

Длительность применения двойной антиагрегантной терапии у больных коронарным атеросклерозом после имплантации стента

А. Б. Сумароков

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Оптимальные сроки проведения длительной двойной антитромбоцитарной терапии (ДДАТ) остаются неясными. После окончания обязательного стандартного срока ДДАТ (6–12 месяцев при имплантации покрытого стента) у части больных сохраняется риск тромботических осложнений, опасность тромбоза стента. Кроме того, существует реальная угроза кровотечений. В обзоре представлены результаты выполненных клинических исследований по проблеме продолжительности ДДАТ и данные метаанализов.

Ключевые слова: ИБС, имплантация стента, двойная антитромбоцитарная терапия, длительность двойной антитромбоцитарной терапии, прогноз.

The duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary atherosclerosis after stent implantation

A. B. Sumarokov

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Optimal longevity of dual antiplatelet therapy is uncertain. After implantation of drug-eluting stent 6–12 months dual antiplatelet therapy (DAPT) is needed. After this, some of patients have risk of thrombotic complications, very late stent thrombosis. From other hand, there is real risk of haemorrhagia. This review discuss results of long-term DAPT in clinical trials and meta-analyses on this theme.

Keywords: CHD, stent implantation, dual antiplatelet therapy (DAPT), longevity of DAPT, prognosis.

Продолжительность двойной антиагрегантной терапии (ДДАТ) после коронарного события (острый инфаркт миокарда, проведение эндоваскулярной ангиопластики, операция аортокоронарного шунтирования (АКШ)) является актуальной темой дебатов в медицинском сообществе в силу ряда причин. Проведенные ранее исследования по применению антиагрегантной терапии, обладающие достаточной статистической мощностью и способные дать доказательную информацию о влиянии на исходы заболевания, выполнялись на фоне существенно изменяющихся методик проведения инвазивных вмешательств и характеристик имплантов, внедрения новых средств медикаментозного лечения, тактики их применения, средств лечения сопутствующей патологии. Причины нерешенности вопроса кроются также в недостаточных возможностях оценки влияния фундаментальных механизмов атеротромбоза в приложении к судьбе конкретного больного, несовершенстве наших

решений при выборе опоры при балансировании между рисками тромбоза и кровотечения. Одной из возможных причин является недоучет возможного неравномерного распределения рисков осложнений в наблюдаемых группах больных. Многие работы были неоднородны по характеристикам больных ишемической болезнью сердца (ИБС), так как в обследованные группы включены и больные острым коронарным синдромом (ОКС), и стабильные больные хронической ИБС, прогноз которых различается. Часть нерешенных вопросов возникает из-за сложности фармакоэкономических аспектов проблемы. Важный для практики регламент возможного перехода на монотерапию антиагрегантами после окончания обязательного периода ДДАТ остается неразработанным.

Действующие на сегодня «Рекомендации ESC/EACTS (2014) по реваскуляризации миокарда» советуют не менее чем месячный обязательный срок ДДАТ после установки голометаллического стента



(ГМС). При имплантации стентов с лекарственным покрытием рекомендуется срок как минимум 6 месяцев, причем в случае реальной опасности кровотечения он также может быть сокращен [1]. Рекомендации американских кардиологов (АНА) придерживаются обязательного срока терапии 12 месяцев [2]. Терапия АСК продолжается пожизненно. В последнее время продолжительность ДДАТ стала выходить за рамки этих сроков. Основным побудительным поводом для продления сроков ДДАТ свыше указанных сроков является угроза позднего или очень позднего тромбоза стента (ПТС/ОПТС) как возможная причина ОКС. Данные выполненных исследований о длительности проведения ДДАТ и ее влиянии на частоту ишемических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствующие прямо или косвенно о склонности к тромбообразованию, имеют противоречивый характер и не смогли дать на сегодня окончательный ответ.

Склониться в сторону укорочения продолжительности курса могут заставить наличие угрозы кровотечения, необходимость приема по показаниям непрямых антикоагулянтов, пожилой возраст, малая масса тела, планируемое серьезное хирургическое вмешательство. Предпосылками для удлинения курса ДДАТ могут служить проведение ангиопластики в остром периоде инфаркта миокарда, вмешательства на сложных стенозах (бифуркационные, стволые), остаточный стеноз, неполное расправление стента, имплантация стента с лекарственным покрытием первого поколения, сопутствующая патология, характеризующаяся склонностью к тромбообразованию, указания на тромбоз стента в анамнезе. Сюда же следует

отнести и группу больных сахарным диабетом (табл. 1).

Эффекты длительной, проводимой на протяжении нескольких лет, ДДАТ у больных ИБС начали изучаться около 15 лет назад в исследованиях Duke Heart Registry, FAST-MI, CASPAR AA, CHARISMA [3, 4, 5, 6]. На раннем этапе изучения проблемы превентивные эффекты ДДАТ рассматривались в основном только в первые 6–12 месяцев после имплантации СЛП [7]. В работе FAST-MI не было получено различий в летальности к концу пятого года лечения между группами одностепенной и четырехгодичной терапии [4]. В исследовании CASPAR оценивалось влияние ДДАТ при стенозирующем атеросклерозе сосудов ног на протяжении 2 лет [5]. Длительная терапия не повлияла на частоту ампутаций, а частота кровотечений не различалась в группе лиц, принимавших только клопидогрел, и в группе, принимавшей его в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК), хотя частота кровотечений при комбинированной терапии была несколько выше. В исследовании ACTIVE A двойная дезагрегантная терапия была применена у 3772 больных постоянной или пароксизмальной фибрилляцией предсердий на протяжении в среднем до 3,5 года [8]. Частота кардиальных событий на фоне ДДАТ не отличалась значимо от группы, получавшей АСК, но были отмечены различия по геморрагическим осложнениям: 2,0% в год на ДДАТ против 1,3% на АСК ($p < 0,001$).

В шведском регистре больных, получавших ДДАТ после ОКС (SWEDEHEART), выполнено сравнение трехмесячного курса терапии и более продолжительных периодов [9]. Исследование подтвердило

Таблица 1. Группы факторов, оказывающих влияние на прогноз больного после чрескожного коронарного вмешательства и длительность двойной антиагрегантной терапии

Статус здоровья больного: возраст, факторы риска атеросклероза, ОКС; тяжелая сопутствующая патология (болезни печени, язвенная болезнь, анемия)
Наиболее значимые сопутствующие заболевания, ускоряющие течение атеротромбоза (тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность, сопутствующая патология, характеризующаяся тромбогенностью и гиперпродукцией факторов воспаления); тромбоз стента в анамнезе; учет текущих коморбидных состояний (перенесенный инсульт)
Анатомо-морфологические характеристики сосуда и стенозирующей атеромы: множественность локусов поражения, диаметр сосуда, протяженность стеноза, бифуркационный стеноз, наличие кальциноза
Особенности проводимой антитромботической терапии: наличие у больного резистентности к антиагрегантам; необходимость приема пероральных антикоагулянтов; наличие геморрагического диатеза
Дефекты выполнения ангиологического вмешательства: остаточный стеноз, неполное расправление стента, осложнения манипуляции; длина эндопротеза
Социальные факторы, несоблюдение больным предписанных медицинских рекомендаций (non compliance), досрочное прерывание терапии антиагрегантами, особенно в ранние сроки после ЧКВ, замена антиагрегантов (в том числе эффективного антиагреганта на неэффективный)

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

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

Автор, год, ссылка	Исследование (акроним)	Диагноз при включении в исследование	Число больных	Сроки наблюдения	Выводы: предпочтение короткому курсу (КК) или длительному курсу (ДК)
Schulz-Shnupke S. et al, 2014 [39]	ISAR-SAFE	ИБС, ЧКВ + С	4005	6 мес vs 12 мес	Нет различий в прогнозе
Colombo A. et al, 2014 [40]	SECURITY	ИБС, ЧКВ + С	1399	6 мес vs 12 мес; 12 мес vs 24 мес	Нет преимуществ ДК перед КК
Valgimigli M. et al, 2010 [19]	PRODIGY	ИБС, ЧКВ + С	1970	6 мес vs 24 мес	Нет различий в прогнозе при КК и ДК
Gilard M. et al, 2015 [13]	ITALIC	ИБС, ЧКВ + С	1822	6 мес vs 24 мес	Нет различий в прогнозе ТС и гмр
Gwon H. C. et al, 2014 [41]	EXCELLENT	ИБС, ЧКВ + С	1443	6 мес vs 12 мес	Риск ТС при КК не выше. Прогноз ИМ не определен из-за малого n
Kim B. K. et al, 2012 [42]	RESET	ИБС, ЧКВ + С	2117	3 мес vs 12 мес	КК не хуже ДК
Feres F. et al, 2012 [43]	OPTIMIZE	ИБС, ЧКВ + С	3119	6 мес vs 12 мес	КК не хуже ДК, риск ТС не возрос
Mauri L. et al, 2014 [10]	DAPT	ИБС, ЧКВ + С	9961	12 мес vs 30 мес	ДК снижает ИшОССЗ при росте гмр
Lee S. W. et al, 2014 [12]	DES-LATE	ИБС, 42 мес после ЧКВ + С	5045	12 мес vs 36 мес	Продление ДААТ не влияет на прогноз ССЗ
Collet J. P. et al, 2014 [44]	ARCTIC- Interruption	ИБС, 1 год после ЧКВ + С	1259	12 мес vs 18–36 мес (~17 мес)	ДК не дает явной пользы, растет риск гмр
Park S. J. et al, 2010 [45]	REAL/ZEST LATE	Стаб. ИБС	2701	12 мес vs 36 мес	ДК не влияет на прогноз ССЗ
Belch J. J. et al, 2010 [5]	CASPAR	АПАНК	851	6 мес vs 24 мес	ДК не влияет на прогноз ССЗ, но уменьшает симптомы
The SPS3 Investigators, 2012 [34]	SPS3	Лакунарный инсульт	3020	Лечение ~3,4 года	ДААТ 3,4 года не имела преимуществ
Varenhorst C. et al, 2014 [9]	Регистр SWEDEHEART	ОКС	56 440	3 мес, > 3,6 мес, > 6 мес	Курс > 6 мес эффективнее
Hu T., Wang H.-C, 2012 [46]	—	ИБС, ЧКВ + С	216	12 мес vs 36 мес	12 мес ДААТ достаточно
Helft G. et al, 2015 [47]	OPTIDUAL	ИБС, ЧКВ + С	1385	12 мес vs 48 мес	Нет различий в прогнозе ССЗ
Faxon D. P. et al, 2012 [48]	Регистр Veterans Administration Healthcare System.	ИБС, ЧКВ + С	29 175	~4,3 мес vs ~18,3 мес	Лучше ДК, особенно при СЛП



Tanzilli G. et al, 2009 [49]	TYCOON	ИБС, ЧКВ + С	897	12 мес vs 24 мес	ДДАТ снижает ОПТС
Manchuelle A. et al, 2015 [51]	—	ИБС, ЧКВ + С при протяженном (> 30 мм) стенозе	460	12 мес vs 38,3 мес	Прогноз при ДК лучше
Kotani J.-I. et al, 2013 [52]	Регистр J-PMC	ИБС, ЧКВ + С (через год)	1691	1 год + 48 мес vs 12 мес	ДК не снижает ИшОССЗ, гмр растут

Примечание: АПАНК – атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей; гмр – кровотечение; ДДАТ – двойная антиагрегантная терапия; ДК – длительный курс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИшОССЗ – ишемическое осложнение ССЗ (смерть, инфаркт, ишемический инсульт); КК – короткий курс двойной антиагрегантной терапии; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ТС – тромбоз стента; ЧКВ + С – чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией стента.

представление о недостаточности 6 месяцев терапии для предотвращения повторного коронарного события. Среди ограничившихся полугодовым курсом терапии частота конечных точек исследования составила 29,2/1000 человеко-лет наблюдения, а среди продолживших лечение – 20,4 ($p=0,0012$). Польза выполненной реваскуляризации подтверждена наблюдениями, показавшими вдвое более низкую частоту коронарных событий среди реваскуляризированных больных, чем среди лиц, не прошедших ее, 25,0 против 49,6/1000 человеко-лет наблюдения. В работах последних лет акцент сместился в сторону большей продолжительности наблюдения – 2–4 года. Разброс полученных в литературе выводов при решении вопроса о рекомендуемой длительности лечения виден уже при беглом ознакомлении с табл. 2.

Наиболее крупным исследованием последних лет по представленной проблеме явилось Dual Antiplatelet Therapy study (DAPT study) [10]. В этом исследовании наблюдали 9961 больного ИБС, у половины группы продолжали лечение после года наблюдения еще на протяжении 30 месяцев. Другая половина группы была переведена на монотерапию АСК и вошла в группу сравнения. Под влиянием лечения за 2,5 года снизился риск тромботических осложнений (частота ИМ снизилась до 2,1% против 4,1%, $p<0,001$, OR=0,47; частота ТС снизилась до 0,4% против 1,4%, $p<0,001$, OR=0,29). Негативной стороной явилось увеличение частоты кровотечений до 2,53% при продолжении приема ДДАТ против 1,57% среди прекративших ($p=0,001$, OR=1,61). Частота кровотечений не уменьшалась при увеличении сроков терапии в отличие от частоты ишемических конечных точек, смертности от ИБС. Эти результаты укладывались в логику предшествующего опыта проведения ДДАТ. Развернулась дискуссия между сторонниками продолжения ДДАТ на неопределенно долгие сроки и сторонниками соблюдения осторожности при

назначении мощных антиагрегантов на длительные сроки. Безоговорочно принимать позицию какой-либо из сторон нельзя, так как одна сторона выдвигает доказательства предотвращения определенного числа новых случаев инфаркта миокарда и смерти из-за тромбоза стента, случаев ишемического инсульта (DAPT study [10], Регистр Veterans Administration healthcare system [3]), а другая указывает на полученное в этих исследованиях весьма небольшое количество конечных точек, что подвергает сомнению достоверность полученных результатов, незначительную в итоге длительного лечения пользу продления сроков такой терапии при несомненно наблюдающемся росте геморрагических осложнений [4, 11–13]. Остается совершенно неисследованным вопрос анемизации больных при длительной ДДАТ вследствие микрокровопотерь через кишечник. Авторы, исследующие новые коронарные стенты и влияние их на прогноз жизни больного, склонны видеть преимущества в возможности рекомендовать больным менее продолжительную ДДАТ. Хорошо известно, что в основе тромботических и геморрагических осложнений сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) лежат изменения системы гемостаза противоположной направленности. Соотношение рисков ишемических и геморрагических осложнений требует специальной количественной оценки, поскольку в некоторых исследованиях прогноз и исходы болезни исследовались совместно с использованием комбинированных конечных точек. По расчетам P. Garg и соавт., выполненным с помощью аналитической модели Маркова, установлено, что 30-месячное вмешательство будет успешным, если оно сможет достичь снижения риска тромбоза стента не менее чем 78% и 5,5%-ного снижения риска больших осложнений по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) [14].

Риск тромбоза

Внедрение современных регламентов фармакологического сопровождения чрескожных коронарных вмешательств, совершенствование методики их проведения, применение стентов новых поколений и разработка дифференцированных клинических показаний к имплантации позволили существенно снизить частоту тромбоза во время вмешательства в послеоперационном периоде, в среднеотдаленном (1–3 месяца) и в более поздние сроки – до года. Тромбоз стента (ТС) характеризуется повышенной летальностью больных, особенно при прерывании терапии в первые полгода лечения; показатель частоты ТС колеблется около 1% [15]. Очень поздним ТС (ОПТС) называют ТС, развившийся в срок свыше года после даты проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Реального маркера ОПТС на сегодня нет. В развитии острой коронарной недостаточности в поздние сроки после ЧКВ могут принимать участие не только собственно тромбоз в участке сосуда, куда был имплантирован эндопротез, но и возникновение новых или рост имеющихся атером в стенте, в других участках коронарного русла, желудочковые нарушения ритма. Возникновение тромботических событий связано с неравномерностью процесса эндотелизации стента, дефекты которой сегодня может метод оптической когерентной томографии. Верификация состоявшегося ОПТС возможна только при ангиографии или квалифицированной аутопсии. Вопрос об ОПТС непосредственно связан с нерешенностью проблемы оптимальной длительности (ДДАТ). Уже очень скоро после внедрения терапии клопидогрел + АСК (ДДАТ) при проведении ЧКВ был установлен риск, возникающий при ее отмене. Особенно высокий риск наблюдается, когда лечение прекращено в ранние сроки после ЧКВ. Такой риск сохраняется и позднее в интервалах 0–6, 7–12, 13–18 месяцев примерно с одной величиной относительного риска – 2,67 (1,54–6,64), 2,26 (1,18–4,33), 2,85 (0,96–8,50) [16]. Это может быть связано с повышенной тромбогенностью в данном участке сосуда, общей повышенной провоспалительной активностью, сопровождающейся активацией клеточных элементов крови. Риск тромбоза может быть связан с феноменом резистентности к антиагрегантам: к АСК, тиенопиридинам – из-за недостаточного эффекта препарата. Сложные проблемы возникают при экстренном проведении хирургических вмешательств в кардиохирургии, травматологии. В субисследовании PRODIGY было отдано предпочтение длительному курсу [17]. Сравнивался прогноз больных в двух группах, пролеченных антиагрегантами после коронарной пластики на протяжении 6 и 24 месяцев по поводу рестеноза стента (РС). После первого полугодия лечения у половины больных клопидогрел был исключен из ДДАТ с переводом на АСК. Кроме того, наблюдалась группа из 1746 человек, не имевших РС,

половина из которых составила контрольную группу. Всего под наблюдением находилось 224 больных с РС: 114 в группе короткого, шестимесячного курса и 110 в группе двухгодичного лечения. В то время как в группе больных без РС продолжительность лечения не сказалась на частоте конечных точек, в группе больных с состоявшимся рестенозом пролонгированный курс имел достоверное преимущество ($p=0,045$). Во вторые полгода основное число летальных исходов наблюдалось в группе короткого курса (закончившие прием клопидогрела во втором полугодии после вмешательства): 9 против 1 в группе продолживших лечение. На втором году прогноз течения болезни был примерно одинаковым в обеих группах. Можно предположить, что у больных с ранее отмеченным РС имелся более тяжелый атеросклероз коронарных артерий. При сравнении влияния ДДАТ на прогноз ишемических осложнений ССЗ у стабильных больных и больных, перенесших ОКС, в исследовании PRODIGY значимых различий в исходах в зависимости от длительности курса при первоначальном анализе не было установлено [18]. При ОКС конечные точки исследования (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) достигли 11,1% больных при двухгодичной ДДАТ и 11,7% при полугодичной ДДАТ ($p=0,67$, ОР=0,936, ДИ: 0,691–1,268); у больных стабильной ИБС при полугодичном курсе ДДАТ – 4,8% против 7,5% при 24-месячном курсе ДДАТ ($p=0,21$, ОР=1,591, ДИ: 0,773–3,278). При продлении ДДАТ дольше года риск геморрагических осложнений у больных стабильной ИБС по сравнению с перенесшими ОКС, возможно, повышен [18]. Интересно отметить, что при первоначальном анализе исследования PRODIGY было указано, что 24-месячный режим приема ДДАТ не вызывает дополнительного снижения общего числа случаев смерти, числа повторных инфарктов миокарда, инсультов, а прогноз определяется характеристиками имплантированного эндопротеза [19].

Одним из прогностически неблагоприятных факторов в отношении развития ПТС является сахарный диабет. Больные СД после имплантации СЛП и получавшие терапию инсулином в случае продолжения терапии антиагрегантами имели более благоприятные показатели выживаемости как при лечении инсулином, так и при инсулиннезависимом СД. Больные хроническими заболеваниями почек несут повышенный риск осложнений атероматоза. У больных заболеванием почек, которым было выполнено ЧКВ с имплантацией стента, продолжение ДДАТ после 12 месяцев может уменьшить риск смерти и повторного инфаркта [20].

Риск кровотечения

Риски кровотечения являются реально существующей угрозой при проведении ДДАТ, хотя частота их относительно невелика. Внимание врачей к отбору больных способствует их снижению. И все же

Таблица 3. Частота тромбоза стента, позднего тромбоза стента и очень позднего тромбоза стента в различные сроки после чрескожного коронарного вмешательства при различной длительности двойной антиагрегантной терапии

№	Автор, исследование, год, ссылка	Число больных	КТ	Короткий курс (n, %)	Продленный курс (n, %)	Оценка достоверности различий
1	PRODIGY substudy, Campo G. et al, 2014 [18]	110 (осн. группа; 24 мес) / 114 (реф. группа; 6 мес)	ТС ПТС	3 (2,5)	0	0,1
2	Gilard M. et al, ITALIC, 2015 [13]	910 (осн. группа; 24 мес) / 912 (реф. группа; 6 мес)	ТС ПТС	0	2 (0,5%)	0,99
3	Tanzilli G. et al, 2009 [49]	274 (осн. группа; 24 мес) / 173 (реф. группа; 12 мес)	ПТС ОПТС	54	1 0	p=0,02
4	Song P.S. et al, 2015 [50]	1140 (осн. группа; > 6 мес) / 534 (< 6 мес)	ТС	1 (0,2%)	1 (0,2)	—
5	Schulz-Schnupke S. et al, 2013 [39]	2003 (осн. группа; 12 мес) / 1997 (реф. группа; 6 мес)	ТС	5 (0,3%)	3 (0,2%)	0,49
6	Fere Feres F. et al, OPTIMIZE, 2013 [43]	1556 (осн. группа; 12 мес) / 1563 (реф. группа; 6 мес)	ТС	За 3 первых мес – 9 (0,6%); за последующие 9 мес – 4 (0,3%)	11 (0,7%) 1 (0,1%)	OP=0,81 OP=3,97
7	Lee C.W. et al, DES-LATE, 2014 [12]	2531 (ДАТ) / 2514 (моно-АСК)	ТС	—	8 (0,6%) 13 (1,0%)	p=0,2
8	Gwon H.-C. et al, EXCELLENT, 2012 [41]	722 (осн. группа; 12 мес) / 721 (реф. группа; 6 мес)	ТС	6 (0,9%)	1 (0,1%)	p=0,10
9	Colombo A. et al, SECURITY 2014 [40]	717 (осн. группа; 12 мес) / 682 (реф. группа; 6 мес)	ТС (1 г) ТС (2 г)	0,3% 0,1%	0,4% 0%	p=0,679 p=0,305

Примечание: ТС – тромбоз стента; ПТС – поздний тромбоз стента; ОПТС – очень поздний тромбоз стента; ДАТ – двойная антиагрегантная терапия.

этот риск остается значимым фактором, который следует всегда учитывать при формулировании показаний к проведению ЧКВ и решении вопросов дальнейшего лечения (см. табл. 3).

Кровотечения при ДДАТ могут возникать на амбулаторном этапе, изредка они имеют характер фатальных. Опасность при проведении ДДАТ представляют кровоизлияния на глазном дне и в замкнутые полости, например в полость спинномозгового канала. Представленные в табл. 2 исследования единодушны в констатации повышения частоты кровотечений при продолжении терапии клопидогрелом на более продолжительное время, в том числе и в тех работах, где частота не достигала статистически значимого уровня. В этих работах отмечается несомненный рост желудочно-кишечных кровотечений и инсульта. У больных, получающих ДДАТ, всегда существует угроза развития желудочно-кишечных кровотечений, в том числе

профузных. Существующая опасность кровотечения требует внимания от врача, оценки состояния желудочно-кишечного тракта перед ЧКВ, информированности больного (во избежание задержки обращения), учета возможностей оказания помощи (больной не должен пребывать в отдаленной местности). В целом риски кровотечения уступают по частоте риску тромбоза. При длительной терапии может проявиться себя онкопатология, скрытая к моменту начала лечения. Близкой по механизму является угроза инсультов у больных, получающих АСК, клопидогрел или их комбинацию. Риск инсульта растет при назначении новых препаратов – тикагрелора и прасугрела. Данные регистра (НМО Research Network-Stent Registry) о наблюдении в 2004–2007 годах 7689 больных, прошедших коронарное эндопротезирование, говорят о равной частоте перенесенных инфарктов и больших кровотечений: соответственно 3,7% и 3,6%. Отношение

Таблица 4. Риск кровотечения при различной длительности двойной антиагрегантной терапии. Результаты исследований в отношении частоты кровотечений у больных, пролеченных длительно (основная группа) и коротким курсом с последующей моно-АСК-терапией (референтная группа, группа плацебо)

№	Автор, исследование, год, ссылка	Число больных и сроки лечения в группах	Частота кровотечений на ДДАТ (%), выбор критериев			Частота кровотечений на плацебо + АСК			Различия между группой ДДАТ и АСК + плацебо
			Всего	Тяж.	Легк.	Всего	Тяж.	Легк.	
1	Mauri L, DAPT, 2014 [10]	5020 (осн. группа; 24 мес) / 1941 (реф. группа; 6 мес)	2,5% *	0,8%**	1,7%***	1,6%	0,6%	1,0%	* p=0,001 ** p=0,15 *** p=0,004 по сравнению с группой плацебо
			Критерии GUSTO						
2	Campo G. et al, PRODIGY substudy, 2014 [18]	110 (осн. группа; 24 мес) / 114 (реф. группа; 6 мес)	2/2	1/0	1/2	Нет данных			NS
			Критерии TIMI						
3	Gilard M. et al, ITALIC, 2015 [13]	910 (осн. группа; 24 мес) / 912 (реф. группа; 6 мес)	1,1%	0,3%	0,4%	1,2%	—	0,7%	NS
			Критерии TIMI						
4	Feres F. et al, OPTIMIZE, 2013 [43]	1556 (осн. группа; 12 мес) / 1563 (реф. группа; 3 мес)	—	0,4%	—	Нет данных			p=0,7
			—	0,2%	—				
			Критерии GUSTO						
5	Lee C.W. et al, DES-LATE, 2014 [12]	2531 (ДДАТ) / 2514 (моно-АСК)	1,4%	—	—	1,1%	—	—	p=0,20
			Критерии TIMI						
6	Kim B.-K. et al, RESET, 2012 [42]	1058 (осн. группа; 12 мес) / 1059 (реф. группа; 3 мес)	1,0%	0,6%	—		—	—	p=0,2 p=0,16
			0,5%	0,2%	—				
			Критерии собств.						
7	Gwon H.-C. et al, EXCELLENT, 2012 [41]	722 (осн. группа; 12 мес) / 721 (реф. группа; 6 мес)	1,4%	0,6%	—		—	—	p=0,12 (все) p=0,42 (тяж)
			0,6%	0,3%	—				
			Критерии TIMI						
8	Colombo A. et al, SECURITY 2014 [40]	717 (осн. группа; 12 мес) / 682 (реф. группа; 6 мес)	0,7%	—		1,1%			p=0,455
			Критерии BARC						
9	Tsai T. et al, HMORN – Stent, 2010 [22]	Всего 7689 больных на ДДАТ через 6–12–18 мес после ЧКВ	0–6 мес: 16,5%;			6,1%			p<0,003
			7–12 мес: 10,1%;			5,9%			p<0,031
			13–18 мес: 9,2%			3,9%			p<0,007
			Критерии ICD-9						



рисков кровотечения на ДДАТ на протяжении полутора лет колебалось от 2,7 (ДИ: 1,41–5,19) в первые полгода до 1,71 (ДИ: 1,05–2,79) в 7–12-й месяцы и до 2,34 (ДИ: 1,26–4,34) в 13–18-й месяцы терапии, что говорит о сохраняющемся на фоне ДДАТ риске кровотечения. В то же время вероятность ИМ на фоне ДДАТ снижалась [21]. В более поздних работах приводятся более низкие показатели частоты кровотечений (см. табл. 4).

Причина этого, по-видимому, заключается в повышении качества подготовки больных и накопленном опыте предупреждения кровотечений при проведении ДДАТ. Применяемая в некоторых работах комбинированная конечная точка, объединяющая инфаркты и кровотечения вместе, может нивелировать при окончательном анализе результатов влияние патологических процессов противоположной направленности. Вероятность кровотечений возрастает при глубоком подавлении функции тромбоцитов, которое можно отследить при выполнении тестов агрегации. Такие тесты, по-видимому, лучше оценивают риски кровотечений, чем риски тромбоза [22], что неудивительно, поскольку угроза ишемического осложнения ССЗ связана с более выраженным разнообразием действующих факторов, чем кровоточивость. Пожилым больным, старше 80 лет, не следует продлевать терапию более года [23].

Тактика отмены ДДАТ

Вопрос о тактике отмены ДДАТ или о переходах от одной комбинации антиагрегантов к другой в литературе обсуждается мало. Исследование ISAR-CAUTION поставило задачей сравнение прогноза больных при резкой и градуированной в течение 3 месяцев отмене препарата. Постепенный переход на моно-АСК не имел преимуществ перед прекращением приема клопидогрела ($p=0,284$), в обеих группах (всего включено 782 больных) было отмечено по 3 комбинированные конечные точки [24]. Исследование было досрочно закончено ввиду трудностей набора групп. Произведенная постепенно, на протяжении месяца, отмена клопидогрела не показывала каких-либо преимуществ перед прямым прекращением приема.

В исследовании PRODIGY не было выявлено различий в прогнозе у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) при шестимесячном курсе лечения и двухгодичным: 11,7% vs 11,1%, $p=0,67$). В то же время кровотечения значительно возрастали в группе больных со стабильным течением заболевания при двухгодичном приеме ДДАТ: 8,2% против 1,6%, $p=0,002$. Различия в частоте кровотечений между больными, недавно перенесшими ОИМ, и стабильными больными требуют дальнейшей расшифровки. Имеются данные о различиях в прогнозе больных острым инфарктом миокарда и больных со стабильной стенокардией в случае продолжения длительной терапии после года

лечения [18]. Можно предполагать, что больные ОИМ, в отличие от больных стабильной ИБС, имеют более выраженные провоспалительные сдвиги гомеостаза, которые определяют более высокую потребность в антиагрегантах. Можно предположить, что больные с исходной стабильной стенокардией при продолжении терапии могут испытывать избыточность дозировок, угнетение первичного гемостаза и, как следствие, повышение склонности к кровотечениям. Полезные сведения о тактике при переходах в терапии приведены в обзоре [25].

Выбор стента: покрытый или непокрытый?

Тип имплантируемого стента является одним из важных факторов при определении рекомендуемой продолжительности антиагрегантной терапии. Уже на старте применения стентов с лекарственным покрытием удалось сразу же снизить частоту рестеноза в несколько раз по сравнению с результатами ангиопластики без применения эндопротеза или использовании голометаллических стентов. В дальнейшем длительные наблюдения за больными ИБС после имплантации СЛП выявили проблему увеличения очень поздних тромбозов стента (ОПТС) [7]. Создание стентов второго поколения, использующих покрытие еверолимуом, способствовало дальнейшему снижению частоты рестеноза и не сопровождалось ростом общей смертности или повторного ИМ по сравнению с голометаллическими стентами. Второе поколение стентов с лекарственным покрытием имеет целый ряд вариантов последнего: еверолимуом, паклитаксел, зотаролимуом и зотаролимуом — резолуот. Существует мнение о некотором преимуществе стентов, покрытых еверолимуом [26]. Объединенные данные 34 тыс. наблюдений метаанализа по материалам 28 исследований показывают, что СЛП снижает по сравнению с голометаллическим стентом (ГМС) риск нежелательных исходов, в том числе риск тромбоза стента [27].

ГМС стенты сохранили свое значение при ограничениях возможности длительного срока ДДАТ, при существующей угрозе кровотечения, в некоторых ситуациях, сопряженных с экономическим фактором. СЛП особенно показаны для имплантации больным при повышенном риске рестеноза при диабете, при наличии протяженных стенозов, бифуркационных стенозов, при восстановлении кровотока при хронической окклюзии, малом диаметре сосуда, в случае рестеноза стента. У больных сахарным диабетом в силу сохраняющегося тлеющего процесса воспаления и высокой вероятности рестеноза предпочтение отдается стенту с лекарственным покрытием. Сторонники использования последних поколений покрытых стентов и биodeградируемых стентов выступают за сокращение сроков проводимой терапии [28]. Они аргументируют такой подход улучшением эндотелизации корпуса новых стентов второго поколения, приводящей к снижению тромбогенности вмешательства.

Таблица 5. Метаанализы по проблеме поиска оптимальной продолжительности двойной антиагрегантной терапии, опубликованные за 2012–2015 годы

№	Автор, исследование, год, ссылка	Количество анализируемых работ, цель анализа	Количество больных	Рекомендации авторов метаанализа
1	Navarese E. P. et al, 2015 [33]	10 исследований, ≤ 3 мес vs 12 мес	32 287	Сравнение короткой ДАТ (≤ 3 мес) и стандартной (12 мес) не выявило различий в исходах ССЗ. Длительная АТ показана при высоком риске ишемии
2	Elmatiah S. et al, 2015 [53]	14 исследований, сравнение ДААТ ≤ 3 мес vs ≥ 6 мес	69 644	Различий в смертности по ССЗ не получено
3	Bulluck H. et al, 2015 [54]	7 исследований, сравнение 3 и 6 мес vs 12 и 24 мес ДАТ	16 318	3–6 мес ДАТ безопасно и не повышает риска тромбоза
4	Guistino G. et al, 2015 [55]	10 исследований, сопоставление ДАТ 3–6 мес с терапией > 6 мес	32 135	Краткосрочная ДАТ имеет более высокую частоту тромбоза стента, а частота геморрагий ниже
5	Panditt A. et al, 2015 [56]	4 исследования, сопоставление ДАТ < 3 мес с терапией 12 мес и более	8163	Различий по частоте осложнений ССЗ не установлено. Более длительная ДАТ чаще сопровождается кровотечениями
6	Cassese S. et al, 2012 [57]	4 исследования, сопоставление ДДАТ в средн. 6,2 мес с терапией в средн. 16,8 мес	8158	Более длительная ДАТ повышает риск больших кровотечений без снижения ишемических осложнений ССЗ
7	El-Hayek et al, 2014 [58]	4 исследования, группа ДАТ 6,2 мес с группой 16,8 мес	8157	Длительная терапия повышает риск кровотечений, но не снижает риск осложнений ССЗ
8	Verdoja M. et al, 2015 [59]	11 исследований	32 372	Короткий (3–6 мес) курс ДАТ достаточен для снижения смертности и гмр, но растет риск ИМ; длительный курс повышает риск гмр и снижает ишемические осложнения ССЗ
9	Valgimigli M. et al, 2013 [60]	3 исследования	5622	ДК не имеет преимуществ перед КК для предотвращения ИшОССЗ, рост гмр
10	Costa F. et al, 2015 [18]	4 исследования	37 427	ДК увеличивает общую смертность при приеме клопидогрела, но не при приеме тикагрелора
11	Palacio S. et al, 2012 [61]	12 исследований среди больных инсультом (обзор)	90 934	Частота повторного инсульта снижается на фоне ДДАТ (-19%), растут гмр-осложнения ($+40\%$)
12	Liou K. et al, 2015 [62]	7 исследований	15 870	ДК не имеет преимуществ перед КК для предотвращения. ИшОССЗ, рост гмр

Примечание: ДДАТ – длительная двойная антиагрегантная терапия; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; АТ – антиагрегантная терапия; ИМ – инфаркт миокарда; ДК – длительный курс; КК – короткий курс; ИшОССЗ – ишемические осложнения сердечно-сосудистого заболевания.

Сопутствующая фибрилляция предсердий

Больные ИБС и мерцательной аритмией, получающие непрямые антикоагулянты, в случае имплантации эндопротеза должны получать антиагреганты. Такое назначение несет повышенный риск кровотечений и инсульта на фоне тройной антитромботической терапии (АСК + тиенопиридин + пероральный антикоагулянт); у этих больных стандартные сроки приема клопидогреля рекомендуется сокращать для снижения риска осложнений. Высокая частота инсульта отмечена при проведении тройной антикоагулянтной терапии (АСК + тиенопиридин + варфарин), что было продемонстрировано в исследовании WOEST [29]. Суммарный риск кровотечения увеличивался по мере увеличения длительности терапии. Сравнение рисков ишемии миокарда и рисков кровотечения показывает, что риски ишемии чаще превышают риски кровотечения [30].

В исследовании ISAR-TRIPLE Trial [31] больным мерцательной аритмией всей группы назначали тройную терапию в течение полутора месяцев, а затем в одной из групп клопидогрель был снят; прогноз оценивали на протяжении полугода. Различий по конечным точкам в наблюдаемых группах не было выявлено: 9,8% больных в группе 6 недель и 8,8% в группе полугодового лечения (ОР = 1,14; ДИ: 0,68–1,91; $p=0,87$). Не было выявлено различий в частоте ишемических событий (кардиальная смерть, ИМ, ТС, ИИ): 4,0% vs 4,3%, $p=0,87$; терапия в течение 6 недель не имела преимуществ в снижении риска осложнений ССЗ. Это указывает на необходимость индивидуальной оценки риска осложнений и тактики лечения у данной категории больных.

Препараты

В настоящее время вопрос о связи между избранным для терапии после ЧКВ антиагрегантным препаратом и длительностью лечения в литературе почти не обсуждается. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 использован наиболее продолжительный срок приема тикагрелора (единственное на сегодня исследование ДДАТ данным препаратом на протяжении 12 месяцев и при продолжении лечения до 30 месяцев). Исследование показывает сходные результаты с данными предшествующих исследований по клопидогрелу, при этом результаты терапии тикагрелором в составе ДДАТ имели лучшие показатели [32].

Результаты метаанализов

Противоречивые результаты контролируемых клинических вмешательств вызвали в 2014–2015 годы целую волну публикаций метаанализов по данному вопросу (см. табл. 5).

Результаты этих работ в основном повторяют выводы о сохранении угрозы кровотечений при

продолжении ДДАТ и снижении при этом случаев осложнений ССЗ ишемической природы. В вопросе выбора рекомендации по продолжительности применения ДДАТ отмечается существенный разброс мнений. Следует сказать, что метаанализы, оценивающие небольшое число обработанных источников, подвергаются опасности влияния дефектов организации какого-либо из исследований, особенно крупного. Так, во многих рассмотренных в метаанализах работах обследованный контингент включает одновременно больных ИБС, стабильной стенокардией и ОКС, имеющих разный прогноз жизни после ЧКВ, особенно на первом году после коронарного события.

В литературе широко обсуждаются выводы одного из метаанализов, в котором у больных, длительно (более года) получавших клопидогрель, было обнаружено увеличение случаев общей смертности по сравнению с группой стандартной (12 месяцев) терапии: 1,84% (151/8196) против 1,42% (115/8096), $p=0,03$ [33]. Различий между группой короткой терапии и группой стандартной терапии в показателях общей смертности не было отмечено ($p=0,49$). Причины, лежащие в основе этой находки, остаются неясными. В исследовании ДАТ также отмечено нарастание общей смертности в период 12–33-го месяцев (2,3% против 1,8%, $p=0,01$) [10]. Рост был отмечен в группе больных, получавших длительную терапию, и происходил за счет учащения случаев смерти от рака, хотя при исходном обследовании частота онкопатологии между группами не различалась. Вероятной причиной авторы считают исходный дисбаланс групп по скрытой недиагностированной онкопатологии, рост смерти при травме (за счет кровотечений). Увеличение общей смертности на фоне многомесячной ДДАТ отмечено также и в исследованиях SPS3 [34] и CHARISMA (повышение общей смертности у лиц без симптомов ССЗ – 5,4% против 3,8% при монотерапии АСК, $p=0,04$) [6]. Мета-анализ [35] также указывает на рост фатального риска на фоне клопидогреля.

Сегодня нет окончательного ответа на вопрос, кроется ли за этим какая-то фундаментальная причина или это результат скрытых различий характеристик выбранного контингента на этапе включения больных в исследование, издержки статистики. В выпущенном FDA обзоре рандомизированных исследований по применению ДДАТ не подтверждается какое-либо влияние клопидогреля на показатели общей смертности больных, развитие новых случаев онкологических заболеваний или новых случаев ИБС в популяции [36]. Метаанализ 12 исследований (56 799 больных, длительно получавших ДДАТ) не выявил влияния на показатели общей смертности: 6,7% на ДДАТ против 6,6% на монотерапии АСК [37]. Однозначного ответа на вопрос, кому из больных и как долго следует применять двойную антиагрегантную терапию после инфаркта миокарда или имплантации стента, нет. Одним

из подходов к принятию решения может послужить создание в 2015 году шкалы риска проведения ДДАТ, которая могла бы указать на несомненную пользу терапии антиагрегантами у конкретного больного и перекрывать возможно влияние потенциально негативных факторов. На ежегодной конференции АНА (Orlando, FL, 2015) по материалам исследования DAPT ($n = 11648$) было предложено применение шкалы риска, использующей чисто «клинические» признаки. К таким были отнесены возраст, характеристика диабета, курение, указания на предшествующее эндоваскулярное лечение или перенесенный инфаркт в анамнезе, наличие признаков сердечной недостаточности ($FB < 30\%$), некоторые характеристики эндоваскулярного лечения (вмешательство в остром периоде ИМ, диаметр стента, манипуляция на венозном шунте). Шкала ранжирована от -2 до 10 баллов, причем у лиц, набравших ниже 2 баллов, отмечался достоверно более высокий риск кровотечений ($p < 0,001$), а среди больных, имевших показатель ≥ 2 баллов, возрастал риск ишемических осложнений [37]. Критически оценивая представленный материал, авторы подчеркивают, что разделение предрасположенности к ишемическим или геморрагическим осложнениям имело умеренную силу. Различные клинические параметры, использованные в шкале (сердечная и почечная недостаточность, диабет, курение), характеризуются серьезными изменениями гомеостаза, ростом факторов воспаления, затрагивающих состояние гемостаза, усилением факторов проатерогенной направленности. Близкий подход к определению дальнейшей тактики проведения ДДАТ демонстрирует предложенная G. Montalescott диагностическая карта, анализирующая ряд факторов [38]. Против продолжения терапии могут выступать следующие клинические признаки: пожилой возраст с прогнозируемым малым дожитием, финансовые трудности, плохое выполнение назначений врача (комплаентность), ментальные нарушения, онкопатология, признаки почечной недостаточности. Риск кровотечения может превышать риск ишемических осложнений при наличии следующих пунктов: 1) кровотечения при проведении ДАТ; 2) пожилой возраст; 3) женский пол; 4) патология печени; 5) имеющееся обострение язвенной болезни; 6) наличие показаний к длительной терапии НПВС; 7) анемия и/или тромбоцитопения; 8) плохо контролируемая гипертензия; 9) геморрагический диатез; 10) мерцательная аритмия и прием антикоагулянтов; 11) имеется высокий риск по шкале кровоточиво-

сти. Перечисленное здесь может рассматриваться как предостережение для продолжения ДДАТ и указание к переходу на монотерапию антиагрегантом. Риск ишемических осложнений превышает риск кровотечения в том случае, если зарегистрированы следующие факторы: 1) во время проведения ДДАТ отмечались рецидивы ишемических событий; 2) имелись осложнения, связанные со стентом; 3) ОКС; 4) мужской пол; 5) сахарный диабет; 6) дисфункция левого желудочка; 7) перенесенный инсульт; 8) атеросклеротическое поражение сосудов ног; 9) присутствует резистентность к антиагреганту; 10) перенесенный ИМ; 11) атерома со сложным стенозом; 12) неполное расправление стента; 13) диссекция; 14) спадение стента; 15) некроз ядра бляшки. Оценивая предложенный авторами алгоритм, можно указать, что в нем перечислены известные прогностически плохие признаки и относительные противопоказания к приему ДДАТ. Однако не учтена, например, оценка клубочковой фильтрации. Заслуживает внимания включение оценки резистентности к компонентам ДДАТ.

В настоящее время вопрос о необходимости осуществления длительной двойной антиагрегантной терапии остается открытым. Вопрос о выборе для больного продолжительности сроков ДДАТ должен рассматриваться по крайней мере дважды: при рассмотрении показаний к имплантации стента и перед окончанием обязательного курса лечения (стандарт – 12 месяцев, но может быть укорочен). Длительность проведения ДДАТ у конкретного больного должна критически пересматриваться по окончании срока обязательного курса с решением вопроса о необходимости ее дальнейшего продолжения или отказа от проведения. Оптимальный срок должен определяться не по календарю, а с учетом всего спектра показателей состояния здоровья больного: клинических, ангиографических, биохимических показателей и физиологических факторов гемостаза. В 2016–2020 годах будет закончен целый ряд исследований (GLOBAL LEADERS, REDUCE, SMART-CHOICE, SMART-DATE, DART-STEMI, TWILIGHT), в которых делается попытка решить вопросы, возникающие при рассмотрении данной проблемы [38].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.



Список литературы

1. Koln P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
2. O'Gara P, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso GL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCA/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2013;61(4):78-140.
3. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297:159-68.
4. Schiele F, Puymirat E, Bonello L, Dentan G, Meneveau N, Collet J-P, Motreff P, Lesclercq R, Ennezat P-V, Femeres J, Berard L, Tabassome S, Danchin N. Impact of prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction on 5-year mortality in the FAST-MI 2005 registry. *International J Cardiology*. 2015;187:354-60.
5. Belch JJ, Dormady J, Biasi GM et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR trial). *J Vasc Surgery*. 2010;52:825-33.
6. Wang TH, Bhatt DL, Fox KAA, Steinbahl SR, Brennan DM, Hacke W, Mak K-H, Pearson TA, Boden WE, Steg GP, Flather MD, Montalescott G, Topol EL on behalf of the CHARISMA Investigators. *Eur Heart J*. 2007;28:2200-7.
7. Kandzari DE, Angiolillo D, Price MJ, Terstein PS. Identifying the "Optimal" Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Revascularization. *JACC*. 2009;2(2):1279-85.
8. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *NEJM*. 2009;360(20):2066-78.
9. Varenborst C, Jensenik K, Jernberg T, Sundstrom, Hasvold P, Held C, Lagerquist, James S. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;35:969-78.
10. Mauri L, Kerekiakis DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip D, Steg G, Normand S-L T, Braunwald E, Wiwiot SD, Cohen DJ, Holmes DR, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM for the DAPT Study Investigators, Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66.
11. Kwok CS, Bullick H, Rydning A, Loke YK. Benefits and Harms of Extending the Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis. *Scientific World Journal*. 2014,794978; published on-line 2014, mar 2. doi10.1155/2014/794978.
12. Lee CW, Abn J-M, Park D-W et al. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stent Implantation: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2014;129:304-12.
13. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL et al. 6-Month Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin. The Randomized, Multicenter ITALIC Trial. *JACC*. 2015;65(8):777-86.
14. Garg P, Galper BZ, Cohen DJ, Yeh RW, Mauri L. Balancing the risks of bleeding and stent thrombosis: A decision analytic model to compare duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *Am Heart J*. 2015;169(2):222-33.
15. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, Goedel J, Bruskina O, Ulm K, Schomig A, Kastrati A. 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(10):2714-21.
16. Ho PM, Fihn SD, Wang L, Bryson CL, Lowy E, Maynard C, Peterson ED, Jesse RL, Rumsfeld JS. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007;154(5):846-51.
17. Campo G, Tebaldi M, Vranckx P, Biscaglia S, Tumscitz C, Ferrari R, Valgimigli M. Short-Versus Long-Term Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients Treated for In Stent Restenosis. A PRODIGY Trial Substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *JACC*. 2014;63(6):506-12.
18. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, Moscarella E, Ando G, Calabro P, Oreto G, Zijlstra F. Impact of clinical presentation on ischemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) Trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1242-51.
19. Valgimigli M, Borghese M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R. for the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart J*. 2013;34:909-19.

20. Siddiqi OK, Smoot KJ, Dufour AB, Cho K, Young M, Gagnon DR, Ly S, Temiyasatbit S, Faxon DP, Gasano JM, Kinlay S. Outcomes with prolonged clopidogrel therapy after coronary stenting in patients with chronic kidney disease. *Heart*. 2015;101(19):1569-76.
21. Tsai T, Ho PM, Xu S, Powers JD, Carroll NM, Shetterly SM, Maddox TM, Rumsfeld JS, Margolis K, Go AS, Magid DJ. Increased Risk of Bleeding in Patients on Clopidogrel Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation. Insight From HMO Research Network-Stent Registry (HMORN-Stent). *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:230-5.
22. Ruparella N, Chieffo A. Dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation: how long is long enough? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(6):585-7.
23. Matsumi J, Takeshita S, Shishido K, Sugitatsu K, Mizuno S, Suenaga H, Tanaka Y, Takahashi S, Saito S. Risk of Long-Term Dual Antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stent Implantation in Octogenarians. *J Interv Cardiology*. 2013;26:114-22.
24. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schnupke S, Byrne RA. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *JACC*. 2015;65(16):1619-29.
25. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghese M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Two-Year Outcomes After First- or Second Generation Drug-Eluting or Bare-Metal Stent Implantation in All-Coroner Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Pre-Specified Analysis From PRODIGY Study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study). *JACC Interv*. 2014;7(1):20-8.
26. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carne D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Inueguz A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambabari R, Gregson J, Green S, Stoll H-P, Morice M-C for the LEEDERS FREE Investigators. *NEJM*. 2015 oct 14.
27. Bangalore S, Amorosa N, Fusaro M, Kumar S, Feit F. Outcomes With Various Drug-Eluting or Bare Metal Stents in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. A Mixed Treatment Comparison Analysis of Trial Level Data From 34068 Patient-Years of Follow-up From Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:378-90.
28. Dewilde W, Oirbans T, Verbeugt FWA, Kelder JC, De Smet B, Herrman J-P, Adriaenssens T, Vrolix M, Berg A. for the WOEST study investigators. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-16.
29. Matteau A, Yeh RW, Camenzind E, Steg PG, Wijns W, Mills J, Gersbick A, de Belder M, Ducroucq G, Mauri L. Balancing Long-Term Risks of Ischemic and Bleeding Complications After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents. *Am J Cardiol*. 2015;116:686-93.
30. Fiedler KA, Mehilli J, Kufner S, Schlichting A, Ibrahim T, Sibbing D, Ott J, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Schulz S. Randomized, double-blind trial on the value of tapered discontinuation of clopidogrel maintenance therapy after drug-eluting stent implantation. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: CAUTION in Discontinuing Clopidogrel Therapy – ISAR-CAUTION. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1041-9.
31. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EG, Magnani G, Sameer Bansila SM, Fish P, Im K, Bengtsson O, Ophuis TO, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 2015; 150314080035007. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
32. Navarese E, Andreotti F, Schulze V. et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2015;350:b1618. doi:10.1136/bmj.b1618.
33. The SPS3 Investigators, Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *NEJM*. 2012;367:817-25.
34. Costa F, Adamo M, Ariotti S, Navarese EP, Biondi-Zoccai G, Valgimigli M. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality. *Int J Cardiol*. 2015;201:179-81.
35. FDA: Drug Safety Communications. On 14 november 2015. FDA review finds long-term treatment with blood-thinning medicine Plavix (clopidogrel) does not change risk of death. Safety Announcement.
36. Yeh RW. Individualizing Treatment Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis from the DAPT Study. Presented at: AHA scientific Sessions; November 10, 2015, Orlando, FL.
37. Montalescott G, Brieger D, Dalby AJ, Park S-J, Mehrab R. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. A Review of the Evidence. *JACC*. 2015;66(7):832-47.
38. Schulz-Schnupke S, Byrne RA, ten Berg JM, Neumann F-J, Han J, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobssbaden C, Mudra H, von Hodenberg E, Wohrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PWA, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz K-L, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A 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- vs 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:1252-63.

39. Colombo A, Chiefo A, Frasieri A, Garbo Masotti-Centol M, Salvatella N, Dominguez JFO, Steffanon L, Tarantini G, Presbutero P, Menozzi A, Pucci E, Mayri J, Cesana BM, Guistino G, Sardella G. Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by 6- Versus 12- Month Dual Antiplatelet Therapy The SECURITY Randomized Clinical Trial. *JACC*. 2014;64(20):2086-97.
40. Gwon H-C, Hahn J-Y, Park KW, Song YB, Chae I-H, Lim D-S, Han K-R, Choi J-H, Choi S-H, Kang H-J, Koo B-K, Ahn T, Yoon J-H, Jeong M-H, Hong T-J, Chung W-Y, Choi Y-J, Hur S-H, Kwon H-M, Jeon D-W, Kim B-O, Park S-H, Lee N-H, Jeon H-K, Jang Y, Kim H-S. 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;125:505-13.
41. Kim B-K, Hong M-K, Shin D-H, Nam C-M, Kim J-S, Ko Y-G, Choi D, Kang T-S, Park B-E, Kang W-C, Lee S-H, Yoon J-H, Hong B-K, Kwon H-M, Jang Park for the RESET Investigators. A New Strategy for Discontinuation and of Dual Antiplatelet Therapy. The RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3 month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *JACC*. 2012;60(13):1340-8.
42. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto A, Botelho RV, King III SB, Negoita M, Liu M, de Paula JET, Mangione JA, Meireles GX, Castello Jr HJ, Nicoletti EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D, Gusmao M, Staico R, Costa JR, de Castro JP, Abizaid A, Bhatt D. for the OPTIMIZE Trial Investigators. *JAMA*. 2013;310(23):2510-22.
43. Collet J-P, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G et al for the ARCTIC Investigators. Dual-anti platelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomized trial. *Lancet*. 2014;384:1577-85.
44. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents (REAL/ZEST- LATE. *N Engl J Med*. 2010;362:1374-82.
45. Hu T, Wang H-C. Duration of dual antiplatelet therapy and outcomes after left main percutaneous intervention. *Heart*. 2012;V. 98 (Suppl2), E209.
46. Helft G et al. The OPTIDUAL trial: 12 vs 48 months of clopidogrel after drug-eluting stent placement, European Society of Cardiology 2015 Congress; August 2015, London UK, Abstract 3159.
47. Faxon DP, Lawler E, Young M, Gaziano M, Kinlay S. Prolonged Clopidogrel Use After Bare Metal and Drug-Eluting Stent Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:372-80.
48. Tanzilli G, Greco C, Pelliccia F, Pasceri V, Barilla F, Paravati V, Panniteri G, Gaudio C, Mangieri E. Effectiveness of two-year clopidogrel+aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis after drug-eluting stent implantation (from the TYCOON[two-year CLOpidOgrel need] study). *Am J Cardiol*. 2009;104(10):1357-61.
49. Song PS, Hahn J-Y, Kim D-II, Song YB, Choi S-H, Choi J-H, Ryi DR, Hur SH, Jeong J-O, Park HS, Kim H-S, Gwon H-C. Duration of clopidogrel-based dual antiplatelet therapy and clinical outcomes after endeavor sprint zotarolimus-eluting stent implantation in patients presenting with acute coronary syndrome. *Eur J of Internal Medicine*. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.06.014>.
50. Manchuelle A, Delbays C, Schurtz G, Sudre A, Hurt C, Bonello L, Puimirat E, Bauters C, Lemesle G. Dual antiplatelet therapy in patients with a long coronary artery lesion over 30 mm: Determinants and Impact on prognosis. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2015. doi: <http://doi.org/j.acvd.2014.11.004>.
51. Kotani J-i, Ikari Y, Kyo E, Nakamura M, Yokoi H on behalf of the J-PMC investigators, Consideration of Dual Antiplatelet Therapy Duration after Drug-Stent Implantation in Japanese Population: A Five-year Follow-up after Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *Internal Medicine*. 2013;52:703-11.
52. Elmariab S, Mauri L, Doros G et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;385:792-8.
53. Bullick H, Kwok CS, Ryding AD, Loke YK. Safety of short-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents: An updated meta-analysis with direct and adjusted indirect comparison of randomized control trials. *Int J Cardiol*. 2015;181:331-9.
54. Guestrino G, Baber U, Sartori S, Mehrab R, Mastoris I, Kini AS, Sharma S, Pocock SJ, Dangas GD. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stent Implantation. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC*. 2015;65:1298-310.
55. Panditt A, Giri S, Hakim FA, Fortuin FD. Shorter (6 Months) Versus Longer (12 Months) Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug Eluting Stents: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015;85:34-40.
56. Cassese S, Byrne RA, Tada T, King L, Kastrati A. Clinical Impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33:3078-87.

57. El-Hayek G, Messerli F, Bangalore S, Hong MK, Herzog E, Benjo A, Tamis-Holland JE. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Short-Term Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stents. *Am J Cardiol.* 2014;114:236-42.
 58. Verdoia M, Schaefer A, Barbieri L, Montalescott J, Collet J-P, Colombo A, Suryapranata H, De Luca G. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After DES Implantation: A Meta-Analysis of 11 Randomized Trials. *Angiology*, 2015, N1, SAGE. doi: 10.1177/0003319715586500ang.sagepub.com.
 59. Valgimigli M, Park S-J, Kim H-S, Park KW, Park D-W, Tricoci P, Ferrante G. Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2014;168:2579-87.
 60. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Anderson DC, Sharma M, Birnbaum LA, Benavente OR. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: Meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke*, 2015. 2015;10:689-91.
 61. Liou K, Nagaraja V, Jepson N, Ooi S-Y. Optimal duration of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stents implantation: A meta-analysis of 7 randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 2015, V201, December 15, 578-80.
-