

Двойная антитромбоцитарная терапия как долгосрочное вмешательство в рамках вторичной профилактики после инфаркта миокарда: фокус на тикагрелор

О.В.Аверков[✉]

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
ГБУЗ Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы. 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

В аналитической статье представлено современное состояние антитромбоцитарной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда. За краткой исторической справкой следует подробное изложение замысла и результатов исследования PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54). По результатам этого исследования блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов тикагрелор претендует на основное место в длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Окончательное решение о возможности использования тикагрелора по новому для него показанию – за разрешающими организациями и экспертными сообществами. Основания для выхода в клиническую практику есть у дозы тикагрелора 60 мг 2 раза в день.

Ключевые слова: тикагрелор, инфаркт миокарда, антитромбоцитарные средства, вторичная профилактика.

[✉]oleg.averkov@gmail.com

Для цитирования: Аверков О.В. Двойная антитромбоцитарная терапия как долгосрочное вмешательство в рамках вторичной профилактики после инфаркта миокарда: фокус на тикагрелор. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 38–43.

Dual antiplatelet therapy as a long-term action in secondary prevention after myocardial infarction: focus on ticagrelor

O.V.Averkov[✉]

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;
O.M.Filatov City clinical hospital №15 of the Department of Health of Moscow. 111539, Russian Federation, Moscow, ul. Veshniakovskaia, d. 23

The analytical article realized the current status of antiplatelet prevention in patients with history of myocardial infarction. After brief historical information the design and results of the PEGASUS-TIMI 54 study (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with a Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) particularly discussed. The results of the study showed that P2Y₁₂ platelet receptor inhibitor ticagrelor can be considered as basic element of long-term dual antiplatelet therapy in patients after myocardial infarction. The final decision concerning the possibility of ticagrelor application in a new indication should be given by the special allowing organizations and expert communities. The study results let us suppose that ticagrelor 60 mg twice daily can be used for discussed purpose in clinical practice in future.

Key words: ticagrelor, myocardial infarction, antiplatelet drug, secondary prevention.

[✉]oleg.averkov@gmail.com

For citation: Averkov O.V. Dual antiplatelet therapy as a long-term action in secondary prevention after myocardial infarction: focus on ticagrelor. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 38–43.

Общепризнано, что угнетение активности тромбоцитов с использованием как минимум двух антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты – АСК и клопидогрела) эффективно снижает риск повторных ишемических событий [1] и даже смерти [2] у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) при сравнении с изолированным применением АСК. Усиление сочетанного антитромбоцитарного вмешательства за счет добавления к АСК вместо клопидогрела более мощных средств позволяет добиться дополнительного снижения риска нефатальных [3, 4] и фатальных [4] событий. Доказанные возможности уменьшения риска с помощью двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) касаются сравнительно непродолжительного (от 2 нед [2] до 15 мес [3]) ее использования при условии, что начинается подобная терапия с первых часов ИМ. Большинство рекомендательных документов в качестве оптимальной продолжительности ДАТТ у лиц с ИМ указывают 12 мес [5–8], допуская ее меньшую длительность у больных с повышенным риском кровотечений. Действительно, риск повторного ишемического события у пациентов с ИМ особенно высок в первые месяцы после индексного события [9]. Однако риск повторных событий, несмотря на активную инвазивную терапию в острый период ИМ, продолжающийся прием АСК и другие общепризнанные вторично профилактические мероприятия, у больных, переживших ИМ, остается достаточно высоким в течение всей оставшейся жизни. Значительная доля пациентов (около 20%), переживших ИМ и не имевших его ре-

цидива в течение первого года наблюдения, в последующие три года переносят повторный ИМ, ишемический инсульт или умирают от заболевания сердца [10].

Попытки на долгое время уменьшить очевидный риск повторных событий у лиц с хроническими формами ишемической болезни сердца или цереброваскулярной болезни, как и у пациентов с документированным периферическим атеросклерозом, усилив действие АСК вторым антитромбоцитарным средством, сопряжены с непростым балансированием между желаемым снижением риска ишемических событий и неизбежным увеличением риска кровотечений. В крупном исследовании, проведенном по принципу «случай–контроль», показано отношение рисков для крупного желудочно-кишечного кровотечения при сравнении с отсутствием антитромбоцитарной терапии: у получающих клопидогрел – 1,1, АСК – 1,8, а их сочетание – 7,4 [11]. Похожее исследование, проведенное с поправками на другие факторы риска кровотечений, показало отношение рисков, взяв за единицу риск у больного без антитромбоцитарного лечения: 1,67 – для клопидогрела, 1,39 – для АСК и 3,90 – для сочетания АСК и клопидогрела [12]. Важно отметить, что эти расчеты касаются только крупных желудочно-кишечных кровотечений и не учитывают других крупных, в том числе внутричерепных, и более мелких, но гораздо чаще встречающихся кровотечений.

История изучения длительной (фактически многолетней) ДАТТ при хронической ишемической болезни серд-

ца, за исключением отдельной истории ДАТТ по поводу коронарного стентирования, насчитывает всего несколько попыток. Более ранние и достаточно спорные будут кратко представлены в данной публикации ниже. Последней формально успешной попыткой следует признать исследование PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 – Предотвращение сердечно-сосудистых событий у больных с предшествовавшими сердечными приступами, используя тикагрелор на фоне аспирина), основные результаты которого были представлены в марте 2015 г. на Конгрессе Американской коллегии кардиологов и одновременно опубликованы [13]. Обсуждению результатов этого исследования посвящена значительная часть данной статьи.

Исследования, предшествующие PEGASUS-TIMI 54

При обсуждении длительной ДАТТ в качестве предтечи PEGASUS-TIMI 54 чаще всего обсуждается крупное исследование CHARISMA (Clopidogrel for high Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance) [14]. В нем 15 603 пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых событий были рандомизированы к длительной (до 28 мес) терапии АСК или АСК в сочетании с клопидогрелом. Результаты исследования в целом расцениваются как отрицательные для ДАТТ: в достаточно разнородной популяции больных на уровне влияния на главную конечную точку (сумма сердечно-сосудистых смертей, ИМ и инсультов) не установлено преимуществ ДАТТ перед изолированным использованием АСК. При последующем дополнительном анализе данных этого исследования у 9478 больных с документированными до включения в исследование ИМ, ишемическим инсультом или периферическим атеросклерозом обнаружено преимущество ДАТТ. События главной конечной точки зарегистрированы у 8,8% лиц, получавших АСК, и у 7,3% больных, принимавших АСК и клопидогрел. Относительное снижение риска (ОСР) составило 17%, было статистически значимым и достигалось без значительной разницы между сравниваемыми группами в частоте кровотечений [15]. Польза ДАТТ в исследовании CHARISMA была особенно заметной на уровне 3846 больных с документированным ИМ. Частота главной конечной точки составила 6,6% у получавших ДАТТ и 8,3% – у принимавших АСК. ОСР составило 23% и было статистически значимым. Однако обнаружение подобного уменьшения риска ретроспективно и при анализе подгрупп не могло быть основанием для одобрения ДАТТ в виде сочетания АСК и клопидогрела после ИМ разрешительными структурами и экспертными сообществами. Одним из серьезных препятствий для дальнейшего внедрения длительной ДАТТ представлялось увеличение общей смертности у получавших ДАТТ в подгруппе «первичной профилактики», не нашедшее внятного объяснения и не имеющее четкой связи с избытком кровотечений. Подвергнутые уже после первой публикации серьезной критике, авторы, комментируя позитивные данные в подгруппе «вторичной профилактики», отметили, что «подобные больные могут получить пользу от усиления антитромботической терапии в дополнение к АСК – идея, которую следует проверить в будущих исследованиях» [15].

Наиболее значимыми, хотя и неоднозначными, результатами проверки этой идеи до появления результатов исследования PEGASUS-TIMI 54 стали данные исследования TRA 2 P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events), в котором пациенты (n=26 449), сходные с когортой вторичной профилактики исследования CHARISMA, т.е. имевшие в прошлом документированные ИМ, ишемический инсульт и периферический атеросклероз, были в соотношении 1:1 в

дополнение к стандартной антитромбоцитарной терапии рандомизированы к приему блокатора рецепторов тромбоцитов к тромбину ворапаксара или приему конечной точки, совпадавшей с таковой в исследовании CHARISMA, за 2,5 года вмешательства составила 9,3% в группе ворапаксара и 10,5% – в группе плацебо. Благодаря размеру исследования снижение риска на 1,2% в абсолютном значении и на 13% – относительно оказалось статистически значимым. Однако эти данные не стали основанием для одобрения использования ворапаксара у всех больных, соответствующих критериям исследования TRA 2 P-TIMI. Препятствием для этого стало значительно большее количество умеренных и крупных кровотечений в группе ворапаксара – 4,2% против 2,5% – в группе плацебо. Более того, главным аргументом против подобной ДАТТ в рамках широкой вторичной профилактики стало удвоение риска геморрагического инсульта при использовании ворапаксара: с 0,5% в группе плацебо до 1% в группе вмешательства [16]. Еще до окончания исследования выяснилось, что наиболее угрожаемыми по развитию внутричерепных кровотечений оказались пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом. Таких больных с определенного срока исследования в него не включали.

Зная о результатах ретроспективного анализа в исследовании CHARISMA, реализаторы исследования TRA 2P-TIMI 50 предусмотрели возможность заранее предопределенного анализа в подгруппе больных, перенесших ИМ. В этом анализе, включавшем 17 779 пациентов, как и в анализе подгруппы подобных больных в исследовании CHARISMA, применение ДАТТ, включавшей как минимум АСК и ворапаксар, приводило к достоверному снижению частоты событий главной конечной точки почти на 20%: с 9,7% в группе плацебо до 8,1% в группе вмешательства [17]. Подобное уменьшение риска в сочетании с недопустимым увеличением риска геморрагического инсульта дало Управлению по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration) основания разрешить использование ворапаксара у лиц, перенесших ИМ. Это случилось, несмотря на то что удачное соотношение эффективности и безопасности для ворапаксара было зарегистрировано не в исследовании TRA 2 P-TIMI 50 в целом, а всего лишь в одной его подгруппе. Возможно, что дополнительным аргументом для одобрения было то, что указанные эффективность и безопасность зарегистрированы у пациентов, получавших не только АСК (98%), но и тиенопиридины (78% на момент рандомизации), в основном – клопидогрел. По сути, в начале исследования большинство пациентов в группе ворапаксара получали тройную антитромбоцитарную терапию.

Таким образом, на основании оценки длительной ДАТТ в исследованиях CHARISMA и TRA 2 P-TIMI 50 была обозначена наиболее перспективная для дальнейшего изучения стратегии с длительной ДАТТ категория больных: пациенты, перенесшие ИМ. Фактически одновременно с этим стало очевидно, что наиболее угрожаемыми по геморрагическим осложнениям подобной терапии являются лица с перенесенным ранее ишемическим инсультом. Идея о целесообразности длительной ДАТТ с помощью АСК и тикагрелора у перенесших ИМ была проверена в исследовании PEGASUS-TIMI 54, где кроме прочего были предприняты дополнительные меры по снижению риска кровотечений, прежде всего внутричерепных. Главной мерой подобного рода было невключение в PEGASUS-TIMI 54 лиц с перенесенным ранее инсультом, внедренное на раннем этапе исследования.

Исследование PEGASUS-TIMI 54

В исследование за 2 года и 8 мес были рандомизированы 21 162 больных; 99,0% из них получили как минимум одну

дозу исследуемого препарата. Медиана времени с момента ИМ, послужившего основанием для включения в исследование, составляла 1,7 года.

Соответствующие критериям исследования пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в три группы: получавшие тикагрелор 90 мг 2 раза в день, тикагрелор 60 мг 2 раза в день и плацебо 2 раза в день.

Основные критерии включения в исследование PEGASUS-TIMI 54

- Возраст старше 50 лет.
- Документированный, предположительно спонтанный (случившийся в результате разрыва атеросклеротической бляшки, а не в результате повышения потребности миокарда в кислороде) ИМ.
- Не менее 1 и не более 3 лет от даты этого ИМ.
- Как минимум 1 дополнительный фактор риска атеротромбоза:
 - возраст старше 65 лет;
 - сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии;
 - еще один спонтанный ИМ в прошлом;
 - хроническое нетерминальное нарушение функции почек (клиренс креатинина, определенный по Кокрофту–Гоулту, менее 60 мл/мин);
 - многососудистое поражение коронарных артерий по данным ангиографии в прошлом.

Критерии исключения из исследования PEGASUS-TIMI 54

- Планируемое использование блокатора рецепторов аденозиндифосфата (клопидогрел, тиклопидин, празугрел) и других антиагрегантных средств (дипиридамола, цилостазола).
- Планируемая реваскуляризация сосудов головного мозга или периферических артерий.
- Необходимость в применении сильных ингибиторов цитохрома P450 3A (CYP3A), субстратов CYP3A с узкими терапевтическими индексами, сильных индукторов CYP3A. Среди них:
 - кетоконазол;
 - итраконазол;
 - вориконазол;
 - телитромицин;
 - кларитромицин (допускались эритромицин и азитромицин);
 - нефазодон;
 - ритонавир;
 - саквинавир;
 - нелфинавир;

- индинавир;
- атазнавир;
- циклоспорин;
- хинидин;
- симvastатин (в дозе более 40 мг);
- ловастатин (в дозе более 40 мг);
- рифампин/рифампицин;
- рифабутин;
- фенитоин;
- карбамазепин;
- фенобарбитал.
- Употребление более 1 л грейпфрутового сока в день.
- Хроническое лечение антикоагулянтами внутрь или низкомолекулярным гепарином (для терапии венозного тромбоза, но не в профилактической дозе).
- Известные геморрагический диатез и нарушения свертываемости крови.
- Внутричерепное кровоизлияние в прошлом.
- Опухоли центральной нервной системы.
- Внутричерепные сосудистые аномалии (аневризмы, артериовенозные мальформации).
- Внутричерепные операции или операции на спинном мозге в ближайшие 5 лет.
- Желудочно-кишечные кровотечения в ближайшие 6 мес.
- Крупное хирургическое вмешательство в ближайшие 30 дней.
- Ишемический инсульт в прошлом.
- Повышенный риск событий, вызванных брадикардией (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2 или 3-й степени) при отсутствии постоянного искусственного водителя ритма.
- Операция аортокоронарного шунтирования в ближайшие 5 лет (исключение – больные, перенесшие спонтанный ИМ после шунтирования).
- Известная болезнь печени (с асцитом или признаками коагулопатии).
- Почечная недостаточность, требующая диализа или с потенциальным диализом в период исследования.
- Ожидаемая продолжительность жизни менее года.
- Кормление грудью.
- Состояния, делающие участие в исследовании небезопасным или неподходящим (например, активная злокачественная опухоль).
- Алкогольная или наркотическая зависимость.
- Получение тикагрелора в рамках ранее проведенных исследований с этим препаратом.



Таблица 1. Основные результаты сравнения эффективности тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

Конечная точка	Тикагрелор 90 мг 2 раза в день (n=7050)		Тикагрелор 60 мг 2 раза в день (n=7045)		Плацебо (n=7067)		ОР (95% ДИ) Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки в сравнении с плацебо	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки в сравнении с плацебо
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
<i>Первичная конечная точка при оценке эффективности</i>								
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	493	7,85	487	7,77	578	9,04	0,85 (0,75–0,96) $p=0,008$	0,84 (0,74–0,95) $p=0,004$
<i>Вторичные конечные точки</i>								
Сердечно-сосудистая смерть	182	2,94	174	2,86	210	3,39	0,87 (0,71–1,06) $p=0,15$	0,83 (0,68–1,01) $p=0,07$
Смерть от всех причин	326	5,15	289	4,69	326	5,16	1,00 (0,86–1,16) $p=0,99$	0,89 (0,76–1,04) $p=0,14$
<i>Другие конечные точки при оценке эффективности</i>								
ИМ	275	4,40	285	4,53	338	5,25	0,81 (0,69–0,95) $p=0,01^*$	0,84 (0,72–0,98) $p=0,03^*$
Все инсульты	100	1,61	91	1,47	122	1,94	0,82 (0,63–1,07) $p=0,14^*$	0,75 (0,57–0,98) $p=0,03^*$
Ишемический инсульт	88	1,41	78	1,28	103	1,65	0,85 (0,64–1,14) $p=0,28^*$	0,76 (0,56–1,02) $p=0,06^*$
*Указаны номинальные значения p ; $p < 0,026$ в данном исследовании свидетельствует о статистической значимости.								

Таблица 2. Результаты сравнения геморагической безопасности тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

Конечная точка	Тикагрелор 90 мг 2 раза в день (n=6988)		Тикагрелор 60 мг 2 раза в день (n=6958)		Плацебо 2 раза в день (n=6996)		ОР (95% ДИ) Тикагрелор 90 мг 2 раза в день в сравнении с плацебо	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки в сравнении с плацебо
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
<i>Первичная конечная точка безопасности</i>								
Крупные кровотечения (по TIMI)	127	2,60	115	2,30	54	1,06	2,69 (1,96–3,70) $p < 0,001$	2,32 (1,68–3,21) $p < 0,001$
<i>Вторичные конечные точки безопасности</i>								
Внутричерепное кровоизлияние	29	0,56	28	0,61	23	0,47	1,44 (0,83–2,49) $p=0,19$	1,33 (0,77–2,31) $p=0,31$
Геморагический инсульт	4	0,07	8	0,19	9	0,19	0,51 (0,16–1,64) $p=0,26$	0,97 (0,37–2,51) $p=0,94$
Фатальное кровотечение	6	0,11	11	0,25	12	0,26	0,58 (0,22–1,54) $p=0,27$	1,00 (0,44–2,27) $p=1,00$
Прочие кровотечения по определению TIMI	66	1,31	55	1,18	18	0,36	4,15 (2,47–7,00) $p < 0,001$	3,31 (1,94–5,63) $p < 0,001$
Кровотечение с необходимостью переливания крови	122	2,43	105	2,09	37	0,72	3,75 (2,59–5,42) $p < 0,001$	3,08 (2,12–4,48) $p < 0,001$
Кровотечение, приведшее к отмене исследуемого препарата	453	7,81	354	6,15	86	1,50	5,79 (4,60–7,29) $p < 0,001$	4,40 (3,48–5,57) $p < 0,001$
*Указаны номинальные значения p ; $p < 0,026$ в данном исследовании свидетельствует о статистической значимости.								

Кроме того, среди заранее оговоренных ограничений, накладываемых на больных в период исследования, – воздержание от донорства (крови или костного мозга).

Амбулаторное наблюдение за больными продолжалось около 3 лет. Медиана длительности наблюдения составила 33 мес, минимум – 12, максимум – 48. Доля больных, досрочно прекративших прием исследуемого препарата, была существенно выше у пациентов, рандомизированных к лечению тикагрелором, где приближалась к 30%.

Результаты сравнения эффективности

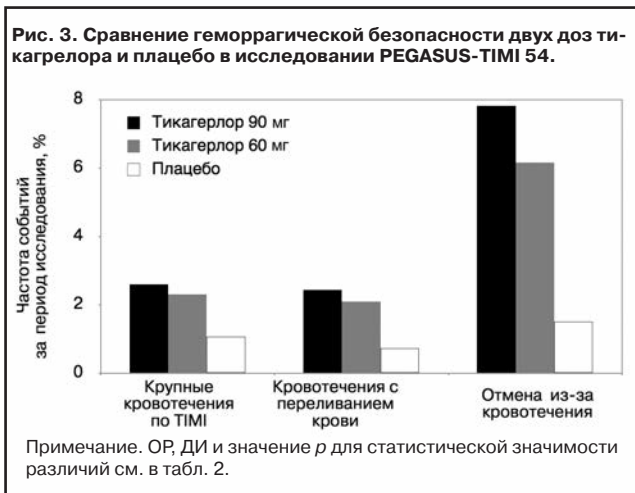
В исследовании достигнута основная цель в виде демонстрации преимущества тикагрелора перед плацебо на уровне главной конечной точки. Применение тикагрелора в любой из двух дозировок привело к значимому снижению частоты событий главной конечной точки (табл. 1; рис. 1).

Частота этих событий в период исследования составила 7,85% в группе тикагрелора в дозе 90 мг; 7,77% – в группе тикагрелора в дозе 60 мг и 9,04% – в группе плацебо (отношение рисков для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо равно 0,85; 95% доверительный интервал –

ДИ 0,75–0,96); $p=0,008$. Отношение рисков для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо составило 0,84; 95% ДИ 0,74–0,95 ($p=0,0043$). Достиглось это снижение в основном за счет убедительного влияния тикагрелора на вероятность повторного ИМ (рис. 2).

В группе меньшей дозы тикагрелора было отмечено еще и достоверное уменьшение риска инсульта (см. рис. 2). Снижение риска инсульта в сравнении с плацебо в группе большей дозы тикагрелора было статистически незначимым, как и уменьшение риска сердечно-сосудистой смерти в обеих группах активной терапии (см. рис. 2).

Результаты сравнения эффективности оказались достаточно однородными. Данные в отношении главной конечной точки эффективности для обеих дозировок тикагрелора в выделенных подгруппах по возрасту, полу, типу ИМ (с подъемом сегмента *ST* и без подъема сегмента *ST*), времени, прошедшему после индексного ИМ, наличию сахарного диабета, дозам АСК, присутствию в прошлом внутрикоронарных вмешательств и географической принадлежности согласуются с общими результатами всего исследования.



Результаты сравнения геморрагической безопасности

Вполне ожидаемо, что частота крупных кровотечений (по определению TIMI) была выше при использовании любой из двух дозировок тикагелора при сравнении с частотой таких кровотечений в группе плацебо (табл. 2).

Соотношение частоты крупных кровотечений в исследуемых группах представлено на рис. 3.

В группе плацебо частота этой конечной точки за период наблюдения составила 1,06%, в группах большей и меньшей дозы тикагелора – 2,6 и 2,3%. Относительный риск (ОР) для крупного кровотечения составил: для тикагелора в дозе 90 мг в сравнении с плацебо – 2,69 (95% ДИ 1,96–3,70); *p*<0,001; для тикагелора в дозе 60 мг в сравнении с плацебо – 2,32 (95% ДИ 1,68–3,21); *p*<0,001. Как и в случае с оценкой эффективности, анализ подгрупп не позволил выявить «неоднородность» в увеличении риска кровотечений. Существует вероятность, что применение других критериев кровотечений (GUSTO, PLATO, BARC) сделает оценку геморрагической безопасности тикагелора в этом исследовании более благоприятной для него. При принятии решения о разрешении использования тикагре-

лора по данному показанию может оказаться решающим отсутствие увеличения риска смертельных и внутричерепных кровотечений при его использовании: частота смертельных кровотечений и геморрагических инсультов в каждой из двух групп активной терапии была номинально ниже, чем в группе плацебо (см. табл. 2). В этой связи, например, для FDA может оказаться важным, что ворапаксар получил одобрение на использование при количественно большей частоте внутричерепных кровотечений: 0,6% против 0,4% в группе плацебо. Справедливости ради следует сообщить, что эффекты ворапаксара были зарегистрированы у больных, многие из которых помимо обязательной АСК получали еще и тиенопиридин (в большинстве случаев – клопидогрел).

Отношение эффективности и безопасности на уровне главных конечных точек за год вмешательства для каждой из двух доз тикагелора представлено на рис. 4.

Объединяющая оценка эффективности и безопасности в виде «суммарного клинического эффекта» (посчитанные вместе события главных конечных точек эффективности и безопасности) не выявила преимуществ любой из доз тикагелора перед плацебо (табл. 3).

Сравнение суммы событий главной конечной точки, внутричерепных и смертельных кровотечений, расцененной как «необратимый вред», продемонстрировало достоверное снижение риска на 12% в группе тикагелора в дозе 90 мг 2 раза в день и на 14% – в группе тикагелора в дозе 60 мг 2 раза в день (см. табл. 3).

Результаты сравнения переносимости тикагелора и плацебо

Как и ожидалось, исходя из ранее известной информации о переносимости тикагелора, он в любой из двух изучавшихся дозировок значительно чаще, чем плацебо, вызывал у больных одышку. Отношение рисков, сравнивая с группой плацебо, составило 3,55 (3,16–3,98) с *p*<0,001 для тикагелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки и 2,81 (2,50–3,17) с *p*<0,001 – для тикагелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки. Кроме того, у больных, получавших тикагелор, чаще регистрировались события, связанные с его способ-

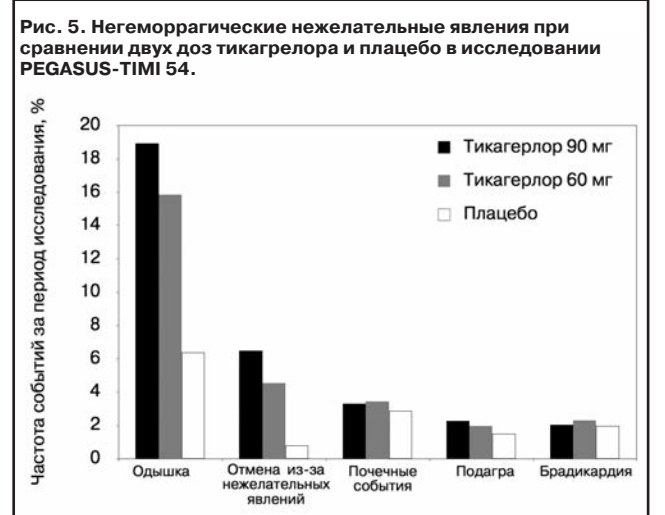
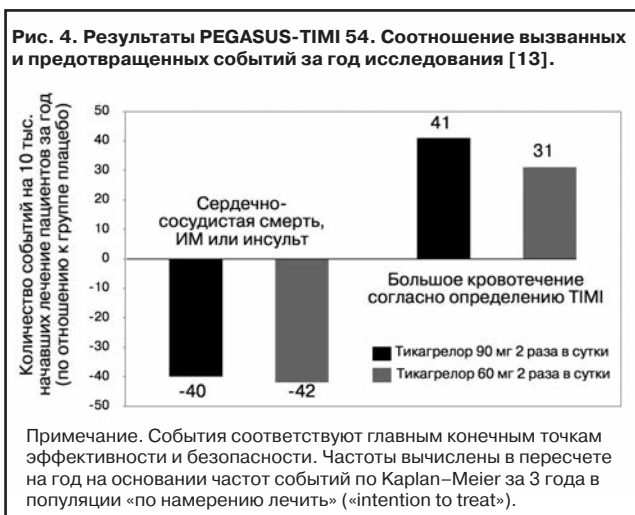


Таблица 3. Объединенная оценка эффективности безопасности двух доз тикагелора в сравнении с плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

	Сравнение тикагелора 90 мг 2 раза в сутки с плацебо			Сравнение тикагелора 60 мг 2 раза в сутки с плацебо		
	ОСР, %	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОСР, %	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Суммарный клинический эффект: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или крупное кровотечение по TIMI	0	1,00 (0,90–1,22)	0,9563	5	0,95 (0,85–1,06)	0,3412
Необратимый вред: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, внутричерепное кровоизлияние и фатальное кровотечение	12	0,88 (0,78–0,99)	0,0372	14	0,86 (0,77–0,97)	0,0160

ностью увеличивать уровень мочевой кислоты. Как и развитие одышки, этот эффект имел заметную зависимость от дозы (рис. 5).

Отношение рисков, сравнивая с группой плацебо, составило 1,77 (1,32–2,37) с $p < 0,001$ для тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки и 1,48 (1,10–2,00) с $p = 0,01$ – для тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки. С другой стороны, результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 не подтвердили опасения относительно других «ожидаемых» побочных действий. Не было заметной разницы между сравниваемыми группами пациентов по частоте проявлений брадикардии и событий, связанных с нарушенной функцией почек. Одышка наряду с кровотечениями стала основным поводом для досрочного прекращения приема исследуемого препарата.

Заключение

По результатам исследования PEGASUS-TIMI 54 тикагрелор всерьез претендует на место во вторичной профилактике ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, перенесших ИМ. Эта претензия может быть ограничена данными по геморрагической безопасности и переносимости тикагрелора. Окончательное решение о возможности использования тикагрелора по новому для него показанию, как обычно, за разрешающими организациями и экспертными сообществами. Обнадеживающим для тикагрелора (и его производителя) является анонсированная в конце апреля 2015 г. информация о рассмотрении FDA нового показания к тикагрелору в ускоренном порядке. Это значит, что при благоприятном развитии событий есть вероятность получить одобрение FDA в конце III квартала 2015 г. Оснований для выхода в клиническую практику значительно больше у дозы тикагрелора 60 мг 2 раза в день, не уступавшей большей дозе по эффективности и выглядящей лучше, чем доза в 90 мг 2 раза в день, при оценке безопасности и переносимости (см. рис. 3; табл. 3).

Литература/References

- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM 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.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130 (25): 2354–94.
- Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG et al. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5 (9): 580–9.
- Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E et al. International comparison of outcomes among 140880 patients stable after acute MI; real world evidence from electronic health and administrative records. Presented at European Society of Cardiology Congress, Barcelona, Spain; 30 August – 3 September 2014.
- Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726–30.
- Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177: 347–51.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; Doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982–8.
- Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators (Apr 12, 2012). Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366 (15): 1404–13.
- Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012; 380: 1317–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Аверков Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии фак-та повышения квалификации мед. работников ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ ГКБ №15 им. О.М.Филатова. E-mail: oleg.averkov@gmail.com