

# Тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом без подъемов *ST* и консервативной стратегией лечения

А.Д.Эрлих✉

ГБУЗ Городская клиническая больница №29 им. Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы. 111020, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 2;  
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России. 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

Статья посвящена обзору актуальности использования двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъемов *ST* (ОКСбпST), получающих консервативное лечение. В сравнении с теми больными с ОКСбпST, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство, консервативно леченные пациенты традиционно имеют больше сопутствующих заболеваний, факторов риска и худший прогноз. Именно у этой подгруппы больных для улучшения исходов наиболее актуально проводить максимально правильное лечение ОКС, наиболее строго соответствующее современным клиническим руководствам. В первую очередь это касается той терапии, с помощью которой можно попытаться воздействовать на механизм развития ОКС, а именно антитромбоцитарной терапии. Результаты клинического исследования PLATO показали, что использование в качестве ДАТ сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) и тикагрелора связано с уменьшением частоты развития сердечно-сосудистой смерти, инфаркта или инсульта (первичные неблагоприятные события) по сравнению с сочетанием АСК и клопидогрела. Результаты дополнительного анализа исследования PLATO показали, что при сравнении групп пациентов с ОКСбпST, леченных инвазивно и консервативно, отмечалось сходное пропорциональное снижение частоты первичных неблагоприятных событий при использовании тикагрелора по сравнению с группой применения клопидогрела (отношение риска 0,86 по сравнению с 0,85; значение *p* для взаимодействия 0,89), что не противоречит общим результатам исследования. Среди пациентов с ОКСбпST, лечившихся консервативно, прием тикагрелора по сравнению с приемом клопидогрела был связан с достоверно меньшим количеством развития любых смертельных исходов (относительный риск 0,73; 95% доверительный интервал 0,57–0,93). Частота развития «больших» кровотечений среди консервативно леченных пациентов с ОКСбпST, получавших тикагрелор и клопидогрел, достоверно не различалась. Результаты исследования PLATO определили обязательное использование тикагрелора в качестве ДАТ у больных с ОКСбпST независимо от выбранной стратегии лечения.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тикагрелор, консервативная стратегия, исходы.

✉alexey.erlikh@gmail.com

**Для цитирования:** Эрлих АД. Тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом без подъемов *ST* и консервативной стратегией лечения. КардиоСоматика. 2016; 7 (1): 51–55.

## Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome without *ST* elevation and a conservative treatment strategy

A.D.Erlikh✉

N.E.Bauman City Clinical Hospital №29. 111020, Russian Federation, Moscow, Gospital'naya pl., d. 2;  
Institute of Physico-Chemical Medicine of Russia. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Malaya Pirogovskaya, d. 1a;

The article provides an overview of the relevance of the use of dual antiplatelet therapy (DAT) in patients with acute coronary syndrome (ACS) without lifting *ST* (ACSwlST) receiving conservative treatment. Compared with those patients with ACSwlST who underwent percutaneous coronary intervention, conservative treatment, patients traditionally have more comorbidities, risk factors and prognosis is worse. It is in this subgroup of patients to improve outcomes most important to carry out the most correct treatment of ACS, most strictly corresponding to current clinical guidelines. In particular this applies to that therapy, with which you can try to influence the mechanism of development of ACS, namely antirombocit therapy. The results of a clinical study PLATO showed that the use as a DAT combination with acetylsalicylic acid (ASA) and ticagrelor due to a decrease in the incidence of cardiovascular death, heart attack or stroke (primary adverse events) as compared to the combination of ASA and clopidogrel. The results of further analysis of PLATO study showed that when comparing the groups of patients with ACSwlST treatment of invasive and conservative, noted a similar proportional reduction in the incidence of primary adverse events when using ticagrelor compared to clopidogrel group (hazard ratio of 0.86 compared with 0.85; *p*-value for interaction 0.89), which is consistent with the overall results of the study. Among patients with ACSwlST treated conservatively, receiving ticagrelor as compared with clopidogrel was associated with a significantly smaller number of all deaths (relative risk, 0.73; 95 CI 0.57–0.93). The frequency of the "big" bleeding among patients treated conservatively with ACSwlST treated with ticagrelor and clopidogrel did not differ significantly. PLATO study results identified the mandatory use of ticagrelor as DAT in patients with ACSwlST regardless of the chosen treatment strategy.

**Key words:** acute coronary syndrome, ticagrelor, conservative strategy, outcomes.

✉alexey.erlikh@gmail.com

**For citation:** Erlikh A.D. Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome without *ST* elevation and a conservative treatment strategy. Cardiosomatics. 2016; 7 (1): 51–55.

За последние годы в структуре заболеваемости острым коронарным синдромом (ОКС) в мире постепенно уменьшается доля пациентов с ОКС с подъемом *ST* (ОКпST) и растет доля больных с ОКС без подъемов *ST* (ОКСбпST) [1]. И соотношение больных с ОКпST к больным с ОКСбпST составляет примерно 1:2, а значит, врачам приходится гораздо чаще сталкиваться именно с пациентами с ОКСбпST.

Современные клинические руководства по лечению ОКСбпST установили довольно строгие критерии для отбора пациентов, которые нуждаются в проведении инвазивных коронарных процедур – диагностической коронарографии (КАГ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Согласно этим правилам чем выше у больного риск ишемических осложнений, тем скорее он должен быть направлен на инвазивное лечение (рис. 1).

В рамках этих правил лишь очень небольшая доля пациентов с ОКСбпST без признаков высокого или умеренного риска может лечиться консервативно в ранние сроки от начала заболевания. Однако в реальной клинической практике доля больных, которым требуется, но не проводится инвазивная терапия, значительно ниже требуемой. Так, например, по данным разных регистров, от 30 до 72% пациентов с ОКСбпST остаются без инвазивного лечения [2–5]. Пока неопубликованные данные российского регистра ОКС РЕКОРД-3 говорят о том, что частота инвазивной стратегии лечения у больных с ОКСбпST даже в оборудованных для ЧКВ стационарах составляла около 27%.

Причины, по которым при ОКСбпST выбирается консервативная стратегия, довольно разнообразны. Помимо тех пациентов, у которых нет ни одного признака высокого и умеренного риска, консервативное лечение часто проводится в тех случаях, когда польза от инвазивной терапии может быть сомнительна (например, при сопутствующей деменции; у больных, которые в силу коморбидности и прочих обстоятельств могут считаться «хрупкими»; при тяжелой почечной недостаточности, очень высоком риске крупных кровотечений, далеко зашедшем онкологическом процессе). Кроме того, объективными причинами для отказа от выполнения ЧКВ вскоре после ОКС могут считаться такие технические сложности проведения реваскуляризации, как многососудистое поражение, выраженный кальциноз коронарных артерий, стеноз ствола левой коронарной артерии. Консервативная стратегия также должна быть выбрана у тех пациентов, у которых по данным КАГ не было выявлено гемодинамически значимых стенозов. По неопубликованным пока данным регистра РЕКОРД-3, эта группа больных составила почти 18% от тех, кому в связи с ОКСбпST была выполнена КАГ.

При этом вопреки существующим руководствам на практике консервативная стратегия выбирается преимущественно для пациентов с более высоким риском. Данные нескольких регистров показали, что консервативно лечась больные были в среднем старше, имели более высокий класс по Killip, чаще в прошлом перенесли инфаркт миокарда (ИМ) [6, 7]. При этом существует достаточно много данных, показывающих, что консервативная стратегия у пациентов с ОКСбпST была связана с худшими исходами как за время госпитализации, так и в отдаленный период по сравнению с больными, которые лечились инвазивно [7–10].

Более того, результаты крупных регистров показывают, что помимо того, что пациенты более высокого

Рис. 1. Выбор лечебной стратегии при ОКСбпST в зависимости от оценки риска.



риска реже, чем должны, получают необходимое им инвазивное лечение, медикаментозная терапия у них также реже проводится в соответствии с требованиями клинических руководств [11, 12].

Особенно важно, когда это различие касается того медикаментозного лечения, которое воздействует на механизмы развития ОКС – агрегацию и адгезию тромбоцитов [13]. Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) и в дополнение к ней второго антиагреганта препарата, известное как двойная анти-тромбоцитарная терапия (ДАТ), довольно давно является «золотым стандартом» терапии любого типа ОКС [14, 15]. В современных клинических руководствах говорится, что для лечения всех пациентов с ОКСбпST обязательно должна быть использована ДАТ, сочетающая АСК и блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (это рекомендация IA класса) [16, 17].

Следовательно, ДАТ должна быть использована у каждого пациента с признаками ОКСбпST, если у них нет противопоказаний. И если с АСК как с одним компонентом ДАТ вопросов почти не возникает, то в качестве второго компонента в арсенале врачей в настоящее время есть выбор из нескольких блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов – тикагрелора, прасутрела, кангрелора и клопидогрела. Правильно сделанный выбор препарата для ДАТ важен для любого типа ОКС, но особенно для тех больных с ОКСбпST, которые в силу тех или иных обстоятельств не получают инвазивной терапии. Именно группа консервативно леченных пациентов, имея традиционно худший прогноз, оказывается также дискриминируемой по терапии, связанной с улучшением исходов, что делает прогноз у этих больных особенно серьезным. Именно поэтому выбор медикаментозного, а особенно анти-тромбоцитарного, лечения для этих пациентов должен быть особенно тщательным, чтобы выбрать препараты, эффективность которых будет наиболее выраженной.

Несколько лет в качестве второго компонента для ДАТ при ОКС не было альтернативы клопидогрелу. Однако после появления других антиагрегантов ситуация изменилась и у врачей появилась возможность выбора. Говоря о выборе блокатора P2Y<sub>12</sub>, нужно сразу сказать, что один из них – прасутрел – хотя и продемонстрировал преимущество перед клопидогрелом, не должен быть использован у пациентов с консервативной стратегией при ОКСбпST, так как его эффективность в исследовании TRITON-TIMI-38 была доказана только для тех, кто лечится инвазивно [18]. То же можно сказать и про кангрелор:

в клиническом исследовании CHAMPION PHOENIX он лучше предотвращал ишемические неблагоприятные события у пациентов после ЧКВ (из них лишь у 25% был ОКСбпST) [19], но у консервативно леченных больных с ОКС не изучался.

В отличие от кангрелора и прасутрела в клиническое исследование PLATO (Study of Platelet Inhibition And Patient Outcomes), где блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тикагрелор сравнивался с клопидогрелом, было включено довольно много пациентов с консервативной стратегией терапии при ОКСбпST. Именно поэтому можно разобрать доказательную базу тикагрелора у этой подгруппы больных более подробно.

Клиническое исследование PLATO было рандомизированным двойным слепым исследованием, в которое включались пациенты с ОКСпST, с запланированным первичным ЧКВ и больные с ОКСбпST независимо от стратегии лечения, госпитализированные в первые 24 ч от начала симптомов ОКС.

У пациентов с ОКСбпST для включения в исследование должны были быть признаки умеренного или высокого риска, как минимум 2 из следующих 3 признаков: смещение сегмента ST на электрокардиограмме, повышение уровня биомаркеров некроза миокарда, а также хотя бы один из таких признаков, как возраст 60 лет и старше, ИМ или коронарное шунтирование в прошлом, известный коронарный стеноз 50% и более, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в прошлом, сахарный диабет, заболевание периферических артерий или скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

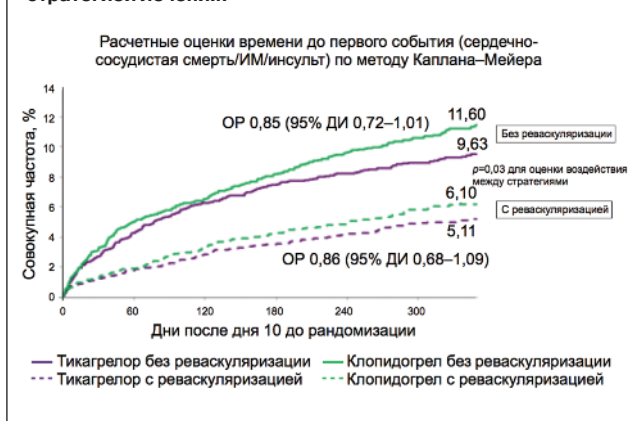
В исследование не включались пациенты, у которых были любые противопоказания к приему клопидогрела; больные, которым был проведен фибринолизис при ОКСпST в последние 24 ч, нуждающиеся в постоянном приеме пероральных антикоагулянтов, а также те, у кого был высокий риск брадикардии или сопутствующее лечение препаратами, влияющими на цитохром P450 3A.

Все включенные в исследование PLATO пациенты принимали АСК, а в дополнение к ней были рандомизированы к приему клопидогрела либо тикагрелора. Больным, рандомизированным к приему тикагрелора, он назначался в нагрузочной дозе 180 мг, а затем 90 мг 2 раза в сутки. К приему тикагрелора были рандомизированы также те пациенты, которые догоспитально длительно или «остро» получали клопидогрел (его открытый прием после рандомизации прекращался). Запланированная длительность лечения составляла 12 мес, и за это время в виде первичных конечных точек оценивалась частота наступления смерти от сосудистых причин, нового ИМ или инсульта. Первичными критериями безопасности были крупные кровотечения.

Из 18 624 пациентов с ОКС, включенных в исследование PLATO, неинвазивная стратегия была исходно запланирована при рандомизации у 5216 больных с ОКСбпST (28% от всех включенных в исследование). Из 11 080 пациентов с ОКСбпST у 5366 (48,4%) не была проведена процедура реваскуляризации в течение 10 дней от рандомизации.

Больные, включенные в субпопуляцию неинвазивной стратегии, были значимо старше тех, кому было запланировано инвазивное лечение (медиана возраста 65 лет vs 61 год), среди них было больше женщин (36,5% vs 25,2%), а также чаще встречались пациенты с указаниями на стенокардию (59,1% vs 39,4%), хроническую сердечную недостаточность (11,8% vs 3,3%), перенесенный в прошлом ИМ (29,6% vs 17,0%).

**Рис. 2.** Связь использования тикагрелора или клопидогрела с развитием первичного неблагоприятного события у пациентов с ОКСбпST с консервативной и инвазивной стратегией лечения.



У пациентов с запланированной консервативной стратегией на исходной электрокардиограмме чаще определялись депрессии сегмента ST (62,6% vs 46,4%) [20].

При сравнении групп пациентов с ОКСбпST, леченных инвазивно и консервативно, отмечалось сходное пропорциональное снижение частоты первичных неблагоприятных событий при использовании тикагрелора по сравнению с группой применения клопидогрела (отношение риска 0,86 по сравнению с 0,85; значение  $p$  для взаимодействия 0,89), что не противоречит общим результатам исследования [21] (рис. 2).

Надо отметить, что достоверных различий по результатам, связанным с развитием первичного неблагоприятного события, между инвазивно и консервативно лечеными пациентами получено не было. Это показывает, что эффективность тикагрелора в отношении предотвращения сердечной-сосудистой смерти, инфаркта или инсульта была в среднем равной у всех больных с ОКСбпST независимо от выбранной стратегии терапии.

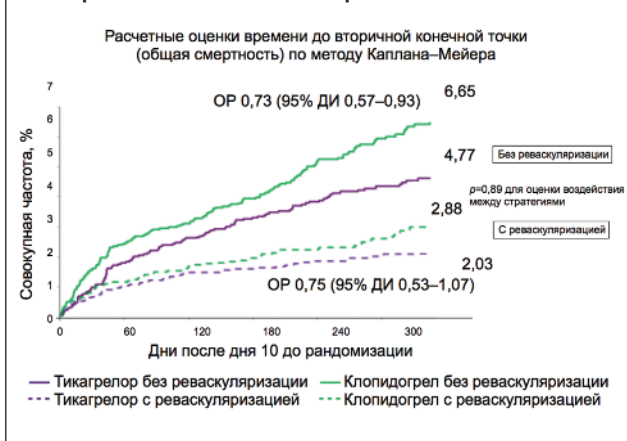
Важной находкой анализа результатов исследования PLATO, касающихся пациентов с ОКСбпST, стал тот факт, что в подгруппе лечившихся консервативно (т.е. без реваскуляризации) прием тикагрелора по сравнению с приемом клопидогрела был связан с достоверно меньшим количеством развития любых смертельных исходов (рис. 3).

Так, за 12 мес терапии частота смертельных исходов среди консервативно леченных пациентов с ОКСбпST, принимавших тикагрелор, была 4,77%, а среди получавших клопидогрел – 6,65% (относительный риск – ОР 0,73; 95% доверительный интервал – ДИ 0,57–0,93). Интересно, что среди больных с ОКСбпST и реваскуляризацией не было продемонстрировано статистически значимой связи приема тикагрелора со снижением общей смертности.

Обсуждая вопросы, связанные с использованием ДАТ, обязательно надо касаться вопросов безопасности. Это особенно актуально для пациентов, остающихся без инвазивного лечения, так как в среднем они имеют больше сопутствующих заболеваний и факторов риска, а значит, выше риск кровотечений.

Результаты клинического исследования PLATO подтверждают это предположение: частота геморрагических осложнений у больных с ОКСбпST, получивших консервативное лечение, была в среднем почти в 2 раза выше, чем у пациентов, лечившихся инвазивно. При этом частота больших кровотечений за вре-

**Рис. 3.** Связь использования тикагрелора или клопидогрела с развитием смертельного исхода у пациентов с ОКСбпST с консервативной и инвазивной стратегией лечения.



мя лечения больных с ОКСбпST в исследовании PLATO была сравнимой между подгруппами тикагрелора и клопидогрела как у тех, кому проводилась реваскуляризация (5,25% vs 4,86%; ОР 1,10; 95% ДИ 0,84–1,44), так и у тех, кто лечился консервативно (11,83% vs 11,43%; ОР 1,05; 95% ДИ 0,88–1,26).

Таким образом, анализ подгруппы пациентов с ОКСбпST в исследовании PLATO показывает, что использование тикагрелора в качестве компонента ДАТ именно у консервативно лечящихся больных может быть связано с уменьшением общей смертности без повышения частоты больших кровотечений.

Результаты исследования PLATO нашли отражение в современных клинических руководствах по терапии ОКСбпST. Так, руководства Европейского общества кардиологов 2015 г. [17] устанавливают необходимость всем пациентам с умеренным и высоким риском кровотечений и не имеющим противопоказаний (перенесенный геморрагический инсульт, продолжающееся кровотечение, необходимость длительно принимать оральные антикоагулянты) независимо от стратегии лечения в дополнение к АСК назначить тикагрелор (180 мг нагрузочно, а затем 90 мг 2 раза в день). Эта рекомендация относится к классу IB и является обязательной к использованию.

Таким образом, кажется совершенно очевидным, что для консервативно леченных пациентов с ОКСбпST необходимо применять максимально эффективное медикаментозное лечение для улучшения исходов. Имеющиеся доказательства показывают, что сочетание АСК и тикагрелора является оптимальным сочетанием для ДАТ на ближайшие 12 мес после ОКС.

## Литература/References

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 188–97.
2. Ellis C, Gamble G, Devlin G et al. The management of acute coronary syndrome patients across New Zealand in 2012: results of a third comprehensive nationwide audit and observations of current interventional care. *N Z Med J* 2013; 126 (1387): 36–68.
3. Puymirat E, Schiele F, Steg PG et al. Determinants of improved one-year survival in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients: insights from the French FAST-MI program over 15 years. *Int J Cardiol* 2014; 177 (1): 281–6.
4. Reibis R, Voller H, Gitt A et al. Management of Patients With ST-Segment Elevation or Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes in Cardiac Rehabilitation Centers. *Clin Cardiol* 2014; 37 (4): 213–21.

5. Эрлих АД, Грацианский НА. от имени участников регистра РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2009; 7: 4–12. / Erlikh AD., Gratsianskii NA. ot imeni uchastnikov registra REKORD. Registr ostrogo koronarnykh sindromov REKORD. Kharakteristika bol'nykh i lechenie do vypiski iz statsionara. Kardiologiya. 2009; 7: 4–12. [in Russian]
6. Bhatt IL, Roe MT, Peterson ED et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. JAMA 2004; 292: 2096–104.
7. Chan MY, Mabaffey KW, Sun LJ et al. Prevalence, Predictors, and Impact of Conservative Medical Management for Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Who Have Angiographically Documented Significant Coronary Disease. JACC 2008; 1 (4): 369–78.
8. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2008; 300 (1): 71–80.
9. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2006; 48:1319.
10. Hansen KW, Sorensen R, Madsen M et al. Effectiveness of an early versus a conservative invasive treatment strategy in acute coronary syndromes: a nationwide cohort study. Ann Intern Med 2015; 163: 737.
11. Maddox TM, Ho PM, Tsai TT et al. Clopidogrel Use and Hospital Quality in Medically Managed Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circulation: Cardiovasc Quality and Outcomes 2012; 5: 523–31.
12. Jancin B. Medically treated NSTEMI patients “forgotten”. Cardiol News 2007.
13. Libby P. Current concepts of pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365–72.
14. ISIS-2 collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 332 (8607): 349–60.
15. 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. N Engl J Med 2001; 345: 494–502.
16. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2014; 64 (24): e139–e228.
17. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2015. Doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
18. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.
19. Bhatt DL, Stone GW, Mabaffey KW et al. For the CHAMPION PHOENIX Investigators Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. N Engl J Med 2013; 368: 1303–13.
20. James S et al. Poster #1353 Presented at the European Society of Cardiology, Stockholm, Sweden, 28 August–1 September 2010.
21. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. Eur Heart J 2014; 35 (31): 2083–93.

#### Сведения об авторе

**Эрлих Алексей Дмитриевич** – д-р мед. наук, зав. отд-нием кардиореанимации ГБУЗ ГКБ №29 им. Н.Э.Баумана, ст. науч. сотр. лаб. клин. кардиологии ФГБУН НИИ ФХМ. E-mail: alexey.erlikh@gmail.com

— \* —