

# Продленная двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда: о чем говорят результаты исследования PEGASUS-TIMI 54

Игорь Семенович Явелов\*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

Представлены предпосылки к продленному использованию двойной антитромбоцитарной терапии после инфаркта миокарда. Рассматриваются результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PEGASUS-TIMI 54 по оценке эффективности и безопасности длительного применения сочетания ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов тикагрелора у больных с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза, перенесших инфаркт миокарда 1-3 года назад. Анализируется вклад, который внесли результаты этого клинического исследования в современные представления об оптимальном использовании антиагрегантов у больных, перенесших инфаркт миокарда.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, двойная антитромбоцитарная терапия, тикагрелор.

**Для цитирования:** Явелов И.С. Продленная двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда: о чем говорят результаты исследования PEGASUS-TIMI 54. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):558-564. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-558-564>

## Prolonged Dual Antiplatelet Therapy after Myocardial Infarction: what the Results of the PEGASUS-TIMI 54 Trial Show

Igor S. Yavelov\*

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Prerequisites for the prolonged dual antiplatelet therapy after myocardial infarction are presented. The results of a large randomized placebo-controlled PEGASUS-TIMI 54 trial on the evaluation of efficacy and safety of prolonged use of a combination of acetylsalicylic acid and blocker P2Y<sub>12</sub> platelet receptor, ticagrelor, in patients with high risk of thrombotic complications of atherosclerosis with a history of myocardial infarction 1-3 years ago are considered. The contribution of the results of this clinical trial in the modern understanding of the optimal use of antiplatelet agents in patients after myocardial infarction is analyzed.

**Keywords:** myocardial infarction, dual antiplatelet therapy, ticagrelor.

**For citation:** Yavelov I.S. Prolonged Dual Antiplatelet Therapy after Myocardial Infarction: what the Results of the PEGASUS-TIMI 54 Trial Show. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):558-564. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-558-564

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yavelov@yahoo.com

## Введение

В настоящее время очевидно, что у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), риск повторного возникновения сосудистых осложнений длительное время остается повышенным. Так, в национальном регистре Швеции HELICON, включавшем сведения о 97254 больных, выписанных после перенесенного ИМ, сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта в ближайший год оставила 18,3% [1,2]. По данным анализа электронных баз данных в Швеции (n=76687), США (n=53909), Великобритании (n=7238) и Франции (n=1757) среди переживших первый год без повторного ИМ скорректированная сумма случаев смерти, ИМ или инсульта, продолжала расти в последующие 3 года, и за этот срок

составила 16,7-21,3% [2]. Соответственно, за 3 года их совокупная частота оказывается весьма существенной, хотя среди перенесших ИМ после первого года накопление неблагоприятных событий происходит уже не так быстро. Согласно данным Британской и Бельгийской частей регистра GRACE в ближайшие 5 лет умирает каждый пятый больной, перенесший ИМ, причем в большинстве случаев смерть наступает после выписки из стационара [3]. За этот срок нет особых различий по смертности между больными, перенесшими ИМ с подъемами и без подъемов сегмента ST на ЭКГ (19 и 22%, соответственно). Смертность после ИМ неуклонно растет и в случаях, когда была выполнена реваскуляризация миокарда [4].

Received / Поступила: 10.08.2017

Accepted / Принята в печать: 14.08.2017

## Тромботические осложнения после острого коронарного синдрома

Причину возобновления ишемии миокарда после острого коронарного синдрома (ОКС) изучали в проспективном исследовании PROSPECT, включавшем 697 больных, которым было успешно проведено коронарное стентирование [5]. Сумма случаев смерти от сердечных причин, остановки сердца, инфаркта миокарда или госпитализации из-за нестабильной стенокардии за 3 года ставила 20,4% и была наиболее высокой в первый год после ОКС. При этом оказалось, что только половина случаев повторного утяжеления ишемической болезни сердца обусловлено стенозами, ответственными за первоначальное возникновение ОКС, в то время как у остальных больных ухудшение было сопряжено с поражением других сегментов коронарного русла. Похожий результат получен при анализе электронной базы данных Швеции SWEDEHEART с 2006 по 2014 гг., в которой найдено 41006 больных с первичным ИМ и идентифицированным при коронарной ангиографии инфаркт-связанным поражением коронарной артерии. Среди 2361 больных с повторным ИМ и выявленным «причинным» поражением коронарной артерии только у 587 он соответствовал первоначальному, в то время как в большинстве – 1774 случаях – это был другой участок коронарного русла [6]. Очевидно, эти находки свидетельствуют, что усилия по вторичной профилактике ОКС должны быть направлены не только на профилактику тромбоза в области стеноза, ставшего причиной нестабильности (а также установленного тудастента), но и на предотвращение тромботических осложнений в других участках коронарного русла. С этой точки зрения ОКС можно рассматривать как маркер повышенного риска тромботических осложнений атеросклероза как системного заболевания, а длительное усиленное антитромботическое лечение – как попытку предотвратить клинически выраженное тромбообразование при разрыве ранимых атеросклеротических бляшек в различных участках коронарных артерий.

Длительное сохранение риска тромботических осложнений атеросклероза (атеротромбоза) после перенесенного ОКС позволяет рассчитывать на пользу от продленного усиленного антитромботического лечения. Для больных, не имеющих показаний к длительному применению высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, на сегодняшний день речь идет о применении двойной антитромбоцитарной терапии – сочетания ацетилсалициловой кислоты с одним из блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов. Накопленные факты свидетельствуют, что у определенных категорий больных с ишемической болезнью сердца продолжение двойной антитромбоцитарной терапии более 1 года приводит к дополнительному снижению риска неблагоприятных

исходов, связанных с возобновлением ишемии миокарда (прежде всего, ИМ). С другой стороны, при этом увеличивается частота серьезных геморрагических осложнений, способных уменьшить, нивелировать и даже перевесить ожидаемую пользу усиленного антитромботического лечения [7-10]. Из-за необходимости обеспечить приемлемое соотношение пользы и риска, наиболее подходящим кандидатом для продленного усиленного антитромботического лечения представляется больной с достаточно высоким риском неблагоприятных последствий прогрессирования коронарного атеросклероза (атеротромбоза), у которого нет большой опасности спровоцировать клинически значимое кровотечение [7]. Среди известных факторов, сопряженных с неблагоприятным отдаленным прогнозом после ИМ – повторный ИМ [11]. При этом, хотя частота повторных ИМ наиболее высока в первый год после первичного, до 40% повторных ИМ может возникать в последующие 2-5 лет [12,13]. Частота неблагоприятных исходов также выше у больных пожилого возраста, при наличии сахарного диабета, хронической болезни почек, обструктивном коронарном атеросклерозе, многососудистом атеросклерозе [2,13-15]. Поскольку темп накопления неблагоприятных исходов через 1 год после ИМ снижается, не исключено, что при продленном лечении можно без потери эффективности немного уменьшить интенсивность анти тромботического лечения, получив при этом выигрыш в безопасности. Обе эти гипотезы проверялись в проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании PEGASUS-TIMI 54, которое на сегодняшний день является наиболее крупным клиническим испытанием продленной двойной анти тромбоцитарной после ИМ [16].

## Результаты исследования PEGASUS-TIMI 54

В международное многоцентровое (1161 лечебное учреждение в 31 стране) проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование PEGASUS-TIMI 54 было включено 21161 больных в возрасте как минимум 50 лет, перенесших спонтанный (ничем явным не спровоцированный) ИМ 1-3 года назад, и в дополнение к этому имевших как минимум один из следующих прогностически неблагоприятных факторов: возраст как минимум 65 лет; сахарный диабет, требующий лечения; не первый спонтанный ИМ в анамнезе; многососудистый коронарный атеросклероз; клиренс креатинина ниже 60 мл/мин [16]. Под многососудистым коронарным атеросклерозом понимали наличие стенозов как минимум 50% в двух крупных коронарных артериях, включая основной сосуд, его крупную ветвь или обходной шунт в случаях, когда ранее была выполнена операция коронарного шунтирования.

Не подходили больные, нуждающиеся в длительном использовании антикоагулянтов, с геморрагическим диатезом, ишемическим инсультом или внутримозжечковым кровоизлиянием в анамнезе, опухолью центральной нервной системы, патологией внутримозжечковых сосудов, с желудочно-кишечным кровоизлиянием в ближайшие 6 мес или крупным хирургическим вмешательством в предшествующие 30 дней, тяжелым заболеванием печени (асцит, коагулопатия), а также тяжелой почечной недостаточностью, требующей гемодиализа. Кроме того, как и в предшествующие клинические исследования тикагрелора, не включались больные с высоким риском возникновения брадикардии (известный синдром слабости синусового узла, антиовентрикулярная блокада 2-3 степени без функционирующего искусственного водителя ритма).

Таким образом, очевидно, что речь идет о больных с ИМ 1 типа (связанным с нестабильностью атеросклеротической бляшки в коронарной артерии), имеющих высокий (и длительно сохраняющийся) риск последующих осложнений, связанных с прогрессированием атеротромбоза, без наиболее очевидных признаков, указывающих на опасность серьезных кровотечений.

Больные были рандомизированы к приему плацебо, либо к одной из двух доз тикагрелора – «обычной» (изученной в исследовании PLATO и рекомендованной для применения в течение 1 года после ОКС) 90 мг 2 р/сут и уменьшенной (60 мг 2 р/сут). Во всех случаях следовало продолжить прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-150 мг 1 р/сут.

Включение и исследование осуществлялось с октября 2010 г. по май 2013 г. Медиана времени после исходного ИМ составила 1,7 лет. Исходный ИМ протекал со стойкими подъемами сегмента ST в 53,6% случаев. В целом чрескожные коронарные вмешательства были выполнены у 83,0% больных, многососудистый коронарный атеросклероз отмечен у 59,4%, сахарный диабет у 32,0%, два и более ИМ в анамнезе имели 16,5%.

До включения в исследование 99,9% больных получало ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг 1 р/сут. Прием блокатора рецептора P2Y<sub>12</sub> успели прекратить 62% больных. В период набора больных тикагрелор еще не был доступен для широкого применения во многих странах, соответственно, в период предшествующей двойной антитромбоцитарной терапии в течение первого года после ИМ сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом получали 94% больных, с прасугрелом – 5%, с тикагрелором – менее 1% и с тиклопидином – менее 1% [17]. В ходе исследования 93% больных получали статины, 82% – бета-адреноблокаторы, 80% – ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина. Иначе говоря,

речь идет об изучении продленной двойной антитромбоцитарной терапии у больных, получавших современное лечение, направленное на профилактику осложнений ИМ и атеросклероза.

Медиана длительности наблюдения составила 33 мес. Данные об исходах, входящих в состав комбинированной конечной точки, оказались доступны у 99,2% включенных в это клиническое испытание.

Основные результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 представлены в табл. 1. Первичной конечной точкой, характеризующей эффективность, была сумма случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта, которая оценивалась за 3-х летний период наблюдения. Риск совокупности этих событий в равной степени уменьшился в группах тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут и тикагрелора в дозе 90 мг 2 р/сут. Аналогичная тенденция отмечалась для каждого из компонентов первичной конечной точки, причем уменьшение риска ИМ в обеих группах достигало статистической значимости. Снижение риска инсульта оказалось значимым только в группе тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут [18]. Таким образом, общий результат этого клинического испытания был положительным, и одностороннее изменение каждого из компонентов комбинированной конечной точки свидетельствует в пользу его надежности.

Первичной конечной точкой, характеризующей безопасность, была частота крупных кровотечений по критериям группы TIMI. За 3-х летний период наблюдения отмечено достоверное увеличение риска этих событий, более выраженное в группе тикагрелора 90 мг 2 р/сут. При этом частота геморрагических инсультов, внутримозжечковых и смертельных кровотечений в группах тикагрелора существенно не отличалась от плацебо.

Статистически значимых различий по сердечно-сосудистой и общей смертности между группами тикагрелора и плацебо не было. Не было значимых различий и по частоте смерти, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами.

Таким образом, можно полагать, что увеличение частоты крупных кровотечений не устранило положительного влияния продленной двойной антитромбоцитарной терапии на частоту ишемических (тромботических) неблагоприятных исходов, но, очевидно, нивелировало ожидаемое положительное влияние данного подхода на смертность. С другой стороны, оценка сердечно-сосудистой и общей смертности не являлась основной целью данного исследования, и для определенного суждения об этом аспекте воздействия вмешательства требуется изучение существенно большего числа больных.

В целом соотношение пользы и риска при продленном использовании тикагрелора оказалось очень близким. Суммарный клинический эффект – относи-

Table 1. Main results of the PEGASUS-TIMI 54 trial: outcomes for 3 years [adapted from 9]

Таблица 1. Основные результаты исследования PEGASUS-TIMI 54: исходы за 3 года [адаптировано из 9]

| Параметр                                       | Плацебо | Тикагрелор,<br>60 мг 2 р/сут | Тикагрелор,<br>90 мг 2 р/сут | ОР: тикагрелор,<br>60 мг 2 р/сут<br>против плацебо | р      | ОР: тикагрелор,<br>90 мг 2 р/сут<br>против плацебо | р      |
|------------------------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------|--------|
| <b>Критерии эффективности</b>                  |         |                              |                              |                                                    |        |                                                    |        |
| Сердечнососудистая смерть, ИМ или инсульт, %   | 9,04    | 7,77                         | 7,85                         | 0,84                                               | 0,004  | 0,85                                               | 0,008  |
| Сердечнососудистая смерть, %                   | 3,39    | 2,86                         | 2,94                         | 0,83                                               | 0,07   | 0,87                                               | 0,15   |
| Инфаркт миокарда, %                            | 5,25    | 4,53                         | 4,40                         | 0,84                                               | 0,03   | 0,81                                               | 0,01   |
| Инсульт, %                                     | 1,94    | 1,47                         | 1,61                         | 0,75                                               | 0,03   | 0,82                                               | 0,14   |
| <b>Критерии безопасности</b>                   |         |                              |                              |                                                    |        |                                                    |        |
| Крупные кровотечения по TIMI, %                | 1,06    | 2,30                         | 2,60                         | 2,32                                               | <0,001 | 2,69                                               | <0,001 |
| Геморрагический инсульт, %                     | 0,19    | 0,19                         | 0,07                         | 0,97                                               | 0,94   | 0,51                                               | 0,26   |
| Внутричерепные кровотечения, %                 | 0,47    | 0,61                         | 0,56                         | 1,33                                               | 0,31   | 1,44                                               | 0,19   |
| Смертельные кровотечения, %                    | 0,26    | 0,25                         | 0,11                         | 1,0                                                | 1,0    | 0,58                                               | 0,27   |
| Кровотечения, требующие трансфузии, %          | 0,72    | 2,09                         | 2,43                         | 3,08                                               | <0,001 | 3,75                                               | <0,001 |
| Кровотечения, приведшие к отмене препарата, %  | 1,50    | 6,15                         | 7,81                         | 4,40                                               | <0,001 | 5,79                                               | <0,001 |
| Общая смертность, %                            | 5,16    | 4,69                         | 5,15                         | 0,89                                               | 0,14   | 1,0                                                | 0,99   |
| <b>Побочные эффекты</b>                        |         |                              |                              |                                                    |        |                                                    |        |
| Одышка, %                                      | 6,38    | 15,84                        | 18,93                        | 2,81                                               | <0,001 | 3,55                                               | <0,001 |
| Одышка, ставшая причиной отмены препарата, %   | 0,79    | 4,55                         | 6,50                         | 6,06                                               | <0,001 | 8,89                                               | <0,001 |
| Одышка как серьезное побочное проявление, %    | 0,15    | 0,45                         | 0,41                         | 2,70                                               | 0,01   | 2,68                                               | 0,01   |
| Почечные события, %                            | 2,89    | 3,43                         | 3,30                         | 1,17                                               | 0,15   | 1,17                                               | 0,15   |
| Брадиаритмия, %                                | 1,98    | 2,32                         | 2,04                         | 1,24                                               | 0,10   | 1,15                                               | 0,31   |
| Подагра, %                                     | 1,51    | 1,97                         | 2,28                         | 1,48                                               | 0,01   | 1,77                                               | <0,001 |
| ИМ – инфаркт миокарда, ОР – относительный риск |         |                              |                              |                                                    |        |                                                    |        |

тельный риск суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или крупного кровотечения по критериям TIMI составлял 0,95 ( $p=0,34$ ) для тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут и 1,0 ( $p=0,96$ ) для тикагрелора в дозе 90 мг 2 р/сут. При учете совокупности событий, последствия которых необратимы – сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, внутричерепное или смертельное кровотечение – относительный риск составлял 0,86 ( $p=0,016$ ) и 0,88 ( $p=0,037$ ), соответственно. По результатам анализа «по намерению лечить» на каждые 10000 больных за 1 год ожидается предотвращение 42 неблагоприятных исходов, входящих в состав комбинированной конечной точки, характеризующей эффективность, при применении тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут, и 42 неблагоприятных исхода – при применении тикагрелора в дозе 90 мг 2 р/сут. Ожидаемое число крупных кровотечений по критериям TIMI составит 31 и 41, соответственно. Таким образом, по совокупным данным преобладание пользы над риском серьезных кровотечений ожидается только от длительного применения тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут.

Помимо кровотечений наиболее частым осложнением продленного использования тикагрелора была одышка. Она отмечалась немного чаще, чем в ранее законченном исследовании PLATO [19]. Возможное объяснение – в отличие от исследования PLATO в PEGASUS-TIMI 54 тикагрелор впервые назначали стабильным больным, у которых любое изменение самочувствия привлекает повышенное внимание. Большинство эпизодов одышки были легкими (58,1%) или средней тяжести (36,9%), и чаще всего был отмечен только один эпизод. Отменяли препарат из-за одышки в 4,55% случаев для группы тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут и в 6,5% случаев для группы тикагрелора в дозе 90 мг 2 р/сут. Различий по частоте осложнений со стороны почек, сообщениях о брадиаритмиях не было. При использовании тикагрелора значительно чаще сообщали о подагре. Эти побочные явления в основном были расценены как легкие и средней тяжести, и в абсолютном выражении число подобных случаев было небольшим (превышение меньше, чем на 1% по сравнению с плацебо).

Существенных различий в эффективности и безопасности продленного использования тикагрелора в различных подгруппах больных не было выявлено. Это справедливо для мужчин и женщин, больных моложе 75 лет и более старшего возраста, при исходном ИМ с подъемами и без подъемов сегмента ST, при наличии сахарного диабета и без него, при наличии минимум двух ИМ в анамнезе или единственном ИМ, при наличии многососудистого коронарного атеросклероза и без него, при сниженном клиренсе креатинина и относительно сохранной функции почек, наличии периферического атеросклероза и без него [10-23].

В целом в абсолютном выражении (число предотвращенных неблагоприятных исходов на каждую 1000 леченных) при более высоком исходном риске продленная двойная антитромбоцитарная терапия приносила наиболее существенную пользу, однако анализ подгрупп не позволяет с уверенностью судить, у каких категорий больных, включенных в исследование PEGASUS-TIMI 54, продленное использование тикагрелора наиболее эффективно и безопасно (и, соответственно, наиболее оправдано). Предпринятая с этой целью попытка сопоставления в различных подгруппах числа больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода или возникновения одного крупного кровотечения, не выглядит убедительной [24].

В итоге для широкого применения Американским управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) была одобрена только доза тикагрелора 60 мг 2 р/сут. В Российской Федерации аналогичное одобрение было получено 12 августа 2016 г. с формулировкой: «сочетание с ацетилсалициловой кислотой для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ИМ в анамнезе (перенесенным 1 год и более назад) и высоким риском развития атеротромботического осложнения». Очевидно, что это показание точно соответствует итогам исследования PEGASUS-TIMI 54.

По условиям включения в исследовании PEGASUS-TIMI 54 после ИМ до начала изучения могло пройти от 1 до 3 лет. К этому времени 62% больных уже прекратили использовать два антиагреганта, перейдя на монотерапию ацетилсалициловой кислотой. Позже в рамках данного клинического испытания после некоторого перерыва эти пациенты возобновили двойную антитромбоцитарную терапию. Ретроспективно было проанализировано, как на результатах сопоставления тикагрелора и плацебо сказалась длительность перерыва в приеме двух антиагрегантов [17]. По итогам этого анализа оказалось, что преимущество продленного использования тикагрелора по влиянию на сумму случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта от-

мечается только в случае, когда между отменой блокатора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов и включением в исследование PEGASUS-TIMI 54 прошло не более 30 дней. При более длительных задержках между прекращением и возобновлением двойной антитромбоцитарной терапии продленное использование тикагрелора пользы не приносило. При этом те из пациентов, кто без повторных ишемических событий пережил переход на монотерапию ацетилсалициловой кислотой на протяжении более 1 мес и особенно более 1 года, характеризовались более благоприятным отдаленным прогнозом заболевания. Судя по всему, подобные больные уже не получают заметной пользы от возобновления усиленного антитромботического лечения. Вероятно, это пациенты, исходно имеющие более низкий риск атеротромботических осложнений. С другой стороны, в случаях, когда перерыв между прекращением и возобновлением двойной антитромбоцитарной терапии не превышал 30 дней, частота неблагоприятных исходов оказалась наиболее высокой в ближайшие 3 мес, что может указывать на нецелесообразность даже сравнительно небольшого перерыва в использовании усиленного антитромботического лечения, чреватого реактивацией заболевания. Все это указывает на целесообразность непрерывного применения сочетания ацетилсалициловой кислоты с блокатором P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов в тех случаях, когда принято решение продлить двойную антитромбоцитарную терапию за пределы 1 года. Указанные особенности не могли не сказаться на общем результате исследования PEGASUS-TIMI 54. Соответственно, представляется, что, если бы критериями включения было предусмотрено непрерывное применение сочетания ацетилсалициловой кислоты с блокатором P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов, польза продленного применения тикагрелора могла бы быть более существенной.

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 99% больных тикагрелор в составе двойной антитромбоцитарной терапии был назначен впервые [15]. Не исключено, что продление использования тикагрелора у уже получавших его на протяжении года (приоритетный подход при ИМ без подъемов сегмента ST, один из предпочтительных подходов – после первичного чрескоронарного вмешательства), даст меньшую частоту осложнений (одышки и, возможно, кровотечения). В пользу этого предположения говорят результаты ретроспективного анализа переносимости тикагрелора в исследовании PEGASUS-TIMI 54 [25]. Так, основными причинами прекращения приема тикагрелора были кровотечения и одышка, при этом в более чем 80% случаев кровотечения не были крупными, и у 86% больных одышка была легкая или умеренная. При этом максимальная частота отмены тикагрелора отмечена в первый год после начала лечения, и в последующем су-



щественно снижалась – для тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут относительный риск отмены составил 1,56 (при 95% границах доверительного интервала 1,46-1,73) в первый год приема препарата и 1,18 (при 95% границах доверительного интервала 1,06-1,32) в последующие 2 года.

Эти данные позволяют надеяться, что у сопоставимого контингента больных в повседневной врачебной практике, когда после принятия решения о продлении двойной антитромбоцитарной терапии за пределы 1 года, она продолжается без перерыва, и во многих случаях будет продолжен прием тикагрелора, начатый в ранние сроки ИМ, соотношение пользы и риска продленного использования тикагрелора после ИМ может оказаться более благоприятным, чем в исследовании PEGASUS-TIMI 54.

### **Практическое значение исследования PEGASUS-TIMI 54**

Исследование PEGASUS-TIMI 54 дало информацию о соотношении пользы и риска продления двойной антитромбоцитарной терапии за пределы 1 года у больных с высоким риском атеротромботических осложнений, перенесших ИМ, и установило целесообразность уменьшения дозы тикагрелора до 60 мг 2 р/сут через 1 год после начала заболевания. Кроме того, появилась новая информация о возможном контингенте больных, для которых длительное усиленное антитромботическое лечение представляется оправданным.

В действующих клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества [26] не исключена возможность продления двойной антитромбоцитарной терапии более 1 года после ОКС с использованием сочетания ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов после тщательной оценки риска ишемических осложнений и кровотечений у конкретного больного [класс IIb, степень доказанности А]. Эксперты американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца [27] предлагают рассматривать подобный подход у больных, не имеющих высокого риска кровотечений (без кровотечений на фоне предшествующей двойной антитромбоцитарной терапии, коагулопатии, не нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов) [класс IIb, степень доказанности А]. Таким образом, речь идет не об обязательном («рутинном») подходе, а об избирательном, индивидуализированном решении для каждого конкретного больного. До появления новых фактов для отбора таких больных через 1 год после перенесенного ИМ разумно ориентироваться на критерии включения и невключения в исследование PEGASUS-TIMI 54.

Оптимальная продолжительность двойной анти-

тромбоцитарной терапии после ОКС у больных с высоким риском атеротромботических осложнений остается неясной. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 медиана длительности изучения составляла около 3 лет, и у 29% больных после ИМ прошло не менее 5 лет. При ретроспективном анализе оказалось, что больные получают одинаковую пользу как в первый год после начала исследования, так и в последующие 2 года (достоверное снижение риска суммы случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта на 16 и 15%, соответственно) [28]. При этом кривые накопления неблагоприятных исходов постоянно расходятся в пользу продленного применения тикагрелора, что не исключает дальнейшее нарастание эффекта при более длительном применении препарата. Однако на сегодня не ясно, каким окажется соотношение пользы и риска очень длительного усиленного антитромботического лечения (в частности, более 4-5 лет после ИМ). С одной стороны, в эти отдаленные сроки не исключено дальнейшее уменьшение темпа накопления (и совокупной частоты) неблагоприятных исходов (с уменьшением пользы от продленного усиленного анти-

### **Закключение**

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 продемонстрирована польза продления двойной антитромбоцитарной терапии при добавлении к ацетилсалициловой кислоте тикагрелора вплоть до 4-5 лет после ИМ у больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Также установлена целесообразность уменьшения дозы тикагрелора с 90 до 60 мг 2 р/сут через 1 год после начала заболевания для повышения безопасности лечения. Возможность длительной двойной антитромбоцитарной терапии после острого коронарного синдрома закреплена в существующих клинических рекомендациях. Однако портрет больного, для которого соотношение пользы и риска подобного подхода наиболее благоприятно, а также оптимальная продолжительность усиленного антитромботического лечения после ОКС нуждаются в дальнейшем уточнении.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией АстраЗенека, что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

**Disclosures.** Help in publication of the article was provided by AstraZeneca, but it did not affect his own opinion of the author.

## References / Литература

1. Jernberg T., Hjeltn H., Hasvold P., et al. Continued high CVD risk in myocardial infarction survivors: comparison of risk first and second year after MI - results from a Swedish nationwide study. *Eur Heart J.* 2014;35(suppl. 1):363.
2. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015;36:1163-70.
3. Fox K.A.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010;31:2755-64.
4. Cambou J.P., Simon T., Mulak G., et al. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007;100:524-34.
5. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., et al.; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226-35.
6. Varenhorst C., Johansson S., Hasvold P., et al. Culprit and Non-Culprit Recurrent Ischemic Events in Post-Myocardial Infarction Patients: Data From SWEDEHEART. *Circulation.* 2016;134:A13206.
7. Kereiakes D.J., Yeh R.W., Massaro J.M., et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *JACC.* 2016;67:2492-502.
8. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371:2155-66.
9. Yeh R.W., Kereiakes D.J., Steg P.G., et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *JACC.* 2015;65:2211-21.
10. Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2016;37:390-9.
11. Nakatani D., Sakata Y., Suna S., et al.; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J.* 2013;77:439-46.
12. Figueras J., Misorici M., Lidón R.M., et al. Coincidental annual distribution of first and second acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:1416-20.
13. Nauta S.T., Deckers J.W., Akkerhuis K.M., et al. Short- and Long-Term Mortality After Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes. Changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care.* 2012;35:2043-7.
14. Romain A., Elbaz M., Simon T., et al. Prevalence, clinical profile and 3-year survival of acute myocardial infarction patients with and without obstructive coronary lesions: The FAST-MI 2005 registry. *Int J Cardiol.* 2014;172:e247-e249.
15. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al.; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304:1350-7.
16. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al., for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-800.
17. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Steg P.G., et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y<sub>12</sub> inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016;37:1133-42.
18. Bonaca M.P., Goto S., Bhatt D.L., et al. Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. Insights from 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). *Circulation.* 2016;134:861-71.
19. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
20. Bhatt D.L., Bonaca M.P., Bansal S., et al. Reduction in Ischemic Events with Ticagrelor in Diabetic Patients: From the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JACC.* 2016;67:2732-40.
21. Magnani G., Storey R.F., Steg P.G., et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J.* 2016;37:400-8.
22. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F., et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *JACC.* 2016;67:2719-28.
23. Bansal S., Bonaca M., Cornel J.H., et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in patients with prior MI and multivessel coronary disease: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *JACC.* 2016;67:A2146.
24. Capodanno D., Capranzano P., Buccheri S., Tamburino C. Risk stratification for secondary prevention with ticagrelor and aspirin: A closer look to patient subsets from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Int J Cardiol.* 2015;201:276-8.
25. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Oude Ophuis T., et al. Long-term Tolerability of Ticagrelor for the Secondary Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events: A Secondary Analysis of the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1:425-32.
26. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
27. Correction to: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2016 Sep 6;134(10):e192-4.
28. Bonaca M.P., Storey R.F., Theroux P., et al. Consistent Benefit of Ticagrelor Both Early and Late in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *Circulation.* 2015;132:A19642.

### About the Author:

**Igor S. Yavelov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторе

**Явлов Игорь Семенович** – д.м.н., в.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ