Сравнение эффективности приема двухкомпонентной антиагрегантной терапии в течение 6 и 12 мес или более после выполнения чрескожного вмешательства на коронарных артериях у больных с острым коронарным синдромом: результаты открытого рандомизированного клинического исследования SMART-DATE

Источник: *Hahn J.Y., Song Y.B., Oh J.H., et al.* 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2018 Mar 9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30493-8. [Epub ahead of print].

Повышенный риск развития инфаркта миокарда при использовании двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ) в течение 6 мес и широкие границы доверительного интервала по данным анализа, выполненного для проверки гипотезы о не меньшей эффективности применения ДКАТ в течение 6 мес по сравнению с ДКАТ в течение 12 мес или более, не позволяют сделать вывод о том, что укороченный период применения ДКАТ безопасен у больных с острым коронарным синдромом, у которых было выполнено чрескожное вмешательство на коронарных артериях при использовании современных стентов с лекарственным покрытием. Продленная ДКАТ у больных с острым коронарным синдромом в отсутствие чрезмерно повышенного риска кровотечения должен оставаться стандартным подходом к лечению таких больных.

ДКАТ — двухкомпонентная антиагрегантная терапия
ИМ — инфаркт миокарда
КА — коронарная артерия
ОКС — острый коронарный синдром
ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях

Предпосылки к проведению исследования

В соответствии с современными рекомендациями [1, 2] применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ), включающей аспирин и ингибитор $P2Y_{12}$, считается обоснованным после имплантации стента с лекарственным покрытием больному с острым коронарным синдромом (ОКС). Однако имеются лишь ограниченные данные об оптимальной продолжительности ДКАТ у больных с ОКС, у которых было выполнено чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧВКА).

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных с ОКС, которым выполнили ЧВКА, применение ДКАТ в течение 6 мес будет не менее эффективно, чем ДКАТ в течение 12 мес или более.

Структура исследования

Многоцентровое открытое РКИ, выполненное в 31 исследовательском центре Южной Кореи, для проверки гипотезы о не менее высокой эффективности ДКАТ в течение 6 мес по сравнению с ДКАТ в течение 12 мес или более; продолжительность наблюдения 18 мес.

Больные

В исследование включали больных с такими формами ОКС, как нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST и острый ИМ с подъемом сегмента ST. Для включения в исследование у больных должен был быть хотя бы один участок поражения коронарной артерии (КА) диаметром в диапазоне от 2,25 до 4,25 мм и стенозированием на 50% и более по данным визуальной оценки, в котором можно было выполнить ЧВКА со стентированием.

Главные критерии исключения: непереносимость или противопоказания к применению аспирина, клопидогрела, гепарина, биолимуса, эвеолимуса, зотаролимуса или контрастного вещества; наличие активного патологического кровотечения; тяжелого кровотечения в течение предшествующих 3 мес; перенесенная хирургическая операция с большим объемом вмешательства в течение предшествующих 2 мес; наличие в анамнезе геморрагического диатеза или коагулопатии; предполагаемая продолжительность жизни менее 2 лет; предполагаемое плановое хирургическое вмешательство в течение 12 мес, а также участие в других исследованиях по оценке эффективности лекарственных препаратов или устройств.

Вмешательство

Во время выполнения ЧВКА больных в соотношении 1:1 распределяли в группу применения ДКАТ в течение 6 мес (группа ДКАТ 6 мес) и группу применения ДКАТ в течение 12 мес (группа ДКАТ 12 мес и более). В период выполнения исследования в Южной Корее стали доступны прасугрел и тикагрелор, так что с определенного момента рандомизацию выполняли с использованием стратификации в зависимости от типа применяемого ингибитора рецепторов тромбоцитов $P2Y_{12}$. Кроме того, для уменьшения возможности систематической ошибки, связанной с использованием стентов определенного типа, больных также в соотношении 1:1:1 рандомизировали в группы использования стентов одного из трех типов: стенты с лекарственным покрытием зотаролимусом (Resolute Integrity, «Medtronic Vascular», Санта Роза, штат Калифорния, США), эверолимусом (Xience Prime, «Abbott Vascular», Санта Клара, штат Калифорния, США) или биолимусом А9 (BioMatrix Flex, «Biosensors Inc», Ньюпорт Бич, Калифорния, США). В пораженные участки КА можно было имплантировать только стенты определенного

типа в соответствии с результатами рандомизации. Однако допускалась имплантация и других стентов в случае неуспешности имплантации стента соответствующего типа или в случаях, когда, по мнению врача, в интересах больного более обоснована имплантация другого стента.

Все больные принимали нагрузочную дозу аспирина по 300 мг и клопидогрела по 300 или 600 мг не позднее чем за 12 ч до ЧВКА, за исключением больных, которые ранее уже принимали такие антиагреганты. Причем, если больной не мог принять нагрузочную дозу в течение 12 ч до вмешательства, нагрузочная доза клопидогрела 600 мг назначалась как можно раньше до выполнения ЧВКА. После завершения ЧВКА аспирин (по 100 мг 1 раз в день) назначали на неопределенно длительное время и клопидогрел (по 75 мг 1 раз в день) — в соответствии с результатами рандомизации (6 мес или 12 мес или более). Как указывалось ранее, прасугрел и тикагрелор стали доступны в Южной Корее в ходе выполнения исследования. В связи с этим с декабря 2014 г. прием нагрузочной дозы прасугрела 60 мг с последующим приемом 10 мг/сут или нагрузочной дозы тикагрелора 180 мг с последующим приемом 90 мг 2 раза в сутки можно было использовать вместо клопидогрела. После вмешательства всем больным рекомендовали применение оптимальной лекарственной терапии, включающей статины, β-блокаторы и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, при наличии показаний, соответствующих современным клиническим рекомендациям. После выполнения исходного ЧВКА больных обследовали через 1, 6, 12 и 18 мес.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель общей смертности, частоты развития ИМ или инсульта в течение 18 мес после ЧВКА, выполненного по поводу ОКС у больных, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что у всех больных применялось назначенное лечение.

Дополнительные показатели: индивидуальные компоненты основного показателя; частота определенного или вероятного тромбоза стента и частота развития кровотечения 2—5-го типа по критериям академического консорциума исследователей в течение 18 мес после выполнения исходного вмешательства.

Основные результаты

В период между 5 сентября 2012 г. и 31 декабря 2015 г. в исследование были включены 2712 больных: в группу ДКАТ 6 мес и группу ДКАТ 12 мес или более 1357 и 1355 больных соответственно. В группе ДКАТ 6 мес и группу ДКАТ 12 мес или более в качестве ингибитора рецепторов тромбоцитов $P2Y_{12}$ клопидогрел принимали 79,7 и 81,8% больных соответственно.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель общей смертности, частоты развития ИМ или инсульта в течение 18 мес после ЧВКА, выполненного по поводу ОКС, у больных, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что у всех больных применялось назначенное лечение, в группе ДКАТ 6 мес и ДКАТ 12 мес или более развились у 63 и 56 больных соответственно (кумулятивная частота таких исходов достигала 4,7 и 4,2% соответственно; различие по абсолютному риску составляло 0,5%; верхняя граница 95% одностороннего ДИ достигала 1,8%; p=0,03 для анализа, выполненного для проверки гипотезы о не менее высокой эффективности ДКАТ в течение 6 мес по сравнению с ДКАТ в течение 12 мес или более при заранее принятой границе 95% ДИ для такого анализа 2,0).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группой ДКАТ 6 мес и группой ДКАТ 12 мес или более по общей смертности (2,6 и 2,9% соответственно; отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,57 до 1,42; p=0,90) и частоте развития инсульта (0,8 и 0,9% соответственно; отношение риска 0,92 при 95% ДИ от 0,41 до 2,08; p=0,84), ИМ статистически значимо чаще развивался в группе ДКАТ 6 мес по сравнению с ДКАТ 12 мес или более (1,8 и 0,8% соответственно; отношение риска 2,41 при 95% ДИ от 1,15 до 5,05; p=0,02). Причем тромбоз стента в группе ДКАТ 6 мес и группе ДКАТ 12 мес или более развился у 1,1 и 0,7% больных соответственно (отношение риска 1,50 при 95% ДИ от 0,68 до 3,35; p=0,32).

Частота развития кровотечений 2—5-го типа по классификации по критериям академического консорциума исследователей в группе ДКАТ 6 мес и группе ДКАТ 12 мес или более составляла 2,7 и 3,9% соответственно (отношение риска 0,69 при 95% ДИ от 0,45 до 1,05; p=0,09).

Результаты анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, были сходны с результатами анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение.

Выводы

Повышенный риск развития ИМ при использовании ДКАТ в течение 6 мес и широкие границы доверительного интервала по данным анализа, выполненного для проверки гипотезы о не меньшей эффективности применения ДКАТ в течение 6 мес по сравнению с ДКАТ в течение 12 мес и более, не позволяют сделать вывод о том, что укороченный период применения ДКАТ безопасен у больных с ОКС, у которых было выполнено ЧВКА при использовании современных стентов с лекарственным покрытием.

Продленная ДКАТ у больных с ОКС в отсутствие чрезмерно повышенного риска кровотечения должна оставаться стандартным подходом к лечению таких больных.

Вопросы и комментарии

1. Почему продолжает привлекать внимание поиск оптимальной продолжительности ДКАТ у больных с ОКС?

Имеются достаточно убедительные данные, свидетельствующие о том, что развитие ОКС обусловлено атеросклерозом и тромбозом КА. Кроме того, известно, что стентирование КА приводит к дальнейшему нарушению целостности атеросклеротической бляшки, стимулируя развитие тромбоза [3]. Результаты анализа данных, полученных в крупных регистрах, подтвердили мнение о том, что риск развития повторного ИМ сохраняется в течение длительного периода. В ходе выполнения большого числа клинических исследований были получены данные о снижении такого риска за счет применения ДКАТ. В то же время риск развития кровотечений при использовании ДКАТ влияет на степень соблюдения предписанной терапии и часто становится причиной для временного или стойкого прекращения антитромбоцитарной терапии [4]. Следовательно, больные с ОКС имеют повышенный риск

развития кровотечений при использовании ДКАТ и высокий риск развития повторных осложнений, обусловленных ишемией, после досрочного прекращения терапии; оба риска отрицательно влияют на прогноз [4] и стоимость лечения. Сложной задачей остается достижение баланса между эффективностью ДКАТ (за счет изменения интенсивности и продолжительности терапии) и ее безопасностью [5].

2. Какие недостатки исследования можно отметить?

Более 26% больных (357 из 1357) в группе ДКАТ 6 мес применяли ДКАТ в течение более 6 мес. Однако авторы исследования SMART-DATE не комментировали причины такого отклонения от протокола. Можно предполагать, что прекращение ДКАТ через 6 мес у таких больных не считалось безопасным в связи с повышенным риском развития осложнений, обусловленных ишемией [3]. Кроме того, в ходе выполнения данного исследования с определенного момента была возможность применения прасугрела и тикагрелора. Результаты анализа взаимодействия не позволяли предположить влияние типа применяемого ингибитора рецепторов тромбоцитов $P2Y_{12}$ на частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель. Однако следует отметить, что при планировании исследования не предполагалась оценка эффекта разных ингибиторов рецепторов тромбоцитов $P2Y_{12}$, а само исследование не имело достаточной для такой оценки статистической мощности. Кроме того, в критериях исключения из исследования не указывались такие противопоказания к приему прасугрела, как наличие в анамнезе сосудисто-мозгового заболевания или необходимость в снижении дозы прасугрела у больных с низкой массой тела или более пожилого возраста; так что остается неясным, на чем основывался выбор определенного ингибитора рецепторов тромбоцитов $P2Y_{12}$.

Таким образом, к ограничениям данного исследования следует в первую очередь отнести относительно небольшой объем выборки, что обусловливало недостаточную статистическую мощность для оценки частоты развития таких немногочисленных неблагоприятных клинических исходов, как тромбоз стента или тяжелое кровотечение. Кроме того, в группе ДКАТ 6 мес довольно часто применялась тактика, которая соответствовала таковой в группе ДКАТ 12 мес или более, что было обусловлено открытым характером исследования.

3. Насколько значимым было различие между группами по частоте развития кровотечений?

Частота развития кровотечений 2—5-го типов по критериям академического консорциума исследователей в группе ДКАТ 6 мес и группе ДКАТ 12 мес и более составляла 2,7 и 3,9% соответственно (отношение риска 0,69 при 95% ДИ от 0,45 до 1,05; p=0,09). Однако, по мнению Z. Motovska и D. Bhatt [3], при увеличении объема выборки такие различия могли становиться статистически значимыми. При этом нельзя не отметить, что увеличение риска развития кровотечения при более длительной ДКАТ было не больше предполагаемого, особенно с учетом мнения о том, что у лиц монголоидной расы риск развития кровотечений, обусловленный применением антитромботических препаратов, обычно выше, чем у жителей Европы и Северной Америки [6, 7].

4. Какие можно отметить наиболее важные с клинической точки зрения результаты исследования SMART-DATE?

Результаты исследования SMART-DATE еще раз подтвердили мнение о том, что у больных с ОКС, которым выполняют ЧВКА, минимальная продолжительность ДКАТ должна достигать 12 мес. В соответствии с опубликованными ранее данными [8], риск развития повторных осложнений, обусловленных ишемией, связан не только с участками КА, которые были причиной развития ИМ, но также с другими участками поражения КА. После 30-го дня ДКАТ риск развития осложнений, обусловленных ишемией, статистически значимо превосходит риск развития кровотечений, что подтверждает обоснованность использования ДКАТ в течение 1-го года после развития ИМ и, возможно, в течение более длительного периода [9].

5. Как достичь баланса между уменьшением риска развития осложнений, обусловленных ишемией, и риска развития кровотечений при использовании ДКАТ?

По мнению Z. Motovska и D. Bhatt [3], у больных с высоким риском кровотечения более обоснованная тактика должна включать не уменьшение продолжительности ДКАТ, а в первую очередь устранение факторов риска развития кровотечений [10—12]. На самом деле имеется довольно много данных о тактике оптимизации ДКАТ. Так, представляется перспективным использование шкал для определения оптимальной продолжительности ДКАТ, в которых учитывается как риск развития осложнений, обусловленных ишемией, так и риск развития кровотечений [13]. Кроме того, продолжает активно изучаться роль оценки агрегации тромбоцитов и генотипирования с целью подбора оптимального режима применения ДКАТ [3]. Помимо этого, результаты относительно недавно выполненных исследований указывают на роль сочетанной терапии антиагрегантами и антикоагулянтами [14]. Как бы там ни было, в настоящее время минимальная продолжительность ДКАТ в течение 12 мес после перенесенного ОКС должна считаться стандартной тактикой лечения, в то время как возможность применения ДКАТ в течение 6 мес, вероятно, можно учитывать у больных с исходно высоким риском развития кровотечения или при развитии кровотечения в период применения ДКАТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., et al.* 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2016;68:1082—1115.
2. *Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39:213—260.
3. *Motovska Z., Bhatt D.L.* 12 months of DAPT after acute coronary syndrome still beats 6 months. Lancet. 2018 Mar 9. pii: S0140-6736(18)30612-3. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30612-3. [Epub ahead of print].

4. *Mehran R., Baber U., Steg P.G., et al.* Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. Lancet 2013; 382:1714—1722.
5. *Bhatt D.L.* Intensifying platelet inhibition-navigating between Scylla and Charybdis. N Engl J Med 2007;357:2078—2081.
6. *Mak K.H., Bhatt D.L., Shao M., et al.* Ethnic variation in adverse cardiovascular outcomes and bleeding complications in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) study. Am Heart J 2009;157:658—665.
7. *Levine G.N., Jeong Y.H., Goto S., et al.* Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. Nat Rev Cardiol 2014;11:597—606.
8. *Varenhorst C., Hasvold P., Johansson S., et al.* Culprit and nonculprit recurrent ischemic events in patients with myocardial infarction: data from SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). J Am Heart Assoc 2018;7:e007174.
9. *Giustino G., Mehran R., Dangas G.D., et al.* Characterization of the average daily ischemic and bleeding risk after primary PCI for STEMI. J Am Coll Cardiol 2017;70:1846—1857.
10. *Cuisset T., Deharo P., Quilici J., et al.* Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. Eur Heart J 2017;38:3070—3078.
11. *Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., et al.* Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet 2017;390:1747—1757.
12. *Motovska Z., Hlinomaz O., Kala P., et al.* 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor. J Am Coll Cardiol 2018;71:371—381.
13. *Costa F., van Klaveren D., James S., et al.* Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet 2017;389:1025—1034.
14. *Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;391:205—218.