

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПОВТОРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ.

ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ PEGASUS-TIMI 54

О.В. Аверков

Российский университет дружбы народов и городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова, г. Москва

Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной более половины летальных случаев в России. Среди них ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда являются одними из наиболее значимых, ассоциированных с высокой летальностью. Особого внимания требует ведение пациентов в течение ближайшего года после перенесенного инфаркта миокарда. В этот период вероятность рецидива, развития других ишемических событий и сердечной смерти особенно высока, в связи с чем считается оправданным сочетанное применение двух антиагрегантов. В настоящей статье рассматривается эффективность длительного усиления действия ацетилсалициловой кислоты эффектами тикагрелора в рамках вторичной профилактики ишемических событий у больных, перенесших ИМ (по данным исследования PEGASUS-TIMI 54).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда, повторное ишемическое событие, двойная антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, тикагрелор

Агрессивное подавление активности тромбоцитов с помощью нескольких средств, влияющих на эту активность, начатое в острый период инфаркта миокарда (ИМ), ведет к снижению риска повторных ишемических событий и смерти. Традиционно сочетанное применение двух антиагрегантов считается оправданным в течение первого года от развития ИМ, когда угроза рецидива, других ишемических событий и сердечной смерти особенно высока. По истечении этого времени рекомендуется ограничиться длительным (при приемлемой переносимости — пожизненным) лечением ацетилсалициловой

кислотой (АСК). Однако риск повторных ишемических событий, несмотря на прием АСК и другие вторично-профилактические мероприятия, у больных, переживших ИМ, остается высоким в течение более длительного времени.

Считается, что значительная доля больных, переживших ИМ и не имевших его рецидива в течение первого года наблюдения, в последующем имеет высокие шансы на повторный ИМ, ишемический инсульт или смерть от заболевания сердца. Попытки снизить эти шансы, усилив действие аспирина другим антитромбоцитарным средством, сопряжены с непростым балансированием между желаемым снижением

ем риска ишемических событий и неизбежным увеличением риска кровотечений.

В марте 2015 г. на конгрессе Американской коллегии кардиологов были представлены и одновременно опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine* [1] результаты достаточно успешного длительного усиления действия АСК эффектами тикагрелора в рамках вторичной профилактики ишемических событий у больных, перенесших ИМ. В 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) были включены 21 162 больных.

К КОМУ ОТНОСЯТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ PEGASUS-TIMI 54? [2]

В исследование вошли больные старше 50 лет. У них должен был быть документированный, предположительно спонтанный (случившийся в результате разрыва атеросклеротической бляшки, а не в результате повышения потребности миокарда в кислороде) ИМ. От даты развития этого ИМ должно было пройти не менее 1 и не более 3 лет. Кроме ИМ у каждого больного должен был быть как минимум один дополнительный фактор риска: возраст старше 65 лет, требующий медикаментозного лечения сахарный диабет, еще один спонтанный ИМ в прошлом, хроническое нетерминальное нарушение функции почек (клиренс креатинина, определенный по Кокрофту — Голту менее 60 мл/мин). Еще одним возможным фактором риска были ангиографические указания на многососудистое поражение коронарных артерий, под которым понимали сте-

нозы более 50% в сосудах в бассейне двух и более артерий сердца: передней нисходящей, огибающей, правой или промежуточной ветви. Допускалось поражение названной артерии, ее ветви или шунта, идущего к ней. Все включенные в исследование больные должны были подписать письменное информированное согласие и получать АСК в дозе 75—150 мг в сутки. У женщин с возможностью деторождения требовалось исключить наличие беременности и получить согласие воздерживаться от беременности, используя адекватную контрацепцию весь период исследования. Нельзя было включить в исследование больных с плановым использованием блокатора АДФ-рецепторов (клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) и другие антитромбоцитарные средства (дипиридамол, цилостазол), с планируемой реваскуляризацией сосудов головного мозга или периферических артерий. Весь период исследования больные не должны были получать внутрь или парентерально сильные ингибиторы цитохрома P450 3 A (СУР3А), субстраты СУР3А с узкими терапевтическими индексами, сильные индукторы СУР3А. Согласно протоколу исследования список таких лекарств включал: кетоконазол, интраконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин (допускалось использование эритромицина и азитромицина), нефазодон, ритонавир, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атаназавир, циклоспорин, хинидин, симвастатин (в дозе более 40 мг) или ловастатин (в дозе более 40 мг), рифампин/рифампицин, рифабутин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал. Нельзя было включить в исследование больного, употребляющего более 1 л грейпфрутового сока в день. Не допускалось включение больных с хроническим приемом антикоагулянта внутрь или хроническим лечением низкомолекулярным гепарином (для лечения венозного тромбоза, но не в профилактической дозе). Не подходили в ис-

следование больные с известными геморрагическим диатезом и нарушениями свертываемости крови, внутричерепным кровотечением в прошлом, опухолями центральной нервной системы, внутричерепными сосудистыми аномалиями (аневризмы, артериовенозные мальформации), внутричерепными операциями или операциями на спинном мозге в ближайшие 5 лет, желудочно-кишечным кровотечением в ближайшие 6 мес. или с большой операцией в ближайшие 30 дней. Критериями исключения были ишемический инсульт в прошлом, повышенный риск событий, вызванных брадикардией (синдром слабости синусового узла, АВ-блокада 2-й или 3-й степени) при отсутствии постоянного искусственного водителя ритма, операция аортокоронарного шунтирования в ближайшие 5 лет (исключение — больные, перенесшие спонтанный ИМ после шунтирования). Нельзя было взять в исследование больных с известной болезнью печени (асцит или с признаками коагулопатии), с почечной недостаточностью, требующей диализа, или с потенциальным диализом в период исследования, ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года и женщин, кормящих грудью. У включаемых в PEGASUS-TIMI 54 больных не должно было быть состояний, делающих участие в исследовании небезопасным или неподходящим. В качестве примера такого состояния в протоколе приведена активная злокачественная опухоль (с исключением в виде опухолей кожи — базальноклеточных или из чешуйчатых клеток). Больной, участвующий в исследовании, не должен был иметь алкогольной или наркотической зависимости (состояний, влияющих на способность больного следовать процедурам исследования). Не подходили для участия в PEGASUS-TIMI 54 больные, уже получавшие тикагрелор в рамках ранее проведенных исследований с этим препаратом.

Среди заранее оговоренных ограничений, накладываемых на больных в период исследования, следует указать воздержание от донорства (крови или костного мозга).

ЧТО ПРОИСХОДИЛО С БОЛЬНЫМИ, ОТОБРАННЫМИ В PEGASUS-TIMI 54?

В период с октября 2010 по май 2013 г. в 1161 медицинском учреждении, расположенном в 31 стране, было рандомизировано в общей сложности 21 162 пациента. 20 942 из них (99,0%) получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. Медиана времени с момента инфаркта миокарда, послужившего основанием для включения в исследование, составляла 1,7 года.

Соответствующие критериям исследования больные были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в три группы (*рис. 1*): получавшие тикагрелор 90 мг 2 раза в день, получавшие тикагрелор 60 мг 2 раза в день и получавшие плацебо тикагрелора 2 раза в день.

Амбулаторное наблюдение за больными продолжалось около 3 лет. Медиана длительности наблюдения составила 33 мес., минимум — 12 мес., максимум — 48 мес. Прерванное наблюдение (отзыв согласия и потерянные для наблюдения больные), способное ослабить результаты исследования, встречалось с очень низкой частотой. Доля больных, досрочно прекративших прием исследуемого препарата, представлена на *рисунке 2*. Она была существенно выше у больных, рандомизированных к лечению тикагрелором, где приближалась к 30%.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Формально основная цель исследования в виде демонстрации преимущества тикагрело-

РИСУНОК 1. Схема исследования PEGASUS-TIMI 54



* >65 лет, диабет, 2-й ИМ, многососудистая КБС, хроническое нарушение функции почек.

КБС — коронарная болезнь сердца, СС смерть — сердечно-сосудистая смерть.

РИСУНОК 2. Итоги исследования

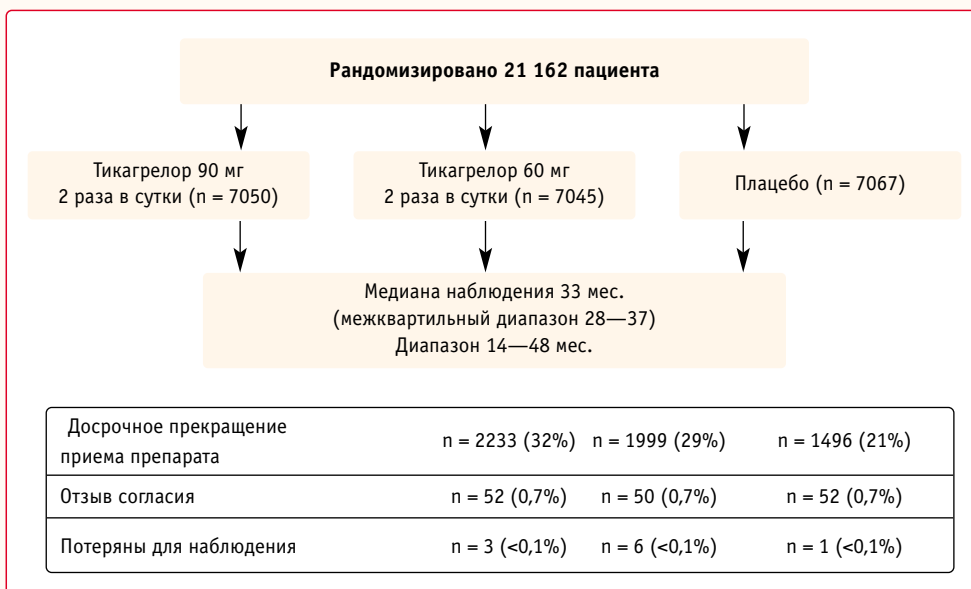


ТАБЛИЦА 1. Основные результаты сравнения эффективности тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

Конечная точка	Тикагрелор 90 мг 2 р/д N = 7050; n (%)	Тикагрелор 60 мг 2 р/д N = 7045; n (%)	Плацебо N = 7067; n (%)	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 90 мг 2 р/с в сравнении с плацебо	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 60 мг 2 р/с в сравнении с плацебо
<i>Первичная конечная точка при оценке эффективности</i>					
СС 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>					
СС 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>					
Инфаркт миокарда	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.					

ра перед плацебо на уровне главной конечной точки была достигнута. Применение тикагрелора в любой из двух дозировок привело к значимому снижению частоты событий главной конечной точки (табл. 1, рис. 3). 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 (ОР) для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо равно 0,85, 95% ДИ 0,75 — 0,96, P = 0,008; ОР для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо составило 0,84, 95% ДИ 0,74 — 0,95, P = 0,0043). Достигалось это снижение в основном за счет убедительного влияния тикагрелора на вероятность повторного инфаркта миокарда (рис. 3). В группе меньшей дозы тикагрелора

было отмечено еще и достоверное снижение риска инсульта. Снижение риска инсульта в сравнении с плацебо в группе большей дозы тикагрелора было статистически незначимым, как и снижение риска сердечно-сосудистой смерти в обеих группах активного лечения (рис. 3).

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, наличию в прошлом внутрикоронарных вмешательств и географической при-

РИСУНОК 3. Сравнение эффективности двух доз тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

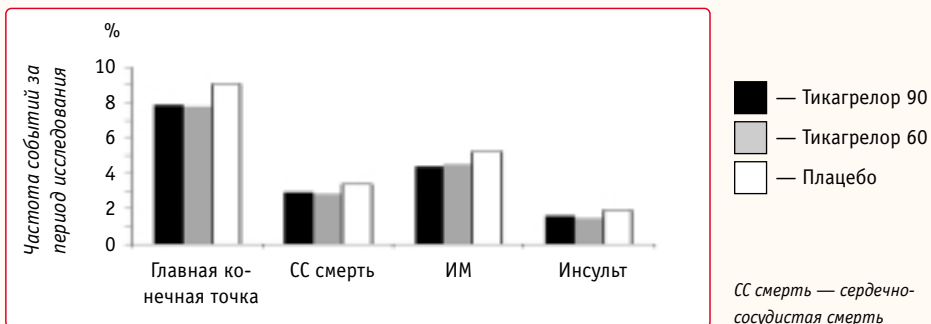


РИСУНОК 4. Сравнение геморрагической безопасности и переносимости двух доз тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

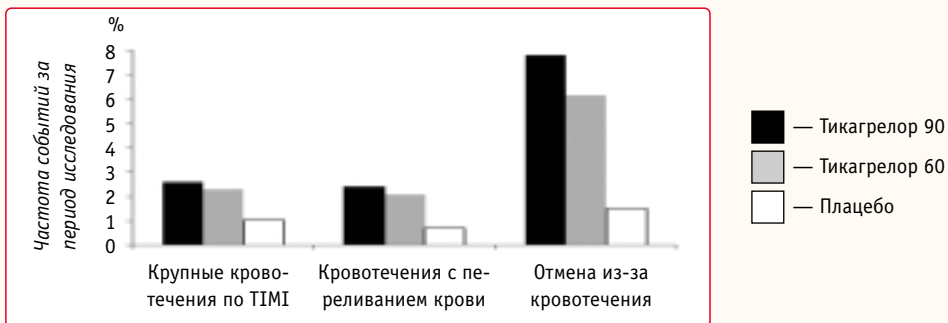


РИСУНОК 5. Негеморрагические нежелательные явления при сравнении двух доз тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

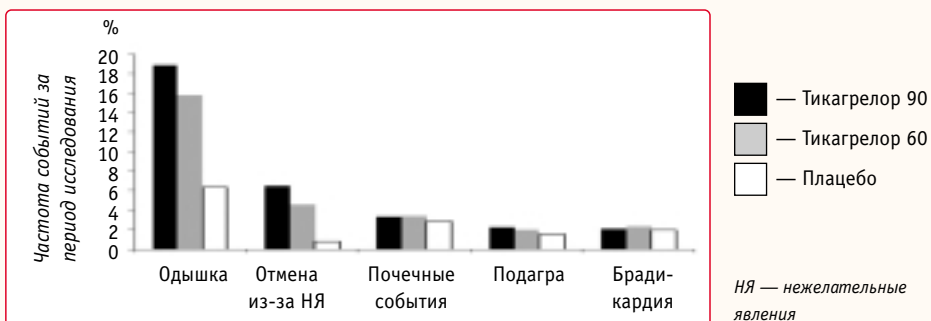


ТАБЛИЦА 2. Результаты сравнения геморрагической безопасности тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

Конечная точка	Тикагрелор 90 мг 2 р/д N = 6988; n (%)	Тикагрелор 60 мг 2 р/д N = 6958; n (%)	Плацебо 2 р/д N = 6996; n (%)	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 90 мг 2 р/д в сравнении с плацебо	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 60 г 2 р/д в сравнении с плацебо
<i>Первичная конечная точка безопасности</i>					
Крупные кровотечения (по ТИМІ)	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
Геморрагический 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 ТИМІ	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					

надлежащие согласуются с общими результатами всего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Вполне ожидаемо частота крупных кровотечений (дефиниция ТИМІ) была выше при использовании любой из двух доз тикагрелора при сравнении с частотой таких кро-

вотечений в группе плацебо (табл. 2). Однако соотношение частоты крупных кровотечений в исследуемых группах выглядит удручающим (рис. 4). В группе плацебо частота этой конечной точки за период наблюдения составила 1,06%, в группах большей и меньшей дозы тикагрелора — 2,6% и 2,3%. Относительный риск для крупного кровотечения составил: для тикагрелора в дозе 90 мг в сравнении с плацебо — 2,69 (95% ДИ 1,96—3,70, p <0,001), а для тикаг-

релора в дозе 60 мг в сравнении с плацебо — 2,32 (95% ДИ 1,68—3,21, $p < 0,001$). Есть вероятность, что применение других, более чувствительных, критериев тяжести кровотечений (GUSTO, PLATO, BARC) сделает оценку геморрагической безопасности тикагрелора в этом исследовании более пессимистичной. При решении дальнейшей судьбы изучаемого вмешательства может оказаться решающим отсутствие статистически значимой разницы между группами по частоте смертельных и внутривенных кровотечений. Более того, частота смертельных кровотечений и геморрагических инсультов в каждой из двух групп активного лечения была номинально ниже, чем в группе плацебо (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ТИКАГРЕЛОРА И ПЛАЦЕБО

Как и ожидалось исходя из ранее известной информации о переносимости тикагрелора, он в любой из двух изучавшихся дозировок значительно чаще, чем плацебо, вызывал у больных одышку. Кроме того, у больных, получавших тикагрелор, чаще регистрировались события, связанные с его способностью увеличивать уровень мочевой кислоты. Как и развитие одышки, этот эффект имел заметную зависимость от дозы (рис. 5). Не было явной разницы между сравниваемыми группами больных по частоте брадикардий 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 претендует на место во вторичной профилактике ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. 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. Оснований для выхода в клиническую практику значительно больше у дозы тикагрелора 60 мг 2 раза в день, не уступавшей большей дозе по эффективности и лучше выглядящей при оценке безопасности и переносимости.



ИСТОЧНИКИ

1. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *New Engl J Med*, 2015, DOI:10.156/NEJMoa1500857.
2. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E et al. Design and rationale for the 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 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014, 167: 437–44.



ПАЦИЕНТЫ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА ИМЕЮТ СТОЙКИЙ ВЫСОКИЙ РИСК СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ¹⁻⁴

*APOLLO HEIJOON – ретроспективное когортное исследование, включившее данные о 100315 пациентах с диагнозом инфаркт миокарда из национального датского регистра за период с июля 2006 по июль 2011 года. Первичная конечная точка – риск повторного инфаркта миокарда, нефатальной ишемии или сердечно-сосудистой смерти. Кумулятивная частота событий для первичной конечной точки в течение 1 года составила 18,2%. У пациентов, у которых не было повторных сердечно-сосудистых событий в первый год, в течение последующих 3 лет риск составил 20%.

1. Jernberg T et al. Eur Heart J 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv585. 2. Maccallan D et al. Circulation 2015;131(4):434-441. 3. Nakatani D et al. Dis J 2013;37:438-448. 4. Kjekshus M et al. Am J Cardiol 2014;113:229-235.

до 20% РИСК повторных
сердечно-сосудистых
событий в первый год^{1,2}

~ 20% РИСК повторных
сердечно-сосудистых
событий в последующие
3 года^{1,1}

Что можно сделать еще,
чтобы защитить пациентов?

ВИДЕТЬ ТО, ЧТО ДРУГИЕ НЕ ВИДЯТ



AstraZeneca 

000 «АстраЗенка Фармацевтикалс» – 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел: +7 (495) 799 58 98; факс: +7 (495) 799 58 98 www.astrazeneca.ru
019 125813.011 13.04.2015. На правах рекламы.