтів має становити 12 місяців. 6-місячний курс ПАТТ слід розглянути для пацієнтів із високим ризиком кровотечі, тривалість терапії більше 12 місяців слід розглянути для пацієнтів з ГКС, які переносять ПАТТ без геморагічних ускладнень.

9. Пацієнти, які мають показання до прийому ОАК.

Порівняно з монотерапією ОАК, додаткове призначення ПАТТ призводить до підвищення ризику геморагічних ускладнень щонайменше в 2-3 рази. Такі пацієнти належать до групи пацієнтів із високим ризиком розвитку кровотеч, тому показання до прийому ОАК слід переглянути і продовжувати терапію тільки у разі крайньої необхідності. Потрійна терапія має тривати не більше 6 місяців або має бути скасована після виписки з лікарні, залежно від результатів оцінювання ішемічного (наприклад, складність ПКВ, кількість непролікованих уражених ділянок коронарного русла, технічні аспекти імплантації стента і результати проведеної реваскуляризації) та геморагічного ризиків. Призначення тикагрелору і прасугрелю в цій ситуації не рекомендоване.

10. Пацієнти, яким потрібна планова некардіальна хірургічна операція після коронарного стентування.

Перед плановим хірургічним втручанням оцінювання факторів ризику для пацієнтів із показаннями до ПАТТ має проводити мультидисциплінарна команда фахівців. Планова операція, що вимагає припинення прийому інгібітора P2Y₁₂-рецепторів, має бути проведена не раніше, ніж через 1 місяць, незалежно від типу стента, за умови, що прийом аспірину буде збережений протягом періопераційного періоду. Якщо прийом обох оральних антитромбоцитарних препаратів повинен бути припинений у періопераційний період, може бути призначена перехідна терапія кангрелором, тирофібаном або ептифібатидом, особливо якщо операція буде виконуватися у перший місяць після імплантації стента.

11. Гендерні аспекти і особливі групи пацієнтів.

Вибір препарату і тривалість ПАТТ не залежить від статі та наявності або відсутності у пацієнта цукрового діабету. Пацієнтам з перенесеним тромбозом стента, особливо за відсутності причин, які можна модифікувати, слід призначати тривалу ПАТТ. Призначення пролонгованої ПАТТ також може розглядатися для пацієнтів із ЗАНК або складним ПКВ. Рекомендовано переглянути тип, дозу і тривалість ПАТТ для пацієнтів із можливими геморагічними ускладненнями під час терапії. У разі кровотечі на фоні ПАТТ рішення про скасування обох антитромбоцитарних препаратів, особливо через короткий час після ПКВ, слід приймати тільки у разі, коли кровотеча несе загрозу життю або її причина не була чи не може бути усунута. У цих рідких випадках пацієнта необхідно госпіталізувати в медичний заклад, що має можливості для проведення ПКВ.

11. Керівництво до дії: принципи, що засновані на доказах

Рекомендації, які належать до I або III класу з рівнем доказовості A або B

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Рекомендації з вибору типу інгібітора P2Y₁₂-рецепторів і термінів призначення		
Пацієнтам із ГКС за відсутності протипоказань на додаток до аспірину рекомендований прийом тикагрелору (навантажувальна доза — 180 мг, добова — 90 мг два рази на добу), незалежно від початкової стратегії лікування, включаючи пацієнтів, які раніше отримували клопідогрель (прийом якого слід припинити, коли розпочата терапія тикагрелором), якщо нема протипоказань. ^c	I	B
Пацієнтам із ГКС при проведенні ПКВ на додаток до аспірину рекомендується призначення прасугрелю (навантажувальна доза — 60 мг, добова — 10 мг один раз на добу) у таких випадках: <ul style="list-style-type: none"> • пацієнтам із ГКСбпST, які раніше ніколи не приймали інгібітори P2Y₁₂-рецепторів; • пацієнтам з IMnST, які спочатку лікувалися консервативно, але мають показання до проведення ПКВ; • пацієнтам при проведенні термінової коронарографії за відсутності високого ризику розвитку небезпечних для життя кровотеч або інших протипоказань.^c 	I	B
Попереднє лікування інгібіторами P2Y ₁₂ -рецепторів рекомендується пацієнтам, у яких відома анатомія коронарних артерій і прийнято рішення про проведення ПКВ, а також пацієнтам з IMnST.	I	A
Призначення клопідогрелю (навантажувальна доза — 600 мг, добова — 75 мг один раз на добу) на додаток до аспірину рекомендоване пацієнтам зі стабільною ІХС, яким проведено коронарне стентування, і пацієнтам із ГКС, яким протипоказаний прийом тикагрелору і прасугрелю, включаючи тих, хто переніс внутрішньочерепний крововилив або кому показаний прийом ОАК.	I	A
Призначення клопідогрелю (навантажувальна доза — 300 мг для пацієнтів віком ≤75 років, добова доза — 75 мг один раз на добу) на додаток до аспірину рекомендоване пацієнтам з IMnST, яким був проведений тромболізис.	I	A
Пацієнтам із ГКСбпST і невідомою анатомією коронарних артерій не рекомендоване призначення прасугрелю.	III	B
Профілактика кровотеч на фоні ПАТТ		
При виконанні коронарної ангіографії та ПКВ рекомендований променевий, а не стеговий доступ, який має перевагу, якщо його проводить досвідчений спеціаліст.	I	A
Пацієнтам, які приймають ПАТТ, рекомендована щоденна доза аспірину становить 75-100 мг.	I	A
Рекомендується призначати ІПП в комбінації з ПАТТ. ^d	I	B
Не рекомендоване рутинне визначення функції тромбоцитів з метою корегування антитромбоцитарної терапії до або після планового стентування.	III	A
Перехід з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший		
Пацієнтам з ГКС, які раніше приймали клопідогрель, рекомендований перехід з клопідогрелю на тикагрелор у навантажувальній дозі 180 мг якомога раніше при надходженні у стаціонар, незалежно від термінів і навантажувальної дози клопідогрелю та за відсутності протипоказань до прийому с тикагрелору. ^c	I	B
Тривалість ПАТТ після перкутанного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому		
Пацієнтам із ГКС, яким було виконано коронарне стентування, рекомендована ПАТТ з прийомом інгібіторів P2Y ₁₂ -рецепторів на додаток до аспірину терміном 12 місяців за відсутності протипоказань, таких як підвищений ризик розвитку кровотеч (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥25).	I	A

Продовження →

(продовження)

Тривалість ПАТТ при медикаментозному веденні пацієнтів з гострим коронарним синдромом		
При медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС і призначеною ПАТТ рекомендовано продовжити терапію інгібіторами P2Y ₁₂ -рецепторів (тикагрелором або клопідогрелем) на термін 12 місяців.	I	A
Рекомендоване призначення тикагрелору, а не клопідогрелю, за відсутності високого ризику кровотеч, який переважає потенційну користь від профілактики ішемічних подій.	I	B
Прасургрель не рекомендований при медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС.	III	B
ПАТТ для пацієнтів, що мають показання до планових кардіальних і некардіальних хірургічних операцій		
Рекомендовано продовжити прийом аспірину в периопераційний період, якщо немає ризику кровотечі, і відновити рекомендовану антиагрегантну терапію в найкоротші терміни після операції.	I	B
У пацієнтів, що мають показання до проведення планових некардіохірургічних операцій, не рекомендовано припиняти раніше призначену ПАТТ протягом першого місяця.	III	B
Гендерні особливості		
Для жінок і чоловіків рекомендовані однакові режим і тривалість ПАТТ.	I	A

ГКС — гострий коронарний синдром, ГКСбпST — гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST, ІПП — інгібітори протонної помпи, ІМпST — інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, ІХС — ішемічна хвороба серця, ОАК — оральні антикоагулянти, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія, ПКВ — перкутанне коронарне втручання, ТІА — транзиторна ішемічна атака, PRECISE-DAPT — шкала прогнозування ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів після коронарного стентування і призначення ПАТТ.

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Протипоказання до прийому тикагрелору: попередній внутрішньочерепний крововилив або продовження кровотечі. Протипоказання до прийому прасургрелю: попередній внутрішньочерепний крововилив, анамнез ішемічного інсульту чи транзиторної ішемічної атаки або продовження кровотечі. Прасургрель не рекомендується пацієнтам віком ≥ 75 років та при масі тіла < 60 кг. ^d Докази, що застосування ІПП не підвищує ризик серцево-судинних подій, були отримані для омепразолу на підставі досліджень взаємодії лікарських засобів, при цьому омепразол і езомепразол демонстрували найбільшу схильність до клінічно значущих взаємодій, тоді як у пантопразолу і рабепразолу вона була найменшою.

Що нового в оновлених рекомендаціях ЄТК для ПАТТ?

Зміни в рекомендаціях

До _____ → 2017

Лікування інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів перед планованим ПКВ

Призначення ІПП для зниження ризику ШКТ-кровотечі за розсудом лікаря

Переривання лікування інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів після 1 місяця прийому за наявності показань до планового хірургічного втручання

Переривання прийому тикагрелору за 3 дні до планового хірургічного втручання

Подвійна терапія як альтернатива потрійній терапії в ситуації, коли ризик кровотечі вище ризику ішемічних подій

Переривання антитромбоцитарної терапії у пацієнтів, що приймають ОАК, слід розглядати через 12 місяців

Рутинне визначення функції тромбоцитів для корекції терапії

■ I ■ IIa ■ IIb ■ III

Нові рекомендації 2017

Розвиток активної кровотечі на фоні ПАТТ є поштовхом до перегляду типу і тривалості режиму ПАТТ.

Рішення щодо тривалості ПАТТ може змінюватись, а початкова схема може переглядатись в ході терапії.

Переривання терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів через 6 місяців після стентування у пацієнтів із ГКС, якщо кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥25

ПАТТ тривалістю 6 місяців для пацієнтів зі стабільною ІХС, яким був імплантований балон з лікарським покриттям

Раннє призначення тикагрелору/клопідогрелю при лікуванні пацієнтів з ГКСбпST із застосуванням інвазивного підходу

Тикагрелор в дозі 60 мг двічі на добу кращий за інші оральні інгібітори P2Y₁₂-рецепторів для ПАТТ тривалістю більше 12 місяців після перенесеного ІМ

Нові/переглянуті концепції

Тривалість ПАТТ при імплантації металевих стентів**Перехід з одного інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший****Шкали оцінювання ризику для визначення тривалості ПАТТ**

- Шкала PRECISE DAPT
- Шкала DAPT

Особливі групи пацієнтів

- Визначення складного ПКВ
- Неприятливі фактори для прийому ОАК і АТТ
- Гендерні аспекти і особливі групи пацієнтів

Тривалість ПАТТ без стентування

- Медикаментозна терапія
- АКШ та кардіохірургічні операції

Антикоагулянти на фоні ПАТТ

- Гостра і хронічна ситуація
- Режим дозування

АКШ — аортокоронарне шунтування, АТТ — антитромбоцитарна терапія, ГКС — гострий коронарний синдром, ІМбпST — інфаркт міокарда без підйому сегмента ST, ІХС — ішемічна хвороба серця, ОАК — оральні антикоагулянти, ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія, ПКВ — перкутанне коронарне втручання, PRECISE-DAPT — шкала прогнозування ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів після коронарного стентування і призначення ПАТТ.

12. Веб-додаток і супутні документи з клінічними прикладами

Усі додаткові малюнки, таблиці та клінічні приклади доступні онлайн на сайті Європейського кардіологічного журналу (European Heart Journal), а також за посиланням: <http://www.escardio.org/guidelines>.

13. Додаток

Комітет з клінічних рекомендацій (Committee for Practice Guidelines, CPG): Stephan Windecker (голова) (Швейцарія), Victor Aboyans (Франція), Stefan Agewall (Норвегія), Emanuele Barbato (Італія), Héctor Bueno (Іспанія), Antonio Coca (Іспанія), Jean-Philippe Collet (Франція), Ioan Mircea Coman (Румунія), Veronica Dean (Франція), Victoria Delgado (Нідерланди), Donna Fitzsimons (Великобританія), Oliver Gaemperli (Швейцарія), Gerhard Hindricks (Німеччина), Bernard Iung (Франція), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Німеччина), Juhani Knuuti (Фінляндія), Patrizio Lancellotti (Бельгія), Christophe Leclercq (Франція), Theresa McDonagh (Великобританія), Massimo Francesco Pierpoli (Італія), Piotr Ponikowski (Польща), Dimitrios J. Richter (Греція), Marco Roffi (Швейцарія), Evgeny Shlyakhto (Росія), Iain A. Simpson (Великобританія) та Jose Luis Zamorano (Іспанія).

Національні товариства кардіологів (ESC National Cardiac Societies), які були активно залучені до підготовки цих рекомендацій:

Австрія: Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Білорусь:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy Stelmashok; **Бельгія:** Belgian Society of Cardiology, Walter Desmet; **Болгарія:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Кіпр:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios P. Georghiou; **Республіка Чехія:** Czech Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **Данія:** Danish Society of Cardiology, Erik Lerkevang Grove; **Естонія:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Фінляндія:** Finnish Cardiac Society, Tuomas Kiviniemi; **Македонія:** Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Франція:** French Society of Cardiology, Martine Gilard; **Німеччина:** German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Греція:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Alexopoulos; **Угорщина:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Ісландія:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjorg Jona Gudmundsdottir; **Ірландія:** Irish Cardiac Society, Eugène P. McFadden; **Ізраїль:** Israel Heart Society, Eli Lev; **Італія:** Italian Federation of Cardiology, Leonardo De Luca; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Edmond Haliti; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov, **Латвія:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis, **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Birute Petrauskiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Мальта:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Марокко:** Moroccan Society of Cardiology, Rhizlan Cherradi; **Нідерланди:** Netherlands Society of Cardiology, Jurrien M Ten Berg; **Норвегія:** Norwegian Society of Cardiology, Jan Eritslund; **Польща:** Polish Cardiac Society, Andrzej Budaj; **Португалія:** Portuguese Society of Cardiology, Carlos Tavares Aguiar; **Росія:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **Сан Маріно:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сербія:** Cardiology Society of Serbia, Nebojsa M. Antonijevic; **Словацьчина:** Slovak Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **Словенія:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Іспанія:** Spanish Society of Cardiology, Antonio Tello Montoliu; **Швеція:** Swedish Society of Cardiology, Christoph Varenhorst; **Швейцарія:** Swiss Society of Cardiology, Dimitri Tsakiris; **Туніс:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faouzi Addad; **Туреччина:** Turkish Society of Cardiology, Sinan Aydogdu; **Україна:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Великобританія:** British Cardiovascular Society, Tim Kinnaird.

14. Список літератури

Список літератури: <http://www.escardio.org/guidelines>