

3. Kei AA, Florentin M et al. *Antiplatelet Drugs: What comes next?* Clin Applied Thrombosis Hemostasis 2011; 17 (1): 9–26.
4. Wiviotti SD, Braunwald E et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. *Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med 2009; 361: 2001–15.
5. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. *Trilogy ACS Investigators. Prasugrel vs. clopidogrel for the acute coronary syndromes without revascularization.* N Engl J Med 2012; 367 (4): 1297–309.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. *Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med 2009; 361 (11): 1045–57.
7. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. *Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study.* Lancet 2010; 375 (9711): 283–93.
8. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. *Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery, results from the PLATO.* J Am College Cardiology 2011; 57: 672–84.
9. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. *Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO).* Trial Br Med J 2011; 342: 3527.

10. *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.
11. *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. The Task Force on the management of ST segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2012; 33: 2569–619.
12. Levine GN et al. *2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions.* J Am College Cardiology 2011; 58 (24): e44–122.
13. Jneid H, Anderson JL, Wright RS et al. *2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non ST elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update).* Circulation 2012; 126: 875–910.
14. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. *2013 ACCF/AHA Guideline for the management of patients ST elevation myocardial infarction.* J Am College Cardiology 2013; 61: 78–140.

Выбор средств для двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: mors ultima ratio*

О.В.Аверков

ГБУЗ Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы; ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), подразумевающая сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, в последние годы обоснованно считается обязательным элементом лечения абсолютного большинства больных с любым вариантом острого коронарного синдрома (ОКС) [1–4]. До недавнего времени фактически единственным вариантом ДАТТ при ОКС было сочетание АСК и клопидогрела. Последний, имея свою серьезную доказательную базу, стал объектом сравнения в крупных исследованиях, посвященных оценке новых антиагрегантов с похожим механизмом действия, призванных вытеснить клопидогрел из ДАТТ. В большинстве своем эти исследования оказались успешными для новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов: при прямом сравнении клопидогрел уступил новым представителям своего класса (тиенопиридинов) прасугрелу и тикагрелору, не являющимся тиенопиридинами. В чем выразились преимущества новых препаратов и каковы основания для их предпочтительного использования вместо клопидогрела у больных с ОКС? Ответ на этот вопрос – в тексте, изложенном далее.

Что выбирается в качестве меры целесообразности усиления ДАТТ?

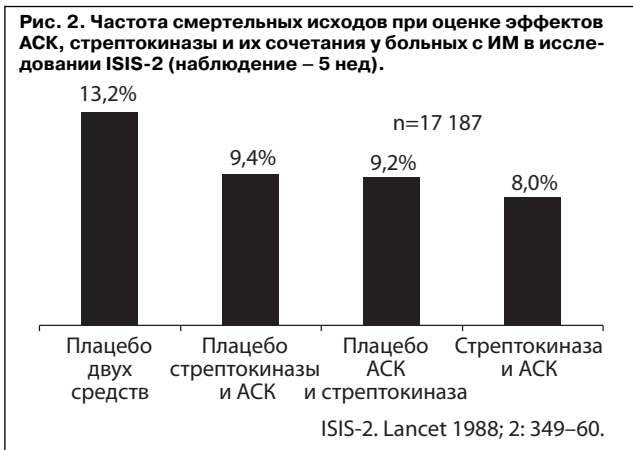
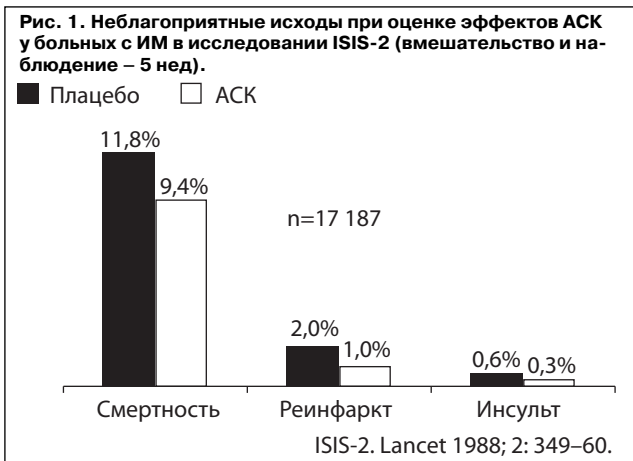
Многие годы при оценке антитромбоцитарных вмешательств при ОКС в качестве показателя эффективности в первую очередь учитывается и анализируется влияние на так называемую объединенную конечную точку (ОКТ), включающую в себя сердечно-сосудистую

смертность, инфаркты миокарда (ИМ) и инсульты. Используя именно этот показатель, в лечение ОКС пришли все современные блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Употребление комбинированных конечных точек (ККТ) наблюдения в качестве главных в исследовании достаточно уязвимо для критики. Вполне очевидно, что суммируемые события несопоставимы по тяжести и своим последствиям. Смерть представляется гораздо более важным событием, чем ИМ, под которым в последнее время все чаще понимается любая «утечка» кардиоспецифических маркеров в кровоток. С 2012 г. врачей фактически обязали диагностировать ИМ, определяя содержание высокочувствительного тропонина [5]. Уровень последнего повышен у абсолютного большинства больных со стабильной ишемической болезнью сердца [6] и у многих лиц во взрослой популяции [7, 8]. В случае клинических исследований с ОКС речь пойдет о регистрации (с помощью определения высокоспецифичного тропонина) лабораторного события, не сопоставимого по своему значению со смертью больного и даже с более доброкачественными событиями в ходе наблюдения, например с крупными кровотечениями. Серьезных затруднений в интерпретации результатов клинических исследований после широкого внедрения высокочувствительных методик оценки уровня сердечных тропонинов ожидает и всемирно известный кардиолог E. Braunwald [9]. В случае продолжения анализа ОКТ, включающих ИМ и смерть, одной из проблем может оказаться «растворение» в большом числе ИМ сравнительно небольшого числа смертельных исходов. Эта проблема

*Уважаемые читатели!

В связи с допущенными опечатками в списке литературы редакция повторно публикует статью О.В.Аверкова «Выбор средств для двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: mors ultima ratio».

Приносим свои извинения за допущенные опечатки.



становится особенно актуальной тогда, когда изменение риска ИМ и смерти в исследовании имеет разнонаправленные изменения: риск ИМ снижается, а смертность растет. Вообще разнонаправленные изменения разных компонентов ОКТ являются важнейшим слабым местом обсуждаемого подхода. Очень спорным с клинической точки зрения является присоединение к ИМ и смерти – в качестве еще одного компонента ОКТ – инсульта. Это событие, никогда не являвшееся мишенью в практическом ведении больных с ОКС, в результатах клинических исследований с ОКС встречается с низкой частотой, практически не поддается влиянию изучаемых вмешательств и нередко имеет разнонаправленные изменения с другими элементами ОКТ наблюдения. Стремление использовать ОКТ с позиций лиц, задумавших исследование и спонсирующих его, вполне объяснимо. Частота событий в ОКТ существенно выше, чем частота отдельных событий и смертельных исходов. Это позволяет существенно уменьшить число больных, необходимых для исследования, а значит, провести исследование быстрее и с меньшими затратами. Официальным оправданием для использования ОКТ, как правило, является необходимость сравнения полученных данных с результатами ранее выполненных исследований, где также использовалась ОКТ наблюдения. Относительно недавно выяснилось, что важнейшим условием целесообразности использования и усиления антитромбоцитарной терапии (АТТ) является не только ее эффективность на уровне ишемических событий (ИС), но и ее безопасность, прежде всего в отношении кровотечений. Разумеется, учесть потенциальную геморрагическую опасность изучаемого препарата традиционная ОКТ не позволяет. В последние годы геморрагической безопасности антитромботического лечения придается особое значение. Оказалось, что крупные кровотечения несут в себе не только непосредственную угрозу для жизни больных, но могут многократно уве-

личивать риск развития ИС и даже смерти от них [10–12]. В основе подобного влияния кровотечений на риск ишемических осложнений лежит целая цепь событий. Среди них – вызванная кровопотерей артериальная гипотония с неизбежной гипоперфузией сердца и мозга, переливание препаратов крови, влекущее за собой активацию системы гемостаза, и, наконец, полная отмена антиагрегантов и антикоагулянтов. При неудачном соотношении эффективности и геморрагической безопасности антитромботического лекарства может оказаться как минимум бесполезным: количество предотвращенных ИС со смертельным исходом может уравновеситься смертельными исходами, обусловленными кровотечениями. В худшем случае число смертей, прямо или опосредованно вызванных кровотечениями, может превысить число предотвращенных смертей от ИС, например от ИМ (и инсульта?). При этом не исключается демонстрация «выдающейся» эффективности изучаемого вмешательства в виде снижения риска нефатальных событий (ИМ, инсульта, ишемии миокарда, новых случаев сердечной недостаточности, госпитализаций и т.д.), а отчетливое увеличение смертности «растворится» в позитивных трендах по другим нефатальным событиям.

Mors ultima ratio – смерть последний довод всему

В свете сказанного ранее вполне очевидно, что окончательной мерой полезности антитромботического вмешательства становится его влияние на смертность. В случае снижения риска смерти от всех причин (общей смертности) преобладание пользы от снижения риска ИС над вредом, приносимым избытком кровотечений, более чем очевидно и делает применение лекарства оправданным даже там, где влияние его на риск нефатальных событий выглядит невпечатляющим. Поэтому латинское изречение, вынесенное в название статьи, представляется уместным в аргументации «за» и «против» использования антитромбоцитарных средств при ОКС.

Каковы возможности по снижению общей смертности с помощью антитромбоцитарных средств, предлагаемых к применению при ОКС?

История успешных попыток влияния на вероятность развития смертельного исхода у больных, госпитализированных с ИМ и нестабильной стенокардией, превышает четверть века. Традиционно перечисление доказательств возможности снижения смертности больных с ОКС начинается с результатов исследования ISIS-2 [13]. В нем АСК, используемая в виде кишечнорастворимой формы в дозе 162 мг/сут в течение 35 дней, очень убедительно уменьшала риск смерти при сравнении ее с плацебо. При применении АСК у 4300 больных удалось предотвратить более 100 смертельных исходов. Для предотвращения 1 смерти оказалось необходимым подвергнуть лечению АСК всего 40 больных. Изменение риска ИС, в отличие от многих последующих исследований, было однонаправленным: применение препарата наряду со снижением смертности сопровождалось 2-кратным снижением частоты нефатальных рецидивов ИМ и инсультов (рис. 1). По способности снижать риск смерти при ИМ применение АСК оказалось сопоставимым с тромболитической терапией стрептокиназой (рис. 2), а их сочетанное использование приводило к дополнительному влиянию на смертность (см. рис. 2). Разница в смертности в пользу АСК в сравнении с плацебо сохранялась и при 10-летнем наблюдении за больными, участвовавшими в ISIS-2 (рис. 3) [14].

Справедливости ради следует отметить, что данные о возможности снижения смертности с помощью АСК при более доброкачественном проявлении ОКС, нестабильной стенокардии были представлены за 3 года до

публикации результатов исследования ISIS-2. В достаточно многочисленной серии испытаний АСК у больных с нестабильной стенокардией, показавших сходное и очень убедительное снижение риска суммы ИМ и смерти (инсульты в ОКТ не включались), статистически значимое, более чем 2-кратное снижение общей смертности было показано лишь в одном из исследований. Оно было выполнено в начале 1980-х годов в Канаде [15]. В нем использовалась очень большая по современным меркам доза АСК: 325 мг 4 раза в день. Применение ее сравнивалось не только с плацебо, но и с использованием сульперазона, и с сочетанием сульперазона с АСК (всего 4 группы). Отсутствие эффектов от применения сульперазона позволило сравнить 2 группы больных: получавших АСК и не получавших ее. Сравнимое лечение начиналось в пределах 8 дней после поступления в стационар и продолжалось в среднем 18 мес. За этот период смертельные исходы зарегистрированы у 12 из 276 больных, получавших АСК, и у 27 из 279 пациентов, получавших плацебо (и/или сульперазон). Разница в частоте смертельных исходов (все смерти носили сердечно-сосудистое происхождение) оказалась статистически значимой.

Разумеется, несмотря на наличие большинства признаков современного клинического испытания (многочисленность, рандомизация, ослепление и плацебо-контроль), данное исследование представляет скорее познавательный интерес. В нем использовалась за пределами по современным меркам доза АСК. Число больных было крайне мало для того, чтобы твердо отвергнуть случайность полученных различий между группами. И, наконец, самое важное: частота смертельных исходов при наблюдении была гораздо выше той, что регистрируется в современных условиях не только у больных с нестабильной стенокардией, но и у пациентов с более тяжелым вариантом ОКС, ИМ без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ).

В целом популяция больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ в реальной жизни более многочисленна и разнородна и в большинстве своем более доброкачественна (в отношении ближайшего прогноза), чем популяция больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Именно эта подгруппа больных довольно долго оставалась без серьезных доказательств возможности снижения смертности у медикаментов, используемых при этом состоянии. Объяснение длительного отсутствия подобных доказательств – в уже упомянутой относительной доброкачественности течения этого варианта ОКС, особенно в период госпитализации. Демонстрация убедительного снижения смертности возможна там, где эта смертность достаточно высока. А для убедительного статистического подтверждения снижения смертности в популяции с относительно доброкачественным прогнозом, как правило, требуется либо включение огромного числа больных, либо увеличение продолжительности наблюдения с 1–1,5 до 5–7 лет. Задача, решение которой может обойтись очень дорого, и даже в этом случае велика вероятность получить нейтральный или негативный результат. Гораздо проще обнаружить и использовать доказательства на уровне ОКТ наблюдения. Именно в трудностях подтверждения эффективности новых лекарств следует искать предпосылки для появления нового подхода к оценке антитромботических вмешательств при ОКС, своеобразного know how XXI в. – реализации исследований, одновременно включающих больных с двумя вариантами ОКС: с подъемом и без подъема сегмента ST.

Но до появления этого подхода была выполнена целая серия исследований с клопидогрелом, положивших начало ДАТТ при ОКС. В исследование CURE [16] включались больные, госпитализированные в пределах 24 ч от развития ОКС без подъема сегмента ST. Нагрузочная доза клопидогрела (300 мг внутрь) или пла-

Рис. 3. Выживаемость больных при сравнении АСК и плацебо у больных с ИМ в исследовании ISIS-2 (наблюдение до 10 лет, препарат применялся первые 5 нед).

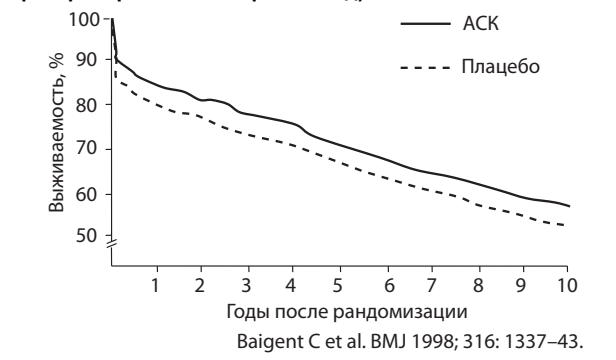
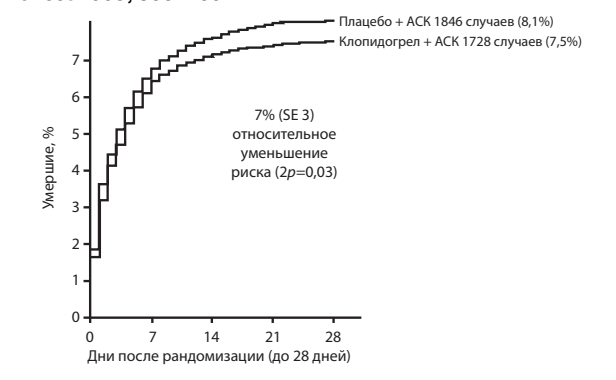


Рис. 4. Кривые накопления смертельных исходов в группах клопидогрела и плацебо в исследовании COMMIT-CCS2. Lancet 2005; 366: 1607–21.



цебо назначалась немедленно после рандомизации. В последующем продолжался прием клопидогрела (75 мг в день) или плацебо от 3 до 12 мес (средняя продолжительность лечения – 9 мес). Одновременно с исследуемым препаратом в группах начинался или был продолжен прием АСК (доза на усмотрение врача, но в диапазоне 75–325 мг/сут). Основной конечной точкой наблюдения была сумма сердечно-сосудистых смертей (ССС), ИМ и инсультов. Всего в исследование были рандомизированы 12 562 пациента, из них 6303 – в группу плацебо и 6259 – в группу клопидогрела. К концу периода наблюдения количество конечных точек в группе больных, получавших комбинацию клопидогрела и АСК, оказалось на 20% меньше, чем в группе сравнения (9,3 и 11,4 в группах соответственно; $p=0,001$). При анализе отдельных неблагоприятных событий выяснилось, что основные различия были отмечены в количестве случившихся ИМ (5,2 и 6,7% в группах клопидогрела и плацебо соответственно; $p<0,05$). Оказалось, что частота СССР (5,1 и 5,5% для клопидогрела и плацебо соответственно), как и частота инсультов (1,2 и 1,4% для клопидогрела и плацебо соответственно), достоверно не различается.

Клопидогрел на начальном этапе его изучения у больных с ОКС с подъемом сегмента ST оказывал положительное влияние не на смертность, а на более «мягкие», прежде всего ангиографические, показатели. В исследовании CLARITY [17] включались больные до 75 лет в пределах 12 ч от появления симптомов ОКС с подъемами сегмента ST на ЭКГ или новой полной блокадой левой ножки предсердно-желудочкового пучка. Всем больным была назначена АСК, планировалось применение тромболитика и – при наличии показаний – антикоагулянта. 3491 больной был рандомизирован на 2 группы: 1752 – к лечению клопидогрелом (1-й прием – 300 мг, далее 75 мг 1 раз в день), а 1739 – к приему плацебо по той же схеме. Все больные получали тромболитические средства (конкретный препарат назначался на усмотрение лечащего

врача). Ключевым и обязательным элементом исследования, но не рутинного лечения, была коронароангиография, которая выполнялась не в момент поступления, а с 48-го по 192-й час от начала изучаемого лечения. Наблюдение продолжалось 30 сут с момента рандомизации. Первичная конечная точка исследования включала выявленные при ангиографии случаи окклюзии артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, смерти от всех причин или реИМ до выполнения запланированной коронарографии. У больных, не подвергнутых коронарографии, конечной точкой наблюдения считали случаи смерти или реИМ до 8-го дня или выписки из стационара, если последняя происходила раньше. Первичная конечная точка исследования (отсутствие кровотока по артерии, кровоснабжающей зону инфаркта по данным коронарографии, реИМ или смерть) зарегистрирована в 21,7% случаев в группе плацебо и в 15% случаев в группе клопидогрела ($p < 0,001$). Вполне очевидно, что наибольший вклад в снижение риска внесли не различия в смертности, а разница, зарегистрированная для частоты случаев окклюзий артерии (18,4% в группе плацебо, 11,7% в группе клопидогрела; $p < 0,001$). Простые арифметические действия с этими показателями позволяют прийти к заключению, что серьезные клинические события (ИМ и смерть) в группах сравнения в период наблюдения встречались с идентичной частотой – 3,3%. Преимущественно ангиографический эффект клопидогрела, отмеченный в исследовании CLARITY, нуждался в более убедительных доказательствах целесообразности применения препарата. И эти доказательства были получены в проводимом одновременно с исследованием CLARITY крупномасштабном испытании клопидогрела COMMIT-CCS2 [18]. В него были включены 45 852 больных. Пациенты случайным образом делились на 2 группы: получавших клопидогрел 75 мг в день (без нагрузочной дозы) и получавших плацебо. Медиана продолжительности применения препарата составила 15 дней (у выживших). В качестве конечных точек наблюдения учитывали смертельные исходы, рецидивы инфарктов, инсульты и геморрагические осложнения. В исследовании в целом было отмечено достоверное снижение частоты суммы событий, составивших главную конечную точку (смерть, рецидив инфаркта и инсульт). В группе получавших клопидогрел за период наблюдения до 28 дней такие события зарегистрированы у 2121 больного, в группе плацебо – у 2310 больных (снижение относительного риска на 9%). Кроме того, впервые в истории изучения клопидогрела было отмечено достоверное снижение смертности (на 7%); рис. 4. Ясно, что статистическая достоверность снижения риска достигалась не за счет амплитуды, а за счет большого числа включенных в анализ больных. Тем не менее по результатам COMMIT-CCS2 клопидогрел, назначенный 1 тыс. больных с подозрением на ИМ в дополнение к АСК, предотвращал 3 рецидива ИМ ($p = 0,01$), 1 инсульт (недостоверно; $p = 0,3$) и 5 смертельных исходов ($p = 0,03$). Разумеется, число предотвращенных смертей на 1 тыс. больных, получивших лечение клопидогрелом, было ниже, чем при использовании АСК в исследовании ISIS-2. Важно, что это были смерти, предотвращенные в дополнение к тем, что уже удалось предотвратить с помощью АСК.

Новые блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и их способность влиять на смертность при ОКС

Два препарата, действующие на те же рецепторы, что и клопидогрел, во многом обоснованно претендуют на его место в лечении больных с ОКС. Один из них – прасутрел – по сути своей является прямым продолжением клопидогрела, но лишен некоторых его недо-

статков: проще путь его метаболизма в печени, в силу чего его действие оказывается более быстрым и мощным, оставляя меньше возможностей для вариабельности ответа на него. Основные аргументы за прасутрел как средство, необходимое в лечении больных с ОКС, появились в результатах исследования TRITON-TIMI 38, в котором сравнивались эффекты клопидогрела и прасутрела у 13 608 больных с двумя вариантами ОКС, получавших лечение с помощью чрескожных внутрикоронарных процедур [19]. Длительность лечения и наблюдения достигала 15 мес. Сравнимые средства назначались в дополнение к стандартной терапии, включая АСК. Нагрузочные дозы прасутрела и клопидогрела составляли 60 и 300 мг, поддерживающие – 10 и 75 мг/сут соответственно. В группе больных, получавших прасутрел, по сравнению с группой пациентов, которые получали клопидогрел, частота традиционной ККТ (суммы ССС, ИМ или инсульта) была достоверно меньше (9,9 и 12,1% в группах клопидогрела и прасутрела соответственно, отношение рисков 0,81; $p < 0,001$). Отчетливо превзойдя клопидогрел при прямом сравнении, прасутрел оказался сходен с ним по способности влиять на риск отдельных компонентов ККТ. Львиная доля преимущества прасутрела обеспечивалась снижением риска ИМ: 475 случаев в группе прасутрела (7,3%) и 620 – в группе клопидогрела (9,5%); $p < 0,001$. Частота инсультов была практически идентичной: 60 (1%) и 61 (1%) случаев соответственно. Разница в частоте ССС была минимальной и статистически незначимой: 133 (2,1%) случая смерти в группе прасутрела и 150 (2,4%) – в группе клопидогрела.

Скепсис в отношении жизнеспасающих эффектов прасутрела усиливается при сравнительной оценке общей смертности в группах: 188 (3%) случаев в группе прасутрела и 199 (3,2%) – в группе клопидогрела. Уменьшение преимущества прасутрела при переходе от анализа сердечно-сосудистой смертности к анализу всех смертей еще раз подчеркивает первостепенность общей смертности при оценке результатов исследования. Именно этот показатель позволяет оценить не только эффективность, но и безопасность вмешательства. Оказалось, что у больных, получавших прасутрел, достоверно чаще, чем у пациентов, леченных клопидогрелом, регистрировались кровотечения (2,4% vs 1,8%; $p = 0,01$), в том числе угрожающие жизни (1,4% vs 0,9%; $p < 0,01$), и кровотечения со смертельным исходом (0,4% vs 0,1%; $p < 0,002$). Анализ результатов исследования позволил выявить подгруппы больных, для которых прасутрел был явно опаснее клопидогрела: лица с ранее перенесенным инсультом, больные старше 75 лет и с массой тела менее 60 кг.

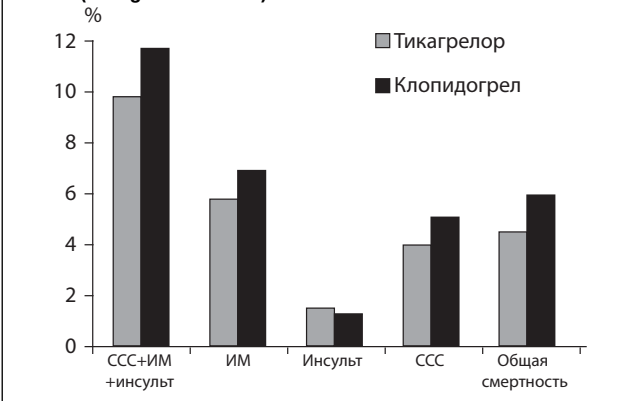
Несмотря на все сказанное, результаты исследования TRITON-TIMI 38 расцениваются как доказательство того, что прасутрел превосходит клопидогрел по способности влиять на риск ИС у больных с любым вариантом ОКС. Но, кроме того, результаты исследования очень ярко иллюстрируют ущербность выбора ОКТ (ССС, ИМ и инсульта) в качестве окончательного маркера целесообразности использования лекарства. Ранее было сказано, что одним из нововведений в исследовании больных с ОКС в XXI в. является объединение 2 основных вариантов ОКС (с подъемом и без подъема ST) в 1 исследовании. Полученные в подобных исследованиях выводы считаются применимыми к обеим популяциям больных. Результаты исследования TRITON-TIMI 38 позволяют рассматривать этот подход как один из «фокусов» современной доказательной кардиологии: за глобально позитивным результатом на уровне ККТ реализаторам TRITON-TIMI 38 удалось умело «спрятать» разнонаправленные изменения в смертности у больных с разными вариантами ОКС. Выяснилось, что при практически идентичной разнице в частоте ККТ в каждом из вариантов ОКС отмечено замет-

но меньшее число смертельных исходов в подгруппе больных с подъемом сегмента ST, получавших прасугрел. Одновременно выявилась отчетливая тенденция к увеличению смертности у получавших прасугрел в подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST. Таким образом, прасугрел, как одно из звеньев развития ДАТТ, с точки зрения влияния его на смертность представляется скорее тупиком, чем ступенью в эволюции антиагрегантной терапии ОКС. Это не помешало ему занять ведущие позиции в свежих рекомендательных документах по ведению больных с ОКС в Европе и США [1–4].

Последующее сравнение эффективности и безопасности клопидогрела и прасугрела в лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST, не подвергавшихся инвазивному вмешательству, выполнено в исследовании TRILOGY-ACS [20]. Используя данные 9326 больных, рандомизированных в 2 группы, исследователи показали, что применение прасугрела в составе продолжительной терапии больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и не подвергавшихся ЧКВ в остром периоде заболевания, не имеет преимуществ перед применением клопидогрела.

Наиболее весомыми в своих возможностях влияния на смертность следует признать результаты оценки основного конкурента прасугрела тикагрелора, представленные в данных исследования PLATO [21]. Тикагрелор – антитромбоцитарный препарат, являющийся, как и тиенопиридины, ингибитором тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов к аденозиндифосфату, но отличающийся от них прямой (без образования активного метаболита путем печеночного метаболизма) и обратимой блокадой рецептора. Эти различия, по данным исследований, предшествовавших PLATO, позволяют добиваться более быстрого и более выраженного по сравнению со стандартными дозами клопидогрела подавления активности тромбоцитов с возможностью более быстрого прекращения действия препарата в случае развития кровотечения или ситуации с высоким риском кровотечения. В исследовании PLATO 18 624 больных, госпитализированных с ОКС с подъемами или без подъемов сегмента ST, при использовании двойного слепого метода и рандомизации были разделены на 2 группы. В одной из них применялось стандартное лечение, частью которого был клопидогрел (300 мг – нагрузочная доза для большинства больных, затем 75 мг/сут), в другой вместо клопидогрела использовался тикагрелор (180 мг – нагрузочная доза, затем 90 мг 2 раза в сутки). Длительность сравнения – около 12 мес. Основная конечная точка наблюдения традиционно была составной и включала смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта. В итоге исследования суммарная частота этих событий составила 9,8% у получавших тикагрелор и 11,7% у получавших клопидогрел (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,77–0,92; $p < 0,001$). Анализ по предопределенным до начала исследования дополнительным конечным точкам наблюдения (рис. 5) выявил другие достоверные отличия, включая разницу по частоте ИМ (5,8% в группе тикагрелора vs 6,9% в группе клопидогрела; $p = 0,005$), смерти от сердечно-сосудистых причин (4,0% vs 5,1%; $p = 0,001$), но без достоверных различий в частоте инсульта (1,5% vs 1,3%; $p = 0,22$). Наиболее убедительным аргументом в пользу тикагрелора следует считать меньшую частоту случаев смерти от любых причин (4,5% в группе тикагрелора vs 5,9% в группе клопидогрела; $p < 0,001$). Снижение общей смертности у больных с ОКС на 1,5% экспертами признается труднообъяснимым и во многом уникальным, учитывая, что зарегистрировано оно в условиях сравнения не с плацебо, а с активным антитромбоцитарным препаратом, имеющим свои доказательства снижения смертности и считавшимся на момент про-

Рис. 5. Основная конечная точка наблюдения, ее составляющие и общая смертность у больных с ОКС в исследовании PLATO (N Engl J Med 2009).



ведения исследования стандартом оказания помощи больным с ОКС. Достоверное снижение общей смертности зарегистрировано в подгруппах больных с подъемом сегмента ST, подвергнутых инвазивному и консервативному лечению. Наиболее выраженным это снижение было в подгруппе больных, которым было проведено в ходе исследования коронарное шунтирование.

Разумеется, влияние на общую смертность не было главной мишенью исследования PLATO. Но отмахнуться на этом основании от достоверного уменьшения смертности подобной амплитуды, как от случайного, практически невозможно. Споры вокруг зарегистрированного в PLATO жизнеспасяющего эффекта тикагрелора сосредоточены не столько на факте снижения смертности, в котором почти никто не сомневается, сколько на попытках объяснить несоответствие между умеренным влиянием на суммарный риск ИС, прежде всего ИМ, и выдающимся снижением смертности. С позиций основной концепции данной статьи, рассматривающей общую смертность как интегральный показатель, учитывающий эффективность и безопасность лечения, крайне важно, что снижение риска ИС с помощью тикагрелора было достигнуто без статистически значимого увеличения риска крупных геморрагических осложнений (11,6% в группе тикагрелора и 11,2% в группе клопидогрела; $p = 0,43$).

Возможные причины снижения смертности при использовании тикагрелора у больных с ОКС

Многие эксперты сходятся во мнении, что объяснение подобного снижения смертности исключительно подавлением активности тромбоцитов, даже при удачной геморрагической безопасности вмешательства, маловероятно, хотя и остается основной официальной концепцией. Существует точка зрения, согласно которой большая часть позитивных эффектов тикагрелора, как и его негеморрагических побочных действий, не связана с блокадой тромбоцитарных рецепторов к аденозиндифосфату [22]. В основе этой точки зрения – возможность изменения в присутствии тикагрелора активности рецепторов к аденозину в других тканях человеческого организма. Согласно этой гипотезе хроническая модуляция пуриновых рецепторов может вести к улучшению прогноза больных за счет изменения сосудистого тонуса и кардиопротективных эффектов в виде защиты от реперфузионного повреждения, регуляции апоптоза, усиления регенерации кардиомиоцитов с улучшением сократимости сердца и его электрической стабильности. Еще одной гипотезой для снижения смертности может быть потенциальное взаимодействие с широко используемыми у больных с ОКС статинами. Согласно анализу подгрупп в PLATO преимущество тикагрелора перед клопидогрелом было особенно заметным у больных, получавших гиполипид-

демическую терапию. Тикагрелор, согласно фармакодинамическим характеристикам, способен усиливать действие некоторых статинов, в частности тех, что метаболизируются с помощью CYP3A4. Среди них – аторвастатин, симвастатин и правастатин. Следовательно, концентрация и действие одинаковых доз этих статинов в присутствии тикагрелора будут больше, чем в присутствии клопидогрела. Так, для обеспечения одинаковой площади под кривой (AUC – Area Under the Curve) у больного, получающего тикагрелор и 80 мг/сут аторвастатина, пациенту, получающему клопидогрел, понадобится принимать аторвастатина 110 мг/сут [23]. Учитывая убедительные доказательства эффективности статинов, в том числе дозозависимый эффект и возможность снижения смертности, эту версию выраженного снижения риска смерти в присутствии тикагрелора у больных с ОКС следует рассматривать среди прочих.

Еще одна гипотеза основывается на обратимом взаимодействии тикагрелора с рецепторами тромбоцитов, благодаря которому тикагрелор перераспределяется между всеми тромбоцитами в кровотоке. Таким образом, тикагрелор, в отличие от клопидогрела, имеет возможность блокировать новые тромбоциты сразу после их появления, а не после приема очередной дозы препарата. Это перераспределение тикагрелора между тромбоцитами всерьез рассматривается как механизм дополнительного снижения смертности [24], в частности у больных, подвергнутых коронарному шунтированию. У них в силу периоперационной кровопотери число ежедневно появляющихся в кровотоке новых, интактных тромбоцитов может существенно превышать 10–15% обновляемых ежедневно у здорового человека. Учитывая, что у больных, подвергнутых коронарному шунтированию в исследовании PLATO, снижение смертности с помощью тикагрелора при сравнении с клопидогрелом было более выраженным, чем в исследовании в целом, это гипотеза, как и многие другие, имеет право на существование. В конце концов, в случае улучшения выживаемости больных тонкое понимание конкретного механизма или, что более вероятно, сочетания нескольких механизмов, ответственных за подобное снижение смертности, не так существенно, как в случае с поиском механизмов развития нежелательных эффектов. Лекарство, улучшающее выживаемость больных, имеет право на приоритетное использование даже тогда, когда процесс улучшения выживаемости остается непознанным.

Заключение

Эволюция АТТ ОКС достигла такого уровня, когда окончательной мерой целесообразности применения конкретного лекарства становится его влияние на общую смертность. В случае снижения риска смерти от всех причин (общей смертности) преобладают пользы от снижения риска ИС над вредом, приносимым избытком кровотечений или других побочных действий, более чем очевидно и делает применение лекарства приоритетным даже в тех ситуациях, где его влияние на риск нефатальных событий выглядит невыразительным. В настоящее время на вершине этой эволюции в составе ДАТТ, обязательной для большинства больных с ОКС, располагается сочетание АСК и тикагрелора, в действии каждого из которых есть существенное влияние на общую смертность.

Литература

1. Steg G, James DK, Atar D et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; published online before print December 17, 2012; 10.1161/CIR.0b013e3182742c84
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
4. Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e215–367.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020–35.
6. Omland T, Pfeiffer MA, Solomon SD et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.026
7. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304: 2503–12.
8. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2011; 123: 1367–76.
9. Brauwald E, Morrow DA. Unstable Angina: Is It Time for a Requiem? *Circulation* 2013; 127: 2452–7.
10. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–82.
11. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30: 655–61.
12. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTE trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1457–66.
13. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
14. Baigent C, Collins R, Appleby et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316: 1337–43.
15. Cairns JA, Gent M, Singer J et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369–75.
16. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
17. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–89.
18. COMPELL collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.
19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
20. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for the acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 1297–309.
21. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
22. Serebruany VL, Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? *Eur Heart J* 2010; 31: 764–7.
23. Di Nicolantonio JJ, Serebruany VL. Exploring the ticagrelor-statin interplay in the PLATO trial. *Cardiology* 2013; 124: 105–7.
24. Sneider DJ. Mechanisms Potentially contributing to the reduction in Mortality Associated with ticagrelor therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (6): 685–7.