doi: 10.17116/dokkardio2015110-17

Оценка оптимальной продолжительности трехкомпонентной терапии при необходимости приема антикоагулянтов после имплантации стентов с лекарственным покрытием в коронарные артерии: результаты открытого рандомизированного клинического исследования 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)

Источник: *Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., et al.* Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. J Am Coll Cardiol 2015;65:1619—1629.

Применение трехкомпонентной терапии в течение 6 нед не имело преимуществ по сравнению с ее использованием в течение 6 мес по показателю суммарной клинической эффективности. Такие результаты позволяют предположить, что при выборе тактики более или менее длительной трехкомпонентной терапии врачу следует сопоставлять риск развития осложнений, связанных с ишемией, и риск развития кровотечений.

ГМС — голометаллический стент
ДКАТ — двухкомпонентная антиагрегантная терапия
ИМ — инфаркт миокарда
МКД — межквартильный диапазон
МНО — международное нормализованное отношение
ПАК — пероральные антикоагулянты
СЛП — стент с лекарственным покрытием
ТС — тромбоз стента
ЧВКА — чрескожные вмешательства на коронарных артериях

Предпосылки к проведению исследования

После выполнения чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧВКА) у больных требуется применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ), включающей аспирин и производное тиенопиридина. Были получены доказательства более высокой эффективности такой тактики по сравнению с применением пероральных антикоагулянтов (ПАК) для профилактики тромбоза стента [1, 2]. Однако результаты РКИ свидетельствовали о том, что применение ДКАТ менее эффективно по сравнению с ПАК для снижения риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий [3] или механическими протезами клапанов [4]. В соответствии с такими данными после выполнения ЧВКА у больных, применяющих ПАК, рекомендуется трехкомпонентная терапия, которая обычно включает аспирин, клопидогрел и ПАК [5, 6].

Оптимальная длительность трехкомпонентной терапии после выполнения ЧВКА пока не установлена, а при определении ее необходимо учитывать два фактора. Во-первых, наибольший риск развития тромбоза стента (ТС) отмечается в ранние сроки после ЧВКА и снижается со временем [7]. Во-вторых, риск развития кровотечения при использовании трехкомпонентной терапии повышается с увеличением продолжительности терапии [8, 9] и интенсивности режима применения ПАК [10]. Современные рекомендации для больных, перенесших ЧВКА и применяющих ПАК, основываются преимущественно на результатах обсервационных исследований. В соответствии с такими рекомендациями минимальная продолжительность трехкомпонентной терапии после имплантации голометаллического стента (ГМС) составляет 4 нед, а после имплантации стентов с лекарственным покрытием (СЛП) — от 1 до 12 мес [5, 6, 11, 12]. Результаты единственного РКИ [13] позволяли предположить, что сочетанное применение ПАК и клопидогрела у отдельных больных может считаться альтернативой начальной трехкомпонентной терапии [6, 11]. Особенно важно определение оптимальной продолжительности терапии после имплантации СЛП, поскольку больные иногда отказываются от применения такой эффективной терапии после имплантации СЛП на основании представления о том, что продолжительность трехкомпонентной терапии слишком большая.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных, принимающих антикоагулянты и аспирин, суммарная клиническая эффективность применения клопидогрела в течение 6 нед после имплантации СЛП будет выше по сравнению с его применением в течение 6 мес.

Структура исследования

Рандомизированное открытое исследование, выполненное в двух исследовательских центрах Германии и одном исследовательском центре Дании; продолжительность наблюдения 9 мес.

Больные

В исследование включали больных, применявших ПАК в течение не менее 12 мес, которым имплантировали СЛП по поводу ишемической болезни сердца со стабильным течением или в связи с развитием острого коронарного синдрома. Критерии исключения: возраст 18 лет и моложе, ранее перенесенный ТС, имплантация СЛП в ствол левой коронарной артерии, продолжающееся кровотечение или кровоточивость, а также внутричерепное кровоизлияние в анамнезе. Подробно исходные характеристики больных представлены в **таблице**.

Вмешательство

Коронарографию выполняли в соответствии с общепринятыми стандартами и стандартами лечебного учреждения. Использование определенного сосудистого доступа не указывалось в протоколе. До выполнения ЧВКА больные принимали нагрузочную дозу клопидогрела от 300 до 600 мг. В ходе выполнения вмешательства гепарин или бивалирудин вводился по усмотрению лечащего врача, а применения ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa рекомендовалось избегать. Больным, которые ранее не принимали аспирин, его вводили внутривенно в дозе 500 мг. Поскольку исследование выполнялось без использования слепого метода, имеющиеся в продаже препараты назначали в соответствии с протоколом. В ходе выполнения исследования больные принимали клопидогрел по 75 мг/сут в течение 6 нед или 6 мес, аспирин 75—200 мг/сут в соответствии со стандартами, принятыми в лечебном учреждении, а также антагонист витамина К фенпрокумон или варфарин. ПАК назначали с целью достижения минимального рекомендуемого международного нормализованного отношения (МНО) в течение периода применения трехкомпонентной терапии.

С целью получения детальной информации о развитии оцениваемых неблагоприятных исходов, а также побочных эффектов и степени соблюдения предписанного режима лечения с больными связывались по телефону или приглашали их в исследовательский центр для беседы с врачом после 6 нед, 6 и 9 мес терапии.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель общей смертности, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), определенного ТС, инсульта или тяжелого кровотечения по классификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) в течение 9 мес после рандомизации. Дополнительные показатели: комбинированный показатель частоты развития осложнений, связанных с ишемией (кумулятивная частота развития таких исходов, как смерть от осложнений заболевания сердца, ИМ, определенный ТС или ишемический инсульт) или кровотечений (тяжелых кровотечений по классификации TIMI), а также частота развития каждого из неблагоприятных исходов, включенных в основной или дополнительные показатели, в отдельности. Кроме того, оценивали частоту развития кровотечений по классификации консорциума академических исследователей BARC (BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Неблагоприятные клинические исходы подтверждались и классифицировались членами комитета по подтверждению клинических исходов в отсутствие информации о распределении больных в группы вмешательства.

Методы статистического анализа

Исследование планировалось для проверки гипотезы о том, что после имплантации СЛП у больных, которые принимают аспирин и ПАК, прием клопидогрела в течение 6 нед будет иметь преимущества по показателю суммарной клинической эффективности (комбинированный показатель общей смертности, частоты развития ИМ, инсульта или тяжелого кровотечения по классификации TIMI) по сравнению с приемом клопидогрела в течение 6 мес. Предполагаемая частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, достигала 10% при применении клопидогрела в течение 6 мес при предполагаемом снижении риска на 60% в группе приема клопидогрела в течение 6 нед. Статистическая мощность исследования должна была достигать 80% при уровне альфа 0,05. Для обеспечения таких условий в каждую группу следовало включить по 283 больных.

Качественные признаки (демографические показатели и данные анамнеза) суммарно представляли в виде их частоты и пропорций, а сравнивали их между группами с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Непрерывные данные выражали в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение (с указанием 25-го и 75-го процентилей) и сравнивали с помощью критерия t Стьюдента или непараметрического теста Вилкоксона. Все критерии были двусторонними, а различия считали статистически значимыми при уровне альфа 0,05. При сравнения групп по основному и дополнительным показателям дополнительные факторы не учитывали. Риск рассчитывали с помощью анализа Кокса. Кривые выживаемости для оцениваемых неблагоприятных исходов строили с помощью метода Каплана—Мейера. Для оценки частоты развития неблагоприятных исходов, развившихся после 6 нед, выполняли анализ исходов в определенные сроки после вмешательства. Анализ основного показателя также выполняли в заранее определенных подгруппах больных в зависимости от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета, наличия или отсутствия в анамнезе перенесенного инсульта, кровотечения, артериальной гипертонии, а также определенных клинических проявлений, показаний к применению ПАК, фракции выброса левого желудочка и функции почек. В целях оценки влияния взаимодействия между включением больного в определенную группу и исходными характеристиками на основной показатель данные о взаимодействии включали в соответствующую модель пропорциональных рисков Кокса для проверки гетерогенности различий в зависимости от исходных показателей. Объем выборки рассчитывали с помощью пакета программ nQuery Advisor (версия 7.0, Statistical Solutions, Корк, Ирландия). Все виды статистического анализа выполняли с помощью пакета программ R (версия 2.15.0).

Результаты

В целом в исследование были включены 614 больных: в группе 6-недельного приема клопидогрела и группе 6-месячного приема клопидогрела по 307 больных. В группе 6-недельного приема клопидогрела и группе 6-месячного приема клопидогрела показанием к применению ПАК служили фибрилляция или трепетание предсердий у 82,7 и 85% больных соответственно. Примерно у 70% больных, включенных в исследование, имелась стабильная стенокардия. Катетеризация сердца у 98% больных была выполнена с использованием доступа через бедренную арте-

рию. У большинства больных были имплантированы СЛП новых поколений. У всех больных, кроме одного, в ходе выполнения вмешательства применялся гепарин. Ингибиторы тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa не применялись ни в одном случае.

Через 6 нед, 6 мес и 9 мес аспирин в целом принимали 96,7, 95 и 96% больных соответственно в отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте применения аспирина. ПАК через 6 нед, 6 мес и 9 мес в целом принимали 93,7, 90,6 и 88,5% соответственно в отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте применения ПАК. Медиана МНО через 6 нед достигала 2,2 (межквартильный диапазон — МКД от 1,9 до 2,7), через 6 мес — 2,3 (МКД от 2 до 2,6) и через 9 мес — 2,3 (МКД от 2 до 2,6) в отсутствие статистически значимых различий между группами по этому показателю. Через 6 нед, 6 мес и 9 мес МНО находилось в терапевтическом диапазоне (от 2 до 3) у 63,7, 68,9 и 66,1% больных соответственно в отсутствие статистически значимых различий между группами по такому показателю. При выписке 37,3% больных применялись ингибиторы протонного насоса в отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте приема препаратов такого класса.

В течение 9 мес в группе приема клопидогрела в течение 6 нед и группе приема клопидогрела в течение 6 мес наблюдались 98,4 и 99% больных соответственно, а неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель общей смертности, частоты развития ИМ, определенного ТС, инсульта или тяжелого кровотечения по классификации TIMI в течение 9 мес после рандомизации развились у 9,8 и 8,8% больных соответственно (отношение риска 1,14 при 95% ДИ от 0,68 до 1,91; p=0,63). Отсутствие лечебного эффекта отмечалось во всех заранее определенных подгруппах в зависимости от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета, наличия или отсутствия в анамнезе перенесенного инсульта, кровотечения, артериальной гипертонии, а также определенных клинических проявлений, показаний к применению ПАК, фракции выброса левого желудочка и функции почек.

Частота развития неблагоприятных исходов, включенных в дополнительный комбинированный показатель частоты развития таких осложнений, связанных с ишемией, как смерть от осложнений заболевания сердца, ИМ, определенный ТС или ишемический инсульт, в группе приема клопидогрела в течение 6 нед и группе приема клопидогрела в течение 6 мес достигала 4 и 4,3% соответственно (отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,43 до 2,05; p=0,87). ИМ развился у 6 (2%) больных в группе приема клопидогрела в течение 6 нед в отсутствие такого исхода в группе приема клопидогрела в течение 6 мес (p=0,03), причем у 3 больных ИМ развился в период выполнения ЧВКА в течение 24 ч после выполнения вмешательства и у 1 больного в день выполнения ЧВКА развился определенный ТС. Кроме того, у 1 больного определенный ТС развился через 17 дней после вмешательства, несмотря на применение трехкомпонентной терапии, и еще у 1 больного такой ТС развился через 212 дней после ЧВКА на фоне сочетанного приема ПАК и аспирина.

Следует отметить, что неблагоприятные исходы оценивали не через 6 мес, а через 9 мес, чтобы исключить возможное влияние «синдрома рикошета» на частоту развития таких исходов. В отсутствие такого периода наблюдения возможные эффекты «синдрома рикошета» могли проявиться только в группе приема клопидогрела в течение 6 нед. Следует, однако, отметить отсутствие в обеих группах увеличения частоты развития осложнений, связанных с ишемией, в течение 3 мес после прекращения приема исследуемого препарата.

Группа приема клопидогрела в течение 6 нед и группа приема клопидогрела в течение 6 мес статистически не различались по частоте развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI (такие кровотечения развились у 5,3 и 4% больных соответственно; отношение риска 1,35 при 95% ДИ от 0,64 до 2,84; p=0,44), а также по частоте развития кровотечений по классификации BARC (такие кровотечения развились у 37,6 и 40,2% больных соответственно; отношение риска 0,94 при 95% ДИ от 0,73 до 1,21; p=0,63). Частота развития внутричерепных кровоизлияний была низкой. Локализация более 50% кровотечений ограничивалась носом или кожей и лишь следующими по частоте были кровотечения из желудочно-кишечного тракта и из места доступа к артерии.

Степень соблюдения предписанного режима исследуемого препарата в группе приема клопидогрела в течение 6 нед и группе его приема в течение 6 мес достигала на протяжении первых 6 нед после рандомизации 97,7 и 98,4% соответственно (p=0,56), на протяжении 6 мес — 73,6 и 86,6% соответственно (p<0,001) и в течение 9 мес — 76,6 и 64,5% соответственно (p<0,001). Среди больных, которые не соблюдали предписанный режим приема клопидогрела в течение 6 мес после рандомизации, в группе приема исследуемого препарата в течение 6 нед и группе его приема в течение 6 мес неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, развились у 16 и 7,7% больных соответственно, а исходы, включенные в дополнительный показатель, — у 7,4% больных в группе приема клопидогрела в течение 6 нед и ни у одного больного в группе приема клопидогрела в течение 6 мес. Дополнительный показатель частоты развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI в группе приема клопидогрела в течение 6 нед и группе приема клопидогрела в течение 6 мес развился у 6,3 и 4,9% больных соответственно.

В соответствии с протоколом в обеих группах в течение первых 6 нед после рандомизации больные применяли одинаковую трехкомпонентную терапию. После этого в одной группе больные применяли сочетанную терапию, включавшую только аспирин и ПАК, а в другой группе трехкомпонентная терапия продолжалась в течение 6 мес. Для сравнения частоты развития неблагоприятных исходов в период, когда терапия различалась между группами, был выполнен вторичный анализ исходов, развившихся в период между 6 нед и 9 мес после рандомизации. Результаты этого анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами по основному и дополнительному показателям. Результаты вторичного анализа указывали на меньшую частоту развития кровотечений по классификации BARC в группе приема клопидогрела в течение 6 нед по сравнению с группой его приема в течение 6 мес (такие кровотечения в течение этого периода развились у 20,5 и 27,9% больных соответственно; отношение риска 0,68 при 95% от 0,47 до 0,98; p=0,04) и меньшую кумулятивная частоту развития кровотечений 2-го типа по классификации BARC или более тяжелых кровотечений в группе приема клопидогрела в течение 6 нед по данным анализа, выполненного в определенные сроки после вмешательства. Кроме того, был выполнен анализ для периода, в котором рекомендации

по лечению между группами действительно различались. Результаты анализа, выполненного для периода с 6 нед до 6 мес, свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий по основному и дополнительным показателям. В ходе выполнения такого анализа было установлено даже более выраженное снижение частоты развития кровотечений по классификации BARC, кровотечений 2-го типа по классификации BARC, а также кумулятивной частоты кровотечений 2-го типа по классификации BARC или более тяжелых кровотечений в группе приема клопидогрела в течение 6 нед.

Выводы

Применение трехкомпонентной терапии в течение 6 нед не имело преимуществ по сравнению с ее использованием в течение 6 мес по показателю суммарной клинической эффективности. Такие результаты позволяют предположить, что при выборе тактики более или менее длительной трехкомпонентной терапии врачу следует сопоставлять риск развития осложнений, связанных с ишемией, и риск развития кровотечений.

Комментарий

В ходе выполнения РКИ ISAR-TRIPLE, включавшего больных, у которых имелись показания к применению ПАК после имплантации СЛП, сравнивали эффективность и безопасность терапии клопидогрелом в сочетании с аспирином и ПАК в течение 6 нед и 6 мес. Основные результаты исследования были следующими: 1) применение трехкомпонентной терапии в течение 6 нед не имело преимуществ по сравнению с ее использованием в течение 6 мес по показателю суммарной клинической эффективности; 2) между группами приема клопидогрела в течение 6 нед и приема клопидогрела в течение 6 мес не было статистически значимых различий как по комбинированному показателю частоты развития осложнений, связанных с ишемией, так и по частоте развития кровотечений.

У больных, которые принимают клопидогрел, очень важно сопоставлять риск развития осложнений, связанных с ишемией, и риск развития кровотечения, особенно у больных, которые применяют трехкомпонентную терапию. Известно, что, с одной стороны, досрочное прекращение приема антиагрегантов может привести к увеличению риска развития ТС [7], но, с другой стороны, более длительная терапия сопровождается увеличением риска развития кровотечений [8]. Согласованные мнения европейских и американских экспертов различаются по рекомендуемой продолжительности применения трехкомпонентной терапии у больных, принимающих ПАК, после имплантации коронарного стента [5, 6]. В Европе официально рекомендуемая продолжительность трехкомпонентной терапии после имплантации СЛП составляет от 1 до 6 мес, а по мнению североамериканских экспертов, такая продолжительность в большинстве случаев должна достигать 12 мес [5, 14]. Такие расхождения в мнении экспертов вполне объяснимы, так как до последнего времени отсутствовали доказательные данные об оптимальной продолжительности ДКАТ у больных, которые применяют ПАК. Обычно ДКАТ рекомендовали в течение не менее 4 нед после имплантации ГМС и в течение 6 мес после имплантации СЛП. В ходе выполнения данного исследования продолжительность периода ДКАТ 6 нед у больных, которым имплантируют СЛП, была выбрана таким образом, чтобы она соответствовала требуемой продолжительности ДКАТ после имплантации ГМС, так как предполагалось, что дальнейшая профилактика ТС могла обеспечиваться сочетанным приемом аспирина и ПАК. Кроме того, следует отметить отсутствие однозначных результатов исследований по оценке оптимальной продолжительности ДКАТ после имплантации СЛП в отсутствие применения ПАК [15, 16]. Действительно, недавно были получены данные, подтверждающие возможность менее длительного применения ДКАТ у больных, которым имплантируют СЛП нового поколения, но в отсутствие сочетанного использования ПАК [17—20].

Исследование ISAR-TRIPLE было первым, в ходе выполнения которого пытались определить оптимальную продолжительность приема клопидогрела после имплантации СЛП больным, имеющим показания к применению ПАК. Наиболее важным результатом исследования его авторы считают получение данных об отсутствии преимуществ применения трехкомпонентной терапии в течение 6 нед по сравнению с ее использованием в течение 6 мес по влиянию на основной комбинированный показатель общей смертности, частоты развития ИМ, ТС, инсульта или тяжелого кровотечения по классификации TIMI. Поскольку на смертность после выполнения ЧВКА влияют как осложнения, связанные с ишемией, так и кровотечения [21, 22], в качестве основного был выбран показатель суммарной клинической эффективности, который в целом отражает влияние выполненного вмешательства на прогноз у больного. Такие данные согласуются с результатами других исследований по оценке эффективности применения антикоагулянтов и антиагрегантов у больных, которым выполняют ЧВКА [23]. Статистическая мощность данного исследования рассчитывалась исходя из предположения о существенном снижении частоты развития кровотечений при менее продолжительном применении трехкомпонентной терапии. Несмотря на то что выраженность предполагаемого снижения такой частоты была слишком большой, различие по продолжительности применения трехкомпонентной терапии между группами было существенным. Более того, авторы ранее выполненных исследований также предполагали снижение частоты развития кровотечений примерно на 60% и могли подтвердить такое снижение [13], а результаты обсервационных исследований свидетельствовали о том, что частота развития кровотечений может снижаться на 40% при использовании двухкомпонентной терапии по сравнению с трехкомпонентной [24]. Однако, несмотря на такие соображения, следует учитывать, что в настоящее время исследование ISAR-TRIPLE остается наиболее крупным РКИ, в ходе которого оценивались эффекты трехкомпонентной терапии после стентирования коронарных артерий.

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между группами приема клопидогрела в течение 6 нед и приема клопидо-

грела в течение 6 мес по частоте развития тяжелых кровотечений. На первый взгляд такие результаты могут показаться неожиданными. Действительно, частота развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI, достигавшая в группе 6-недельной и 6-месячной трехкомпонентной терапии 5,3 и 4% соответственно, а также частота развития кровотечений 2—5-го типа по классификации BARC были сходными в обеих группах. Следует, однако, отметить, что частота развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI была сопоставима с таковой в ходе ранее выполненного РКИ WOEST (What Is the Optimal Antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting), а отсутствие применения аспирина в данном исследовании не приводило к существенному уменьшению числа геморрагических осложнений [13]. Такие данные подчеркивают трудность снижения риска развития кровотечения у больных с указанными характеристиками. Частота развития любого кровотечения в ходе выполнения исследования ISAR-TRIPLE была высокой: примерно у 40% больных в течение 9 мес развивалось любое кровотечение по классификации BARC в отсутствие статистически значимых различий между группами. Такие данные о числе кровотечения сходны с результатами исследования WOEST, в ходе выполнения которого частота развития любого кровотечения достигала 44% при использовании трехкомпонентной терапии в течение 12 мес. Результаты других исследований по оценке безопасности и эффективности трехкомпонентной терапии свидетельствовали о менее высокой частоте развития любых кровотечений, которая составляла от 15 до 20% [8, 9, 25, 26]. В то же время следует отметить, что в этих исследованиях существенно различались характеристики включенных больных, определение кровотечений и схема исследования.

В ходе выполнения исследования ISAR-TRIPLE не было отмечено увеличения комбинированного показателя частоты развития осложнений, связанных с ишемией, при продолжительном применении трехкомпонентной терапии. Отсутствие различий между группами по комбинированному показателю частоты развития осложнений, связанных с ишемией, может быть важным результатом исследования, но необходимо их подтверждение с помощью анализа индивидуальных компонентов такого комбинированного показателя. Следует отметить, что смертность от осложнений заболевания сердца была низкой и сопоставимой в обеих группах. В целом и частота развития ТС в группе приема клопидогрела в течение 6 нед и группе его применения в течение 6 мес была низкой и такой исход развивался только в группе приема клопидогрела в течение 6 нед у 0,7 % больных. Эти результаты могут быть основанием для применения ДКАТ только в течение первых недель после выполнения ЧВКА. Частота развития ИМ была выше в группе приема клопидогрела в течение 6 нед: такой исход развился у 2% больных в группе приема клопидогрела в течение 6 нед в отсутствие случаев развития ИМ в группе приема клопидогрела в течение 6 мес. Такие результаты теоретически могут указывать на менее высокую эффективность применения трехкомпонентной терапии в течение 6 нед, но в ходе выполнения анализа временно́го распределения такого исхода свидетельствовали о том, что во всех случаях ИМ развился в период, когда группы больных не различались по применяемой терапии (т.е. эти осложнения развились либо ранее 6-й недели после рандомизации или более чем через 6 мес после нее). Следовательно, такие результаты не могут быть обусловлены меньшей продолжительностью приема клопидогрела и, по мнению авторов исследования, скорее всего, просто случайны. Наконец, частота развития инсульта была сопоставима в обеих группах и соответствовала предполагаемому риску развития такого исхода. Для дальнейшей сравнительной оценки влияния трехкомпонентной терапии и только сочетанного приема аспирина и ПАК был выполнен анализ, включавший период наблюдения после 6 нед, когда терапия различалась между группами. В ходе выполнения такого анализа не было установлено различий между группами по частоте развития тяжелых кровотечений. Однако в группе приема клопидогрела в течение 6 мес отмечалось статистически значимо большее число кровотечений по классификации BARC и кровотечений 2—5-го типа по классификации BARC. Такие данные представляют интерес, поскольку известно, что не только тяжелые кровотечения, но и кровотечения 2—5-го типа по классификации BARC влияют на выживаемость больного в течение 1 года после выполнения ЧВКА [22]. Однако, как бы там ни было, следует отметить, что в целом в ходе выполнения исследования не удалось подтвердить гипотезу о том, что уменьшение продолжительности приема клопидогрела с 6 мес до 6 нед будет сопровождаться меньшей частотой развития кровотечений. Авторы объяснили такие результаты тем, что примерно 50% всех кровотечений развились в течение первых 6 нед после выполнения ЧВКА, т.е. в период, когда больные обеих групп применяли одинаковую терапию, включавшую аспирин, клопидогрел и ПАК.

Наконец, несмотря на то что исследование ISAR-TRIPLE не планировалось как исследование для проверки гипотезы о том, что применение трехкомпонентной терапии в течение 6 нед будет не менее эффективно, чем ее использование в течение 6 мес, сопоставимые результаты отмечались в обеих группах. Несмотря на то что такие данные необходимо подтвердить в ходе выполнения будущих исследований, полученные результаты представляют определенную доказательную информацию о том, что после имплантации СЛП у таких больных возможно обойтись без длительного применения трехкомпонентной терапии. В любом случае полученные данные очень важны с клинической точки зрения, так как позволяют предположить, что больным, применяющим ПАК (обычно это больные более пожилого возраста и больные с более сложным поражением коронарных артерий), можно в качестве стандартной тактики имплантировать СЛП, а продолжительность ДКАТ у них может быть сопоставимой с таковой после имплантации ГМС.

Авторы исследования отмечают ряд его недостатков. Во-первых, исследование ISAR-TRIPLE имело ограничения, присущие любым РКИ, в которых не применялся слепой метод. Несмотря на то что авторы исследования старались уменьшить такую систематическую ошибку, оценивая частоту развития неблагоприятных исходов с помощью анализа, выполняемого исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение, а также за счет использования определенных критериев при оценке неблагоприятных исходов и подтверждения таких исходов с использованием слепого метода на основании оригинальных данных, полученных в ходе выполнения исследования, полностью исключить ее не представлялось возможным. Кроме того, исследование не обладало

достаточной статистической мощностью для выявления различий между группами по частоте развития отдельных компонентов основного показателя, и любые сравнения между группами по таким исходам должны выполняться с осторожностью. Следует также отметить, что статистическая мощность исследования была рассчитана для снижения частоты развития неблагоприятных исходов (примерно на 60%), включенных в основной показатель, а выполнение тестов на взаимодействие в ходе выполнения анализа в подгруппах больных с определенными характеристиками также не имело достаточной статистической мощности.

Результаты вторичного анализа данных, полученных в течение первых 6 нед, должны интерпретироваться с осторожность. Более того, выполнение рандомизации после окончания начального 6-недельного периода могло быть более приемлемым. Однако для удобства включения больных в исследование в нескольких относительно недавно выполненных исследованиях по оценке оптимальной продолжительности ДКАТ после имплантации СЛП рандомизацию выполняли во время выполнения исходного ЧВКА [27, 28]. В ходе выполнения исследования не оценивали эффекты применения новых ПАК, а также новых более мощных антиагрегантов, так как они еще не были одобрены к применению, когда разрабатывалось исследование ISAR-TRIPLE. На основании ограниченных данных можно предположить, что риск развития кровотечения снижается при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином в составе трехкомпонентной терапии [29], но такой риск повышается при применении прасугрела по сравнению с клопидогрелом в составе такой терапии [30]. Следует, однако, отметить, что результаты исследования ISAR-TRIPLE могут оказаться полезными при выборе продолжительности терапии в будущих исследованиях с использованием новых ПАК и/или антагонистов рецепторов аденозиндифосфата. Обращает внимание, что через 6 мес после рандомизации 25% больных не соблюдали предписанный режим приема клопидогрела. Больным, которые перенесли осложнения, связанные с ишемией, может потребоваться более длительная терапия клопидогрелом, в том числе отдельным больным, которые в ходе выполнения исследования ISAR-TRIPLE не соблюдали режим приема клопидогрела, что могло, по крайней мере отчасти, обусловливать отрицательный результат исследования. Впрочем, частота несоблюдения предписанного режима была сопоставима с таковой в других исследованиях по оценке эффектов антитромботической терапии (например, частота несоблюдения предписанного режима приема аспирина в исследовании WOEST достигала 33,5% [13], антагониста рецепторов аденозиндифосфата в исследовании PLATO — 22% [31], клопидогрела в исследовании SECURITY — 34% [32]). Наконец, нельзя не учитывать, что оптимальная продолжительность терапии может варьировать в зависимости от типа СЛП, но статистическая мощность исследования ISAR-TRIPLE была недостаточной для оценки необходимой продолжительности трехкомпонентной терапии после имплантации СЛП разных типов.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование***

Характеристика	Группа 6 нед (*n*=307)	Группа 6 мес (*n*=307)
Исходные клинические характеристики:		
возраст, годы	73,9±7,7	73,3±8,7
женский пол	25,4	21,2
ИМТ, кг/м^2	27,5±4,2	27,9±4,6
сахарный диабет	27,7	23,5
потребность в инсулинотерапии	7,8	7,5
артериальная гипертония	76,9	75,6
гиперхолестеринемия	73,9	74,9
курение	9,1	10,4
ИМ в анамнезе	29,3	24,8
КШ в анамнезе	23,8	16,6
поражение нескольких КА	72	70,3
Определенные клинические проявления в момент госпитализации:		
ОИМпST	1	0,7
ОИМбпST	16,3	13,4
нестабильная стенокардия	16	16,9
стабильная стенокардия	66,8	69,1
Терапия, применяемая при выписке:		
аспирин	100	100
клопидогрел	100	100
β-блокаторы	86,3	87,6
ингибиторы АПФ	64,2	64,5
БРА	23,1	23,4
антагонисты кальция	22,8	25,7
диуретики	68,4	65,8
статины	85,3	84,7
Определенные показания к применению пероральных антикоагулянтов:		
фибрилляция или трепетание предсердий	82,7	85
механический клапанный протез	5,5	9,1
венозные тромбоэмболии	7,5	3,6
другие	4,2	2,3
Определенная оценка по шкале CHA_2DS_2-VASc, баллы:		
1	0	0,4
2	4,7	6,9
3	10,6	16,1
4	27,2	26,8
5	27,6	28,4
6	19,7	14,6
7	6,3	5,4
8	3,1	0,8
9	0,8	0,8

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или как число больных (в %). ИМТ — индекс массы тела; ИМ — инфаркт миокарда; КШ — коронарное шунтирование; КА — коронарная артерия; ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Wijns W., Kolh P., Danchin N., et al.* Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010;31:2501—2555.
2. *Schomig A., Neumann F.J., Kastrati A., et al.* A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med 1996;334:1084—1089.
3. *Connolly S., Pogue J., Hart R., et al.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903—1912.
4. *Schlitt A., von Bardeleben R.S., Ehrlich A., et al.* Clopidogrel and Aspirin in the Prevention of Thromboembolic Complications After Mechanical Aortic Valve Replacement (CAPTA). Thromb Res 2003;109:131—135.
5. *Faxon D.P., Eikelboom J.W., Berger P.B., et al.* Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. Thromb Haemost 2011;106:572—584.
6. *Lip G.Y., Windecker S., Huber K., et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syn-

drome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and Euro- pean Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Eur Heart J 2014;35:3155—3179.

7. *Schulz S., Schuster T., Mehilli J., et al.* Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. Eur Heart J 2009;30:2714—2721.
8. *Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., et al.* Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation 2012;126:1185—1193.
9. *Ruiz-Nodar J.M., Marin F., Sanchez-Paya J., et al.* Efficacy and safety of drug-eluting stent use in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2009;30:932—939.
10. *Sarafoff N., Ndrepepa G., Mehilli J., et al.* Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anticoagulation. J Intern Med 2008;264:472—480.
11. *Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541—619.
12. *January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014; 64:e1—76.
13. *Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381:1107—15.
14. *Huber K., Airaksinen K.J., Cuisset T., et al.* Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. Thromb Haemost 2011;106:569—571.
15. *Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al.,* on behalf of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And EFficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) trial investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. Eur Heart J 2015 Jan 23 [Epub ahead of print].
16. *Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155—2166.
17. *Cassese S., Byrne R.A., Tada T., et al.* Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2012;33:3078—3087.
18. *Feres F., Costa R.A., Abizaid A., et al.* Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. JAMA 2013;310:2510—2522.
19. *Lee C.W., Ahn J.M., Park D.W., et al.* Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. Circulation 2014;129:304—312.
20. *Silber S., Kirtane A.J., Belardi J.A., et al.* Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. Eur Heart J 2014;35:1949—1956.
21. *Ndrepepa G., Berger P.B., Mehilli J., et al.* Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. J Am Coll Cardiol 2008;51:690—697.
22. *Ndrepepa G., Schuster T., Hadamitzky M., et al.* Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. Circulation 2012;125:1424—1431.
23. *Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G., et al.* Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2218—2230.
24. *Ruiz-Nodar J.M., Marin F., Hurtado J.A., et al.* Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. J Am Coll Cardiol 2008;51:818—825.
25. *Alexander J.H., Lopes R.D., James S., et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2011;365:699—708.
26. *Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9—19.
27. *Kim B.K., Hong M.K., Shin D.H., et al.* A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation). J Am Coll Cardiol 2012;60:1340—1348.
28. *Gwon H.C., Hahn J.Y., Park K.W., et al.* Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. Circulation 2012;125:505—513.
29. *Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., et al.* Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation 2013;127:634—640.
30. *Sarafoff N., Martischnig A., Wealer J., et al.* Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. J Am Coll Cardiol 2013;61:2060—2066.
31. *Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045—1057.
32. *Colombo A., Chieffo A., Frasheri A., et al.* Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by 6- Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy: the SECURITY randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 2014;64:2086—2097.