

Подвійна антитромбоцитарна терапія при ішемічній хворобі серця: оновлена версія 2017 року¹

Робоча група з подвійної антитромбоцитарної терапії при ішемічній хворобі серця Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії

Автори/члени робочої групи: M. Valgimigli (голова) (Швейцарія), H. Bueno (Іспанія), R.A. Byrne (Німеччина), J.-P. Collet (Франція), F. Costa (Італія), A. Jeppsson (Швеція), P. Jüni (Швейцарія), A. Kastrati (Німеччина), P. Kolh (Бельгія), L. Mauri (США), G. Montalescot (Франція), F.-J. Neumann (Німеччина), M. Petricevic (Хорватія), M. Roffi (Швейцарія), P.G. Steg (Франція), S. Windecker (Швейцарія), J.L. Zamorano (Іспанія), G.N. Levine (США)

У рекомендаціях та оновленнях, створених під егідою Комітету з клінічних рекомендацій Європейського товариства кардіологів, узагальнено та проаналізовано всі доступні доказові дані з метою допомоги лікарям у виборі найкращої стратегії ведення пацієнта з діагнозом ішемічної хвороби серця. Рекомендації та оновлення мають полегшити лікарям процес прийняття рішень у рутинній клінічній практиці. Проте остаточне рішення для кожного окремого пацієнта повинно прийматися відповідними лікарями (спеціалістами) після консультації з пацієнтом або його доглядачем.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, подвійна антитромбоцитарна терапія, черезшкірне коронарне втручання, аортокоронарне шунтування, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тикагрелор, прасугрель, кровотечі.

До робочої групи зі складання цих рекомендацій залучено експертів Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії (ЄАКТХ), які є фахівцями в наданні медичної допомоги пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС). Експерти провели ретельний аналіз публікацій, котрі стосуються ведення пацієнтів з ІХС,

на відповідність вимогам Комітету з клінічних рекомендацій ЄТК, схваленим ЄАКТХ. Здійснено критичне оцінювання діагностичних і терапевтичних методів, включаючи оцінювання співвідношення ризик/користь. Рівень доказів та клас рекомендацій для конкретних методів лікування визначали відповідно до заздалегідь встановлених критеріїв (*табл. 1 і 2*).

¹ European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39 (Issue 3). – P. 213–254. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. Скорочений виклад. Повний текст рекомендацій розміщено на сайті «Українського кардіологічного журналу»: www.ucardioj.com.ua

Стаття надійшла до редакції 23 вересня 2020 р.

Таблиця 1

Класи рекомендацій

Клас	Визначення	Формулювання для використання
I	Доведено, що цей вид лікування або діагностики корисний і ефективний	Рекомендовано чи показано
II	Існують суперечливі докази та/або думки щодо користі/ефективності цього виду лікування або діагностики	
IIa	Переважають докази/думки, що свідчать про користь/ефективність	Доцільно застосовувати
IIb	Наявні докази/думки меншою мірою підтверджують користь/ефективність цього виду лікування	Можна застосовувати
III	Доведено або досягнуто згоди, що цей вид лікування або діагностики некорисний/неефективний, а в деяких випадках може бути шкідливим	Не рекомендується

Таблиця 2

Рівні доказів

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

Щорічно збільшується кількість пацієнтів, що мають показання до призначення подвійної анти-тромбоцитарної терапії (ПАТТ), яка являє собою комбінацію ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів до аденозин-5'-дифосфату (АДФ). Однак досі немає єдиної думки щодо вибору оптимальної схеми і тривалості ПАТТ для пацієнтів із діагностованою ІХС, як у разі коронарної ревазуляризації, так і без неї [4]. Тому оновлена версія містить сучасні рекомендації щодо ПАТТ у пацієнтів із ІХС.

Засоби оцінювання ризику 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]. Перевага має віддаватися шкалам оцінювання ризику, які спеціально розроблені для визначення тривалості ПАТТ (табл. 3).

Отже, для визначення тривалості ПАТТ може бути рекомендовано застосування шкал, спеціально розроблених для оцінювання потенційної користі та ризику різних за тривалістю режимів ПАТТ [15, 18]. На сьогодні з цією метою використовують шкали DAPT і PRECISE-DAPT (клас рекомендацій IIb, рівень доказів A) (див. табл. 3).

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].

Прасугрель. На тлі прийому прасугрелю досягається швидше, 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 проведено за участю пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), які раніше не отримували інгібітори P2Y₁₂-рецепторів, з відповідною коронарною анатомією, та осіб з діагностованим ІМ з підйомом сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI), 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) спостерігалася в 9,3 % пацієнтів, які отримували прасугрель, проти 11,2 % у пацієнтів, які отримували клопідогрель (відношення ризиків (ВР): 0,82; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,73–0,93; p=0,002), що в

Таблиця 3

Шкали оцінювання ризику, валідовані для визначення тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії

	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 ≥ 12 11,5 11 10,5 ≤ 10</p> <p>Лейкоцити ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20</p> <p>Вік ≤ 50 60 70 80 ≥ 90</p> <p>Кліренс креатиніну ≥ 100 80 60 40 20 0</p> <p>Кровотеча в анамнезі Ні _____ Так</p> <p>Бали 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Вік</p> <p>≥ 75 років -2 бали</p> <p>від 65 до 75 років -1 бал</p> <p>< 65 років -0 балів</p> <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

^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. Для підрахунку балів за шкалою DAPT підсумуйте кількість додатних значень за кожною позицією та відніміть кількість балів відповідно до віку пацієнта. СЛП – стент з лікарським покриттям; ЗСН – застоїна серцева недостатність; ІМ – інфаркт міокарда; ПКВ – перкутанне коронарне втручання; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

основному обумовлено значним зниженням частоти ІМ (з 9,2 до 7,1 %; відносне зниження ризику 23,9 %; 95 % ДІ 12,7–33,7; $p < 0,001$) [23]. Не відзначено відмінностей між частотою як нефатального інсульту, так і серцево-судинної смерті.

Прасургрель асоціювався зі значним збільшенням частоти великих кровотеч, не пов'язаних з аортокоронарним шунтуванням (АКШ) (2,4 проти 1,8 %; ВР 1,32; 95 % ДІ 1,03–1,68; $p = 0,03$). Небезпечні для життя кровотечі траплялися значно частіше при призначенні прасургрелю порівняно з клопідогрелем (1,4 проти 0,9 %; ВР 1,52; 95 % ДІ 1,08–2,13; $p = 0,01$), схожа статистика отримана для фатальних кровотеч (0,4 проти 0,1 %; ВР 4,19; 95 % ДІ 1,58–11,11; $p = 0,002$). Частота асоційованих з АКШ кровотеч також була вищою в пацієнтів, які отримували прасургрель (13,4 проти 3,2 %; ВР 4,72; 95 % ДІ 1,90–11,82; $p < 0,001$). Крім того, препарат не продемонстрував переваги в пацієнтів із цереброваскулярними подіями в анамнезі, а також у групі осіб віком ≥ 75 років і при зниженій масі тіла (< 60 кг) [23]. У дослідженні TRITON-TIMI 38 прасургрель не тестувався в пацієнтів із медикаментозним веденням ГКС. У ході дослідження TRILOGY ACS усі пацієнти з ГКС отримували виключно медикаментозне лікування. Частота

досягнення первинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин, ІМ або інсульт) у пацієнтів віком до 75 років спостерігалася у 13,9 % випадків у групі застосування прасургрелю і у 16,0 % випадків у групі клопідогрелю (ВР 0,91; 95 % ДІ 0,19–1,05; $p = 0,21$) при середній тривалості спостереження 17 міс [24]. Аналогічні результати зафіксовано в загальній популяції (зокрема в пацієнтів похилого віку). Отже, прасургрель не рекомендується для прийому пацієнтами з медикаментозним веденням ГКС.

У дослідженні TRITON-TIMI 38 обґрунтовано необхідність прийому препаратів прасургрель або клопідогрель після коронарної ангіографії, якщо були показання до подальшого ПКВ. Попередній прийом навантажувальної дози препаратів рекомендувався тільки пацієнтам зі STEMI, яким робили ПКВ уперше ($n = 2438$).

Порівняння ефективності прасургрелю в момент проведення ПКВ або при попередньому призначенні було проведено в дослідженні ACCOAST за участю 4033 пацієнтів з ІМ без підйому сегмента ST, яким здійснювали коронарну ангіографію через 2–48 год після рандомізації [25]. За результатами дослідження попередній прийом навантажувальної дози препарату не сприяв зменшенню час-

тоти 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 зі STEMI, яким має бути проведена негайна коронарна катетеризація та ПКВ, якщо це клінічно показано.

У дослідженні DAPT 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]. Рандомізацію за типом інгібітора P2Y₁₂ та видом стента не проводили. Проте найбільша когорта пацієнтів, які отримували прасугрель (n=2191), була представлена в проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні TL-PAS, розробленому для оцінювання клінічних характеристик СЛП з паклітакселом (Taxis Liberté) у рутинній клінічній практиці в США [27]. Зареєстровані в дослідженні TL-PAS пацієнти отримували комбіновану терапію прасугрелем і АСК 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 %, ВР 0,255; p<0,001). Досягнення асоційованої кінцевої точки (тромбоз стента) також спостерігалось рідше при тривалій терапії (0,2 проти 2,9 %; ВР 0,063; p<0,001) [27].

Тикагрелор. Тикагрелор належить до нового хімічного класу циклопентил-тріазолопіримідинів і являє собою прямий оральний оборотний інгібітор P2Y₁₂-рецепторів із періодом напіврозпаду в плазмі ~12 год. 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 і помірним або високим ризиком (заплановані лікуватися консервативно або інвазивно) і ті, які мають діагноз STEMI 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 двічі 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 год після прийому початкової навантажувальної дози препарату. Лікування тривало до 12 міс, мінімальна передбачувана тривалість лікування – 6 міс, середня тривалість впливу досліджуваного лікарського засобу – 9 міс [20].

У загальній когорті комбінована первинна кінцева точка (смерть від судинних причин, розвиток ІМ або інсульту) спостерігалася у 9,8 % пацієнтів у групі застосування тикагрелору і у 11,7 % пацієнтів у групі клопідогрелю (ВР 0,84; 95 % ДІ 0,77–0,92; p<0,001) [20]. Також знизилася смертність від судинних причин з 5,1 до 4,0 % (ВР 0,79; 95 % ДІ 0,69–0,91; p=0,001) і від ІМ із 6,9 до 5,8 % (ВР 0,84; 95 % ДІ 0,75–0,95; p=0,005). Не було суттєвої різниці щодо частоти розвитку інсульту в 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 знизилася з 5,9 до 4,5 % (p<0,001). У цілому не було суттєвої різниці щодо ризику великих кровотеч за класифікацією PLATO між групами застосування 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 % у групі тикагрелору (ВР 1,19; 95 % ДІ 1,02–1,38; p=0,03). Великі кровотечі, асоційовані з АКШ, виникали 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) [20].

Інгібітори P2Y₁₂-рецепторів у пацієнтів зі STEMI, яким проводили тромболізис. Клопідогрель є єдиним інгібітором P2Y₁₂, який був належним чином досліджений у пацієнтів зі STEMI і попереднім тромболізисом [31, 32]. Застосування клопідогрелю в навантажувальній дозі 300 мг було досліджено лише у хворих віком менше 75 років [31]. Незважаючи на те, що в дослідженні STREAM значення навантажувальних доз клопідогрелю цілеспрямовано не вивчалось, у ході дослідження пацієнтам віком понад 75 років призначали клопідогрель у дозі 75 мг (без попереднього навантаження препаратом) у поєднанні з половинною дозою тромболітиків [30]. Таким чином, розрахунок дози клопідогрелю для пацієнтів похилого віку вимагає індивідуального рішення в кожному випадку. У той час як прасугрель [33] або тикагрелор [20], згідно з протоколом, дозволені до застосування в пацієнтів з попереднім тромболізисом,

які не отримували ці препарати раніше, а також у пацієнтів з попереднім призначенням клопідогрелю відповідно, поки недостатньо даних щодо безпечності, щоб рекомендувати їх одночасне застосування в 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 у терміни, затвержені 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 у катетеризаційній лабораторії, що забезпечує негайне інгібування цих 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 безпечність рутинного раннього перорального введення інгібітора P2Y₁₂ порівняно з використанням кангрелору в катетеризаційній лабораторії в пацієнтів з ГКС, що піддаються інвазивному лікуванню, потребує подальшого вивчення. Якщо відома коронарна анатомія або ймовірність ПКВ висока (наприклад, у пацієнтів з STEMI), 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 скеровують на діагностичну ангіографію.

Способи зниження частоти кровотеч під час подвійної антитромбоцитарної 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 передбачає ідентифікацію чинників ризику кровотеч, застосування променевого доступу для коронарного втручання, дозованої терапії, застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) і відповідний вибір інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів (табл. 4).

Дозування АСК у пацієнтів із ПАТТ. Продемонстровано, що нижчі дози АСК (≤ 100 мг на добу) пов'язані зі зменшенням ризику кровотеч, у 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 АСК у 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 АСК (≥ 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 АСК. Оптимальний діапазон дозування АСК, який забезпечує максимальний захист від настання ішемічних подій і мінімізує ризик кровотечі, становить 75–100 мг для пацієнтів, які отримують ПАТТ.

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 приймають АСК. Аналогічні дані є щодо прийому фамотидину – антагоніста H₂-рецептора гістаміну [72].

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 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 в пацієнтів з низькою реактивністю тромбоцитів, яка є маркером ризику великих кровотеч [56, 84, 85]. Наразі немає достовірних рандомізованих даних

Таблиця 4

Рекомендації щодо вибору інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів і термінів їх призначення

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Пацієнтам з ГКС рекомендується призначити тикагрелор (навантажувальна доза 180 мг, далі 90 мг двічі на добу) на тлі АСК*, 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 тлі АСК у таких випадках: 1) при ГКС без підйому сегмента ST, якщо раніше інгібітори P2Y ₁₂ -рецепторів не призначалися; 2) при початковому консервативному веденні пацієнта зі STEMI з подальшим призначенням ПКВ; 3) при STEMI з невідкладним проведенням ПКВ* за відсутності високого ризику небезпечних для життя кровотеч та інших протипоказань [23]	I	B
Попереднє призначення інгібіторів P2Y ₁₂ зазвичай рекомендується в разі проведення ПКВ у пацієнтів з відомою коронарною анатомією, а також у пацієнтів зі STEMI [20, 23, 38]	I	A
При інвазивному лікуванні пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST слід розглянути призначення тикагрелору (навантажувальна доза 180 мг, далі 90 мг двічі на добу) або клопідогрелю (навантажувальна доза 600 мг, далі 75 мг на добу), якщо тикагрелор не розглядається, якомога раніше після встановлення діагнозу	IIa	C
Пацієнтам зі стабільною ІХС можна розглянути попереднє призначення клопідогрелю, якщо ймовірність проведення подальшого ПКВ є високою	IIb	C
Призначення клопідогрелю (навантажувальна доза 600 мг, далі 75 мг на добу) додатково до АСК рекомендовано пацієнтам зі стабільною ІХС, яким планується імплантація коронарного стента, а також пацієнтам з ГКС, якщо вони не можуть приймати тикагрелор або прасугрель, у тому числі після внутрішньочерепних кровотеч або за наявності показань до призначення оральних антикоагулянтів [20, 23, 39, 40]	I	A
Призначення клопідогрелю (навантажувальна доза 300 мг для пацієнтів віком ≤ 75 років, потім 75 мг на добу) на тлі АСК рекомендовано пацієнтам зі STEMI, яким проводиться тромболізис [31, 32]	I	A
Тикагрелор або прасугрель на тлі АСК можуть призначитися замість клопідогрелю пацієнтам зі 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 ГКС без підйому сегмента ST із невідомою коронарною анатомією призначення прасугрелю не рекомендоване [25]	III	C

Тут і далі: ¹ клас рекомендацій; ² рівень доказів. * 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. SYNTAX – шкала оцінки анатомічної складності коронарних уражень у пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії або трисудинним ураженням.

про те, що в пацієнтів, які протягом тижнів або місяців приймали один інгібітор P2Y₁₂, «переключення» на інший інгібітор P2Y₁₂ забезпечує довгострокову безпечність і ефективність. Тому подібна практика, як правило, не є обґрунтованою.

Рекомендації щодо зниження ризику кровотеч при ПАТТ наведено в *табл. 5*.

Перехід з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший

Відмінності між інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ залежно від механізму зв'язування, періоду напів-

розпаду 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 цей час перехід з клопідогрелю на тикагрелор є єдиною дослідженою зміною інгібітора P2Y₁₂, яка вивчалася в дослідженні клінічних кінцевих точок, хоча це дослідження спеціально не призначалося для оцінювання безпечності та ефективності переходу з клопідогрелю на тикагрелор. У дослідженні PLATO майже 50 % пацієнтів, випадково розподілених для прийому тикагрелору, попередньо отримували клопідогрель, в основно-

Таблиця 5

Рекомендації щодо зниження ризику кровотеч при подвійній антитромбоцитарній терапії

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Променевий доступ кращий за стеговий при проведенні коронарної ангиографії або ПКВ, якщо процедура здійснюється спеціалістом, який має достатній досвід виконання процедур променевим доступом [43, 44]	I	A
У пацієнтів, які отримують ПАТТ, рекомендована добова доза АСК становить 75–100 мг [45–47, 51, 52]	I	A
Рекомендовано застосування ІПП у комбінації з ПАТТ* [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

* 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.

Таблиця 6

Перехід з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Пацієнтам з ГКС, яким раніше був призначений клопідогрель, рекомендований перехід на тикагрелор одразу після госпіталізації (у навантажувальній дозі 180 мг), незалежно від термінів прийому та попередньої навантажувальної дози* 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

* Протипоказання до прийому тикагрелору: попередній внутрішньочерепний крововилив або наявна кровотеча.

му навантажувальну дозу 300–600 мг [20]. При цьому профіль ефективності та безпечності тикагрелору на тлі попереднього призначення клопідогрелю не змінювався [88]. З другого боку, в дослідженні TRITON-TIMI 38 було зазначено, що попереднє отримання пацієнтами інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів має бути критерієм вилучення з дослідження [23]. У той час як дані реєстрів надають обнадійливу інформацію щодо профілю безпеки переходу з клопідогрелю на прасугрелю [89–91], немає даних рандомізованих досліджень щодо оцінки клінічних кінцевих точок.

Рекомендації щодо переходу з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший наведено в *табл. 6*.

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 безпечність/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 зазначена заміна не така вже й рідкісна, застосовуються алгоритми переходу на основі фармакодинамічних досліджень (*рис. 1*).

Подвійна антитромбоцитарна терапія при перкутанних коронарних втручаннях

Огляд затверджених цим документом рекомендацій щодо тривалості ПАТТ після ПКВ, АКШ та при медикаментозному веденні ГКС наведено на *рис. 2*.

Подвійна антитромбоцитарна терапія після перкутанного коронарного втручання на тлі стабільної ішемічної хвороби серця

ПАТТ не показана в разі попереднього суто медикаментозного ведення пацієнтів (тобто без попереднього ПКВ), а також при стабільному перебігу ІХС і відсутності ІМ в анамнезі. Дослідження CHARISMA, в яке було залучено пацієнтів зі стабільним судинним захворюванням або ризиком розвитку атеротромботичних подій, продемонструвало, що ефективність прийому комбінації клопідогрелю і АСК у зниженні частоти ІМ, інсульту або смерті від серцево-судинних причин незначно перевищує прийом тільки АСК [95].

Після ПКВ з імплантацією коронарних стентів призначення ПАТТ є стандартом терапії. У дослідженні ISAR [2], а далі в інших клінічних

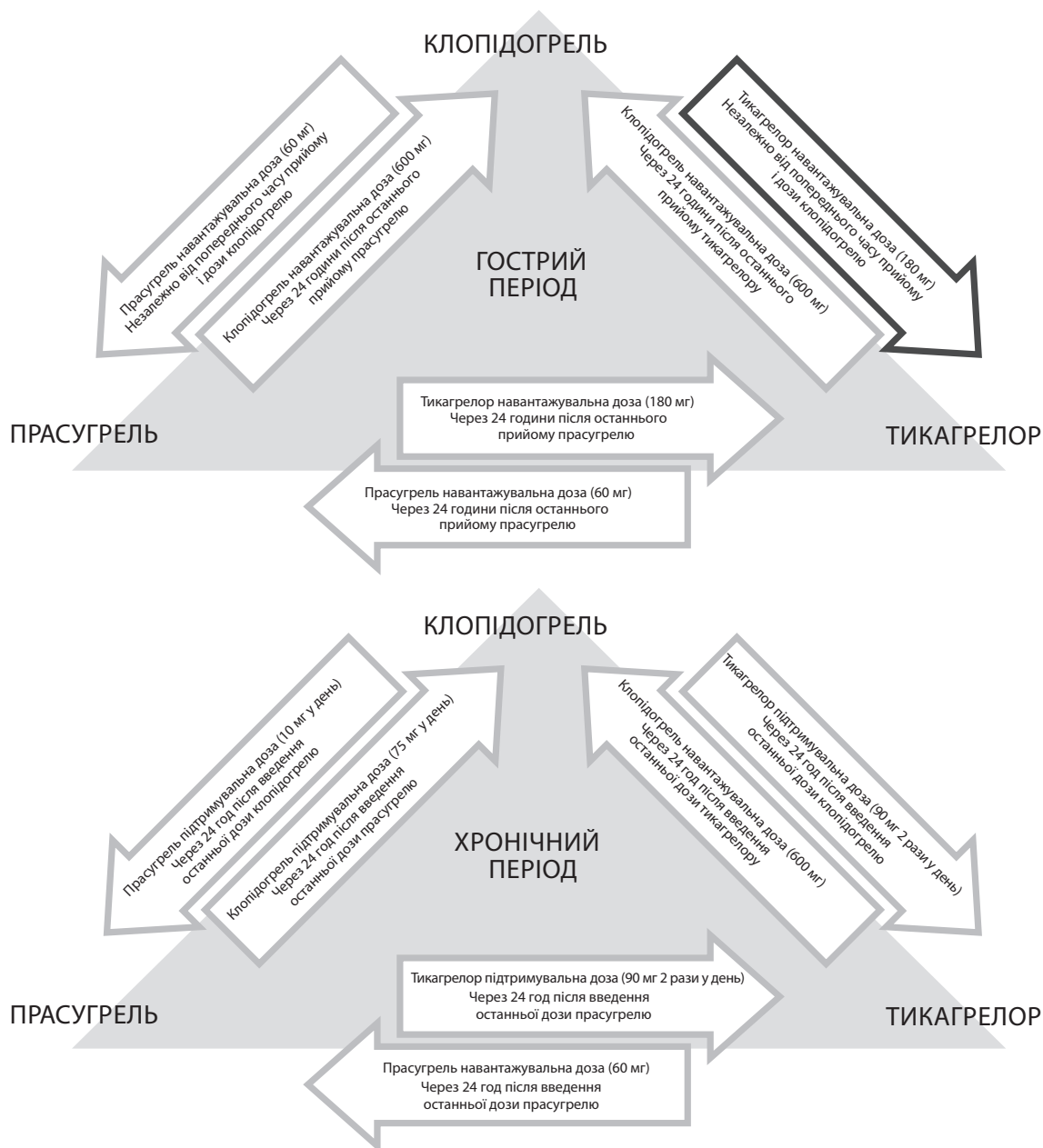


Рис. 1. Алгоритми переходу з одного перорального інгібітора $P2Y_{12}$ -рецепторів на інший у гострому та хронічному періодах. Колір стрілки позначає клас рекомендацій ЄТК (чорний – клас I; сірий – клас IIb). Чорною стрілою позначено перехід з клопідогрелю на тикагрелор, який є єдиним, що ґрунтується на результатах лікування пацієнтів з ГКС. Для інших алгоритмів (сіра стрілка) немає даних щодо прогнозу для пацієнтів. Переходом у гострий період вважається перехід під час госпіталізації.

дослідженнях [96, 97] було встановлено, що після імплантації СБЛП оптимальною є ПАТТ тривалістю 1 міс. Згодом, на підставі 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 зі стабільною ІХС після ПКВ розробляються на підставі аналізу підгруп з відповідних РКД (див. рис. 2) [98, 99].

Незважаючи на те, що немає РКД, у яких вивчалася призначення тикагрелору або прасугрелю замість клопідогрелю при ПКВ на тлі стабільної ІХС, цей варіант лікування може бути розгля-

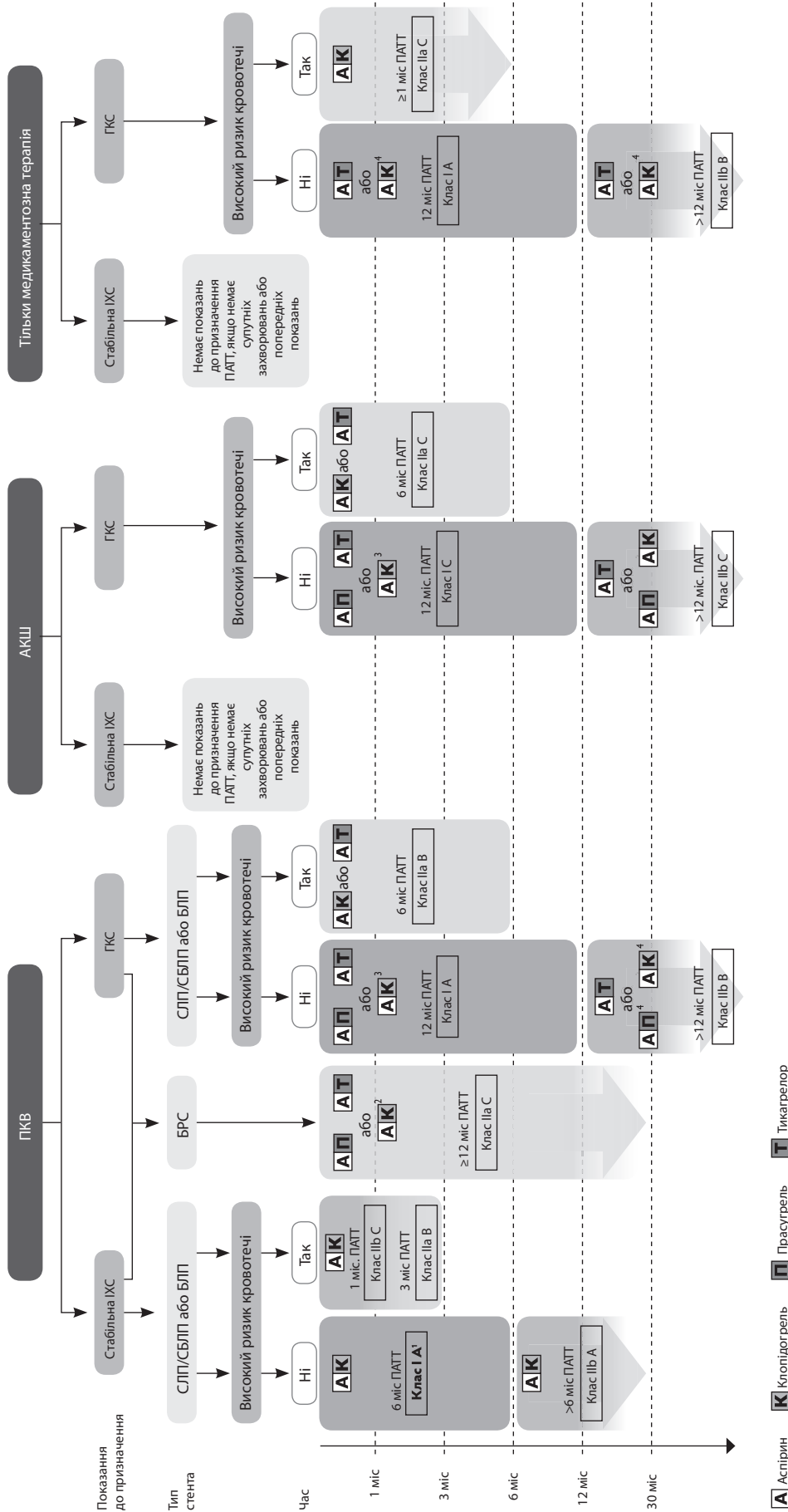


Рис. 2. Алгоритм призначення подвійної антитромбоцитарної терапії пацієнтам з ішемічною хворобою серця. 1 Після ПКВ з використанням балона з лікарським покриттям слід розглянути 6-місячну тривалість ПАТТ (IIa, B). 2 Для пацієнтів зі стабільною ІХС або в разі ГКС, якщо призначення прасугрелю або тикагрелору неможливе. 3 Якщо призначення прасугрелю або тикагрелору неможливе. 4 Якщо призначення тикагрелору неможливе. БЛП – балон з лікарським покриттям; СБЛП – біорезорбований стент; СБЛП – стент без лікарського покриття.

нутий для окремих пацієнтів у разі недостатньої клінічної ефективності клопідогрелю або потенційно вищого ризику розвитку ішемічних подій, ніж повторних кровотеч.

Продовження ПАТТ на термін понад 12 місяців порівняно з 12-місячною терапією. За результатами дослідження DAPT [110], трьох незалежних метааналізів, що охоплювали 5045 пацієнтів, набраних у рамках дослідження LATE [111], та 1259 пацієнтів із дослідження ARCTIC-Interruption [112], а також метааналізу 11 РКД, що охоплювали 33 051 пацієнта з імплантованими коронарними СЛП переважно нового покоління [113], зроблено висновок: якщо ПАТТ призначається протягом достатнього періоду 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.

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 із СЛП з покриттям паклітакселом 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 паклітакселом і найменшу – для СЛП з покриттям еверолімусом [110, 115]. Також спостерігалася значна кореляція між типом стента і перевагою пролонгованого курсу ПАТТ щодо розвитку МАССЕ [110]. Для стента з покриттям еверолімусом кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT) для запобігання одній небажаній ішемічній події (тромбозу стента), протягом року становила 157, тоді як NNT для шкоди (розвиток помірних або великих кровотеч) протягом року дорівнювала 56 [115]. У метааналізі G. Giustino та співавторів [109] показано зниження ризику тромбозу стента при пролонгації курсу ПАТТ з появою нових лікарських покриттів, при цьому статистично значущі відмінності також зникли. Однак подібний взаємозв'язок не був знайдений для геморагічних ускладнень. Аналогічні результати отримано у двох інших метааналізах (A. Sharma та співавторів [116] і T. Palmerini та співавторів [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 міс [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, триваліша ПАТТ може бути обґрунтована, принаймні для пацієнтів з низьким ризиком кровотеч. Досі немає великих клінічних досліджень стосовно БРС на основі магнію.

На цьому 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, в які залучено пацієнтів зі стабільною ІХС, котрим було проведено ангіопластику із застосуванням БЛП, визначають оптимальну тривалість ПАТТ не менше 1 міс [125].

Традиційна балонна ангіопластика. На сучасному етапі бракує даних щодо доцільності та оптимальної тривалості ПАТТ після традиційної балонної ангіопластики, яка в цей час застосовується для незначної кількості пацієнтів, котрим імплантація стента неможлива (наприклад, через малий діаметр судини або надмірну звивистість судин) 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) (табл. 7).

Подвійна антитромбоцитарна терапія після перкутанного коронарного втручання на тлі гострого коронарного синдрому

ПАТТ із застосуванням нових інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів протягом 1 року після ПКВ при ГКС. Докази, що підтверджують ефективність комбінації АСК і клопідогрелю у пацієнтів із ГКС, були описані в попередніх рекомендаціях щодо

Таблиця 7

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

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Пацієнтам зі стабільною ІХС після проведення коронарного стентування рекомендована ПАТТ, що складається з клопідогрелю на доповнення до АСК*, тривалістю 6 міс, незалежно від типу стента [100, 101, 104, 126–130]	I	A
Незалежно від тривалості ПАТТ, рекомендується застосування СЛП* [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** [105, 106]	IIa	B
Для пацієнтів зі стабільною ІХС після проведення ангіопластики 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 тлі 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 безпечності ПАТТ тривалістю 3 міс можна розглянути скорочення терміну терапії до 1 міс***	IIb	C

* Ці рекомендації стосуються стентів, застосування яких спирається на результати масштабних рандомізованих досліджень з клінічною оцінкою кінцевих точок, що дає змогу присвоїти їм знак CE [134]. ** Ці рекомендації базуються на результатах двох досліджень щодо застосування стентів із покриттям зотаролімузом у поєднанні з ПАТТ тривалістю 3 міс. *** Застосування ПАТТ тривалістю 1 міс після імплантації стентів з покриттям зотаролімузом (стенти Endeavour Sprint або Biofreedom) знижує ризик повторного втручання, ІМ і в низці випадків зменшує ймовірність тромбозу стента порівняно із СБЛП за аналогічної тривалості ПАТТ [129, 130]. Неясно, чи справедливе це спостереження щодо до інших сучасних типів СЛП.

діагностики та лікування ГКС без підйому сегмента ST, а дані, що підтверджують перевагу тикагрелору і прасугрелю над клопідогрелем, описані в розділі 3.6 цих рекомендацій (див. повний текст рекомендацій на сайті: www.ucardioj.com.ua).

Хоча і прасугрель, і тикагрелор значно збільшують ризик великих, не пов'язаних з АКШ кровотеч за шкалою ТІМІ, співвідношення ризик – користь було сприяливим: NNT для запобігання одній небажаній геморагічній події становила 46 і 53 відповідно, а NNT для шкоди дорівнювала 167 для обох препаратів. На підставі отриманих даних було визначено оптимальну тривалість ПАТТ, яка дорівнює одному року, переважно з призначенням прасугрелю або тикагрелору для пацієнтів, які перенесли ПКВ при ГКС, за відсутності протипоказань (див. рис. 2).

Збір доказів для вторинної профілактики за допомогою посиленої антиагрегантної терапії. У ході вивчення цього питання виникла необхідність у проведенні спеціалізованого дослідження тривалого курсу ПАТТ для вторинної профілактики в пацієнтів після ГКС. Дослідження PEGASUS дало змогу заповнити наявні прогалини в доказовій базі [29]. Згідно з його результатами виправдано віддавати перевагу призначенню тикагрелору в дозі 60 мг двічі на добу як препарату вибору для про-

лонгованої ПАТТ тривалістю більше 12 міс у стабільних пацієнтів після перенесеного ІМ за низького ризику кровотеч і зарезервувати клопідогрель та прасугрель (найменш вивчений препарат у 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 вилучали таких пацієнтів. Дослідження ZEUS і LEADERS-FREE проведені за участю пацієнтів з високим ризиком розвитку кровотеч з подальшою рандомізацією їх у групи імплантації СБЛП або СЛП та затвердженою протоколом тривалістю ПАТТ 1 міс [129, 130]. Обидва дослідження 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 у цій підгрупі пацієнтів залишається не до кінця вивченим.

Після перенесеного ГКС високий відсоток ризику кровотеч створює ще більші проблеми для

Таблиця 8

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

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Пацієнтам із ГКС, яким виконана імплантація коронарних стентів, призначення курсу ПАТТ із застосуванням інгібіторів P2Y ₁₂ на доповнення до АСК 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 доброї переносимості терапії та за відсутності кровотеч [26, 139]	IIb	A
Пацієнтам з ІМ та високим ішемічним ризиком* слід віддавати перевагу призначенню тикагрелору (перед клопідогрелем або прасугрелем) у дозі 60 мг двічі на добу на доповнення до АСК протягом більше 12 міс, за умови доброї переносимості терапії та відсутності кровотеч [29, 115, 142]	IIb	B

* Визначається як вік ≥ 50 років та один із таких додаткових факторів: вік 65 років і більше, цукровий діабет, що вимагає призначення терапії, другий спонтанний ІМ в анамнезі, багатосудинне ураження коронарних артерій або хронічна ниркова дисфункція (розрахунковий кліренс креатиніну < 60 мл/хв). Ці рекомендації стосуються стентів, застосування яких спирається на результати масштабних рандомізованих досліджень з клінічною оцінкою кінцевих точок, що дає змогу присвоїти їм знак СЕ [134].

вибору тривалості ПАТТ. Ризики зменшення тривалості ПАТТ на термін до 1 року оцінювали в метааналізі індивідуальних даних пацієнтів, у який увійшло 6 досліджень (11 473 пацієнти, 4758 з яких мали ГКС) [143]. За його результатами зроблено висновок, що ішемічний ризик при скороченні курсу ПАТТ до 6 міс після ПКВ при ГКС є низьким, але можливим. Також підтверджується, що немає значущих відмінностей щодо серцево-судинної смертності або смерті від усіх причин (ВР 0,75; 95 % ДІ 0,45–1,27 і ВР 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 (ВР 2,08; 95 % ДІ 1,10–3,93). На закінчення слід зазначити, що наявні на цей час дані свідчать про можливість припинення терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів через 6 міс у разі високого ризику кровотеч.

Рекомендації щодо тривалості ПАТТ для пацієнтів з гострим коронарним синдромом після ПКВ наведено в *табл. 8*.

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 в 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 (АСК та клопідогрель) тривалістю 9 міс у середньому порівняно з 1-місячним курсом терапії в пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST, незалежно від остаточної стратегії лікування – з ревазуляризацією коронарних артерій або без неї [40]. У дослідженні CHARISMA підгрупа пацієнтів із перенесеним ІМ отримала суттєву перевагу (NNT для користі в межах 100), але за рахунок більшої кількості кровотеч (NNT для шкоди дорівнювала 90) [135]. Ці дослідження довели, що тривалий, більше 1 року, курс посиленої антитромбоцитарної терапії знижує довгострокові рецидиви ішемічних подій, навіть незважаючи на вищий ризик кровотеч [29, 179].

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

У дослідженні PEGASUS 4271 пацієнту раніше не проводилося коронарне стентування, і вони

Таблиця 9

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

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
При медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС і призначеною 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 \geq 25), слід розглянути призначення курсу ПАТТ тривалістю як мінімум 1 міс	IIa	C
У разі лише медикаментозного ведення пацієнтів з ІМ в анамнезі та високим ішемічним ризиком*, за умови доброї переносимості ПАТТ і відсутності геморагічних ускладнень, може розглядатися призначення курсу ПАТТ із тикагрелором у дозі 60 мг двічі на добу на доповнення до АСК на період 12–36 міс [139]	IIb	B
Пацієнтам із перенесеним ІМ без коронарного стентування, за умови доброї переносимості ПАТТ і відсутності геморагічних ускладнень, у разі неможливості прийому тикагрелору може розглядатися призначення комбінації клопідогрелю і АСК на період більше 12 міс	IIb	C
Прасугрель не рекомендований для медикаментозного ведення пацієнтів із ГКС [24]	III	B

* Визначається за такими критеріями: вік пацієнта \geq 50 років та один або кілька з таких додаткових критеріїв високого ризику: вік 65 років і більше, цукровий діабет, що потребує лікування, другий перенесений спонтанний ІМ, багатосудинне ураження коронарної артерії або хронічна ниркова недостатність з розрахунковим кліренсом креатиніну $<$ 60 мл/хв.

продемонстрували зіставні користь і ризики від прийому тикагрелору проти плацебо на тлі АСК 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 сьогодні 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 (див. рис. 2).

На окрему увагу заслуговують пацієнти зі встановленим діагнозом ГКС без підйому сегмента ST, у яких при коронарній ангіографії не виявлено обструкції просвіту. Спеціальних досліджень, що

оцінюють переваги й ризики ПАТТ для цієї підгрупи пацієнтів, немає. 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 зі STEMI 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 з урахуванням ризику розвитку кровотеч (табл. 9).

Переклад надано компанією Sanofi

Зі списком літератури та повною версією рекомендації можна ознайомитися на сайті журналу: www.ucasdiology.com/ua

Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017

Рабочая группа по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии

M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne, J.-P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, P. Jüni, A. Kastrati, P. Kolh, L. Mauri, G. Montalescot, F.-J. Neumann, M. Petricevic, M. Roffi, P.G. Steg, S. Windecker, J.L. Zamorano, G.N. Levine

В рекомендациях и обновлениях, разработанных под эгидой Комитета по клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов, обобщены и проанализированы все доступные доказательные данные с целью помочь врачам в выборе наилучшей стратегии ведения пациента с диагнозом ишемической болезни сердца. Рекомендации и обновления должны облегчить врачам процесс принятия решений в рутинной клинической практике. Однако окончательное решение для каждого отдельного пациента должно приниматься соответствующими врачами (специалистами) после консультации с пациентом или его сиделкой.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тикагрелор, прасугрель, кровотечения.

2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne, J.-P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, P. Jüni, A. Kastrati, P. Kolh, L. Mauri, G. Montalescot, F.-J. Neumann, M. Petricevic, M. Roffi, P.G. Steg, S. Windecker, J.L. Zamorano, G.N. Levine

Guidelines and Focused Updates written under the auspices of the European Society of Cardiology's (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG) summarize and evaluate available evidence with the aim of assisting health professionals in selecting the best management strategies for an individual patient with a given condition. The CPG Guidelines' and Focused Updates' recommendations should facilitate decision making of health professionals in their daily practice. However, the final decisions concerning an individual patient must be made by the responsible health professional(s) in consultation with the patient and caregiver as appropriate. Members of this Task Force were selected by the ESC and EACTS to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology. Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management of a given condition according to ESC CPG policy and approved by the EACTS. A critical evaluation of diagnostic and therapeutic procedures was performed, including assessment of the risk – benefit ratio.

Key words: coronary heart disease, acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, aspirin, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, hemorrhage.