

# Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события?

О.Л.Барбараш<sup>1,2</sup>, В.Н.Каретникова<sup>1,2</sup>, В.В.Кашталап<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская медицинская академия Минздрава России. 650036, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А

В обзорной статье обсуждены проблемы низкой выживаемости пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), а также факторы, влияющие на этот показатель. Обозначена в качестве приоритетной проблема приверженности пациентов терапии после перенесенного острого коронарного события, определены возможности ее улучшения, а также перспективны оптимизации медикаментозного лечения пациента после ИМ, в частности, необходимость пролонгированной двойной антитромботической терапии (ДАТТ). Обоснованием для изменения текущих рекомендаций по ведению пациентов с острыми коронарными синдромами могут быть результаты недавно закончившегося международного клинического исследования PEGASUS-TIMI 54 с тикагрелором (Брилинта®) в качестве второго компонента ДАТТ, продемонстрировавшие эффективность и безопасность пролонгации ДАТТ после 12 мес постинфарктного периода.

**Ключевые слова:** профилактика инфаркта миокарда, двойная антитромбоцитарная терапия, тикагрелор.

✉Olb61@mail.ru

**Для цитирования:** Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? КардиоСоматика. 2015; 6 (2): 12–19.

## Patient after myocardial infarction: how to reduce the risk of recurrent ischemic events?

O.L.Barbarash<sup>1,2</sup>, V.N.Karetnikova<sup>1,2</sup>, V.V.Kashtalap<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Scientific-Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul., d. 6;

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650036, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22A

The review article highlights concerns related to a low survival rate in patients after myocardial infarction (MI) and factors affecting it. The pivotal role is given to the issue of patient adherence to therapy after acute coronary events. The options to improve it as well as mechanisms to optimize medical therapy for patients after myocardial infarction, particularly the need for prolonged dual antiplatelet therapy (DAPT), have been identified. The rationale for changing the current guidelines for the management of patients with acute coronary syndromes (ACS) is based on the findings of the recently completed international clinical trial PEGASUS-TIMI 54 with ticagrelor (Brilinta®), utilized as part of a DAPT regimen, that have demonstrated the efficacy and safety of DAPT prolongation after 12-month period in post-MI patients.

**Key words:** prevention of myocardial infarction, dual antiplatelet therapy, ticagrelor.

✉Olb61@mail.ru

**For citation:** Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. Patient after myocardial infarction: how to reduce the risk of recurrent ischemic events? Cardiosomatics. 2015; 6 (2): 12–19.

Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе вызванные атеросклерозом и тромбозом, занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения экономически развитых стран [1]. По данным Росстата, в 2014 г. показатель смертности от болезней системы кровообращения в России очень высок – на 100 тыс. населения он составил 653,7 [2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смерти в мире [3]. В Европе ИБС – причина 20% смертей [4]. Несмотря на то, что в развитых странах имеет место тенденция к снижению смертей, ассоциированных с ИБС, увеличение доли пожилых пациентов с большим спектром коморбидной пато-

логии ограничивает достижения в лечении ИБС и снижении факторов риска неблагоприятного ее исхода [5, 6].

Многочисленные клинические исследования и регистры демонстрируют важность этой глобальной проблемы [5–9]. Анализируя отдаленную выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) по результатам регистрового исследования, включившего более 380 тыс. пациентов Великобритании, выживших в течение первых 30 дней заболевания, авторы пришли к выводу о том, что у пациентов, перенесших первый и повторный ИМ, риск семилетней смерти был соответственно выше в 2 и 3 раза по сравнению с общей популяцией лиц того

же возраста [10]. Кроме того, было доказано, что 1 из 7 мужчин и 1 из 6 женщин, переживших свой первый ИМ, в течение 7 лет переносят второй.

Выявлению группы пациентов с проявлениями атеросклероза и максимальным риском развития сердечно-сосудистых событий посвящен регистр REACH, включивший более 45 тыс. пациентов из 29 стран мира, в том числе 999 российских пациентов [11]. В ходе исследования была продемонстрирована возможность использования простых, но весьма эффективных клинических предикторов развития будущих ишемических событий на разных стадиях атеросклеротического континуума. Четыре года наблюдения позволили прийти к выводу о том, что риск таких событий может быть минимальным у лиц с отсутствием клинических проявлений атеросклероза и наличием только факторов сердечно-сосудистого риска, и максимальным – у пациентов с перенесенным в течение последнего года ишемическим событием. Важно отметить, что факт перенесенного в анамнезе ишемического события (ИМ или инсульта) даже в период более чем 1 год до включения в регистр ассоциировался с большим риском будущих сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, имеющими клинические проявления атеросклероза, но без ишемических событий в анамнезе. При этом выявление у пациента с перенесенным ранее ишемическим событием мультифокального атеросклероза (МФА) и диабета явилось самым неблагоприятным фактором прогноза. Так, выявление у пациента с анамнезом ишемического события проявлений МФА определяет вероятность развития суммарной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или госпитализации, связанной с сердечно-сосудистой причиной) 47,14% (95% доверительный интервал – ДИ 45,35–8,88), в то время как у пациентов с наличием только факторов риска – лишь 16,64% (15,64–17,62). Необходимо отметить и то, что высокий риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов этого регистра имел место на фоне приема большинством из них антитромботических препаратов (от 67,5% в группе с факторами риска до 93,2% у пациентов с наличием в анамнезе ишемических событий). Представленные данные свидетельствуют о важности использования такого подхода в определении группы максимально высокого сердечно-сосудистого риска и проведения у этих пациентов мер агрессивной вторичной профилактики.

В недавно опубликованном анализе большого шведского регистра, представившего результаты наблюдения 108 315 пациентов с ИМ, госпитализированных в период с 2006 по 2011 г., также показано, что пациенты через 1 год после перенесенного ИМ сохраняют высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, особенно при наличии у них факторов риска [12]. Так, если в первый год после ИМ суммарный риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, не смертельного ИМ и инсульта) составил 18%, то в течение последующих 36 мес вероятность ее развития у пациентов с благоприятным течением первых 12 мес постинфарктного периода составляет 20%. В качестве факторов риска долгосрочного неблагоприятного исхода определены такие, как возраст (начиная с 60 лет и выше), перенесение ранее индексного события ИМ (относительный риск – ОР=1,31) или инсульта (ОР=1,51), сахарный диабет (ОР=1,47), сердечная недостаточность (ОР=1,68) и непроведение реваскуляризации

при индексном событии (ОР=1,92). По мнению ряда исследователей, сохранение через год после перенесенного ИМ высокой частоты сердечно-сосудистых событий, возможно, связано и со снижением приверженности пациентов терапии [13, 14]. Часть пациентов возможность прекращения приема двойной антитромботической терапии (ДАТТ) через год после ИМ «переносят» и на другие препараты, прием которых должен быть пожизненным [15]. Одной из причин может выступать и прекращение наблюдения пациентов кардиологами.

Высокий риск повторного ИМ сохраняется в течение длительного времени и у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). В исследовании K.Fox и соавт. показано, что максимальный риск развития повторного ИМ у таких пациентов приходится на первые 6 мес после индексного события, однако и последующие 5 лет характеризуются стабильно высокими показателями развития ИМ [16].

Наиболее демонстративно эту проблему освещает регистр APOLLO, объединивший популяцию более 150 тыс. пациентов, выписанных из стационаров 4 стран – США, Великобритании, Швеции и Франции после перенесенного ИМ. Основная цель регистра – оценка сердечно-сосудистого риска пациентов в течение длительного (36 мес) наблюдения после ИМ. Доказано, что в течение 1-го года после перенесенного ИМ кумулятивная частота развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта составляет 18,3%. Однако у выживших в течение 1 года пациентов риск развития сердечно-сосудистых событий в течение 2 и 3-го года оставался также крайне высоким: для пациентов Швеции – 26,9% (95% ДИ 26,5–27,2), Великобритании – 24,1% (22,7–25,5), Франции – 17,9% (16,0–19,8), США – 36,2% (35,7–36,6). Данные этого регистра акцентировали внимание на возрастном аспекте оценки сердечно-сосудистого риска. Так, наивысшие показатели развития сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет после перенесенного ИМ были у пациентов пожилого возраста. Именно этим обстоятельством, по-видимому, можно объяснить и более высокую частоту развития ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти у пациентов США (средний возраст 79 лет, во Франции – 66 лет). Значимость для развития неблагоприятных исходов постинфарктного периода таких факторов риска, как возраст, перенесенные ИМ, инсульты, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, мужской пол, заболевания периферических артерий, предшествующие госпитализации по поводу кровотечений, наличие коморбидной патологии (сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких), одинаково важна для пациентов всех стран, и влияние этих факторов не ослабевает с течением времени.

Представленные выше факты находят подтверждения и в российских исследованиях. Так, в проводимое нами регистровое исследование острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST [17] были включены 954 пациента, госпитализированных в сроки до 24 ч от момента развития клинических симптомов заболевания. Проведен анализ влияния сахарного диабета, почечной дисфункции (скорость клубочковой фильтрации – СКФ по формуле  $MDRD < 60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ), МФА (наличие стеноза 30% и более в брахиоцефальных артериях и/или артериях нижних конечностей, наряду с поражением коронарного русла), а также ряда клинико-

демографических факторов (возраста, пола) на течение отдаленного (трехлетнего) постинфарктного периода. Установлено значимое неблагоприятное влияние дисфункции почек, выявленной в остром периоде ИМ, не только на течение госпитального периода [18], но и на число летальных исходов в течение 3 лет наблюдения: время дожития при СКФ $\geq$ 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> – 33,55 (32,92–34,18) мес vs СКФ<60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> – 30,48 (29,17–31,79) мес,  $p=0,0001$  [17]. Наличие сахарного диабета ассоциировано с тенденцией к увеличению числа летальных исходов в течение 3 лет после перенесенного ИМ, однако различия в группах больных с наличием и отсутствием нарушений углеводного обмена не достигали уровня статистической значимости: время дожития при отсутствии сахарного диабета 32,73 (32,07–33,39) мес, среди пациентов с наличием сахарного диабета – 31,58 (29,98–33,18) мес,  $p=0,051$ . Негативное влияние МФА максимально реализуется в течение отдаленного постинфарктного периода. Так, время дожития среди пациентов после ИМ с проявлениями МФА составило 32,42 (31,72–33,12) мес, у больных с изолированным поражением коронарного русла – 35,31 (34,33–36,3,  $p=0,006$ ). Возраст пациента также значимо влияет на выживаемость больного в течение года после перенесенного ИМ. Время дожития у больных моложе 65 лет составило 34,35 мес (33,74–34,97), а у больных старше 65 лет – 30,8 мес (29,78–31,82,  $p=0,0001$ ).

По-видимому, пациенты с максимально высоким сердечно-сосудистым риском должны и максимально выигрывать от агрессивного подхода к вторичной профилактике, польза которого доказана многочисленными рандомизированными исследованиями [19, 20].

Ключевой механизм развития сердечно-сосудистых событий – активация тромбоцитов. Известно, что сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события обычно связаны с разрывом атеросклеротической бляшки, что активирует тромбоциты, провоцирует тромбоз. В последние годы появились данные о том, что в развитии тромботических процессов значительную роль играет сосудистое воспаление. Активно участвующие в этом процессе тромбоциты способны реагировать как на провоспалительные, так и на протромботические стимулы, благодаря этому играя ключевую роль в прогрессировании атеросклероза и развитии атеротромбоза [21]. На тромбогенной поверхности атеросклеротической бляшки происходят активация, адгезия, агрегация и дегрануляция тромбоцитов, что приводит к образованию тромба. Выброс содержащихся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов провоспалительных цитокинов и хемокинов ведет к росту активации Т-клеток, миграции моноцитов. Эти молекулы взаимодействуют со специфичными для них рецепторами, присутствующими на тромбоцитах, вызывают дальнейшую активацию тромбоцитов, экспрессию на них Р-селектина и CD40L. В результате происходит взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами и образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с последующим прогрессированием как воспалительного процесса, так и атеротромбоза [22].

В ряде экспериментальных и клинических работ описано значимое снижение активности факторов субклинического сосудистого воспаления на фоне приема антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислотой – АСК, клопидогрелом), помимо основного дезагрегантного действия этих препаратов [23,

24]. АСК – основа первичной и вторичной профилактики ишемических событий, в том числе коронарных. В крупнейшем метаанализе Antiplatelet Trialists' Collaboration было доказано, что риск кардиоваскулярной смерти, инсульта на фоне лечения АСК уменьшается на 25% по сравнению с плацебо. Вместе с тем добавление второго антитромботического препарата усиливает эффекты вторичной профилактики. Благодаря разным точкам приложения и механизмам действия антиагрегантов комбинация этих препаратов способствует достижению более быстрого и выраженного эффекта подавления агрегации тромбоцитов, при этом дозы действующих веществ могут быть уменьшены, что улучшает профиль безопасности используемой комбинации. Многочисленные исследования, продемонстрировавшие эффекты использования ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, явились основанием к использованию такого подхода у пациентов с перенесенным острым коронарным событием, с установкой стента при ЧКВ. Однако сроки применения ДАТТ ограничены не более чем 1 годом [25, 26], эффекты же длительной терапии более 1 года неясны. Во многом решение этого вопроса связано с балансом между пользой длительной ДАТТ в отношении профилактики будущих ишемических событий и риском развития кровотечения, закономерно повышающимся при усилении антитромботической терапии. Между тем, несмотря на то, что современные рекомендации все более часто указывают на продолжительность проведения ДАТТ у больных, перенесших ОКС, равную 12 мес, продолжают попытки увеличения ее длительности.

Попыток изменения сроков ДАТТ после перенесенного ОКС, а также у пациентов с имплантированными коронарными стентами предпринималось немало [27–30]. Ряд исследований ставил цель доказать, что сокращение сроков применения ДАТТ позволит сократить риск кровотечений и при этом сохранить профилактический эффект такой терапии в отношении ишемических событий. Другие исследования, наоборот, были направлены на демонстрацию выгоды пролонгированной ДАТТ в предотвращении развития ишемических событий. В таких исследованиях в качестве второго препарата, дополняющего АСК, выступали клопидогрел и прасутрел. Вместе с тем не было выявлено существенных преимуществ длительной профилактики АСК + клопидогрел у пациентов с атеросклеротической болезнью и факторами риска. Так, в исследовании S.Park [31] наблюдение в течение 19,2 мес после проведения ЧКВ и имплантации стентов с лекарственным покрытием показало отсутствие преимуществ ДАТТ (АСК + клопидогрел). Не было выявлено различий в частоте развития комбинированной конечной точки (смерти, ИМ или инсульта) и крупных кровотечений через 2 года наблюдения и в другом исследовании, объединившем более 5 тыс. пациентов после установки коронарных стентов, принимавших ДАТТ (АСК + клопидогрел) или АСК [32]. В исследовании PRODIGY пациенты с ОКС и инвазивной стратегией реваскуляризации были рандомизированы в группу кратковременного (6 мес) и длительного (24 мес) приема ДАТТ (АСК + клопидогрел). За 2 года наблюдения риск развития комбинированной конечной точки (смерти, ИМ или цереброваскулярных событий) среди пациентов с разной схемой ДАТТ не различался – 10,0 и 10,1% соответственно. При этом частота крупных кровотечений (критерий TIMI – Thrombolysis In Myocardial In-

farction) оказалась достоверно меньше среди пациентов с ДАТТ в течение 6 мес (OR=0,38; 95% ДИ 0,15–0,97;  $p=0,041$ ) [33].

Выгода длительной ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска была продемонстрирована при проведении Post-hoc-анализа исследования CHARISMA. Было показано, что у пациентов с перенесенными ранее сердечно-сосудистыми событиями, особенно ИМ, длительная ДАТТ (АСК + клопидогрел) продемонстрировала значительное – на 23% – снижение ишемических осложнений [34]. В рамках исследования TRA2P-TIMI 50 на 17 тыс. пациентах с перенесенным ранее ИМ показано, что более интенсивная терапия антитромбоцитарными препаратами (АСК + варапексар – новый антитромбоцитарный препарат, блокирующий эффекты тромбина) на 20% снижает риски сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта [35]. Недавно завершившееся исследование TRILogy сравнивало эффекты празугрела и клопидогрела в сочетании с АСК в течение 17 мес после перенесенного ОКС. Показано, что более агрессивная терапия (АСК + празугрел) имеет некоторые преимущества при длительном лечении у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС, однако статистически не значимые. Так, частота ИМ, инсультов и сердечно-сосудистой смерти в группе с приемом празугрела составляла 13,9%, а клопидогрела – 16% ( $p=0,21$ ) [36].

В рандомизированных исследованиях показано преимущество продленной ДАТТ после ЧКВ (в том числе при ОКС), но число включенных пациентов было мало [33, 38]. В исследовании DAPT [38] показано снижение несмертельных ишемических событий при длительной – более 12 мес – терапии АСК + блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (клопидогрел или празугрел) после коронарного стентирования. В исследовании вошли только те пациенты, у которых не было значительных кровотечений. В группе двойной терапии отмечено достоверное снижение риска развития ИМ, причем 55% данного снижения было достигнуто за счет ИМ, не связанного с тромбозом стента. С другой стороны, в отношении первичной конечной точки безопасности – умеренных и массивных кровотечений – в группе тиенопиридина частота достижения их была закономерно выше. Также было отмечено повышение общей смертности при продолжении ДАТТ.

В метаанализе G.Giustino и соавт. [39], включившем 10 рандомизированных исследований ( $n=32\ 135$  пациентов), сравнивали эффективность и безопасность кратковременной (3–6 мес) и продолжительной ДАТТ (12 мес и более) у пациентов с ИБС после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Доля пациентов с ОКС, включенных в эти исследования, составила от 24 [40] до 75% [33]. Авторы пришли к выводу о том, что кратковременная ДАТТ ассоциируется со значительно большей частотой развития тромбоза стента по сравнению с длительной (OR=1,71; 95% ДИ 1,26–2,32;  $p=0,001$ ). Этот факт особенно очевиден при применении стентов I поколения (OR=3,94; 94% ДИ 2,20–7,05;  $p=0,008$ ). Однако эффекты короткого курса ДАТТ значительно уменьшаются при использовании стентов с лекарственным покрытием II поколения. Антитромботические эффекты длительной ДАТТ сочетаются с большим риском развития клинически значимых кровотечений (2,1 кровотечения на 1 эпизод тромбоза стента) и тенденцией к увеличению общей смертности. Повышение не сердечно-сосудистой смертности на фо-

не длительной ДАТТ показано и в других исследованиях [41].

Целесообразность применения длительной ДАТТ показана и с использованием другого нового антиагреганта – тикагрелора. 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) – первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, демонстрирующее эффекты долгосрочной ДАТТ в популяции пациентов после перенесенного ранее ИМ, основанной на использовании низких доз АСК (до 100 мг/сут) и тикагрелора в разных дозировках [42, 43].

Тикагрелор (Брилинта®) – новый мощный, обратимо связывающийся пероральный антагонист рецепторов P2Y<sub>12</sub>. Ранее в исследовании PLATO было показано, что использование тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов после перенесенного ОКС в дозе 90 мг 2 раза в сутки более эффективно, чем сочетание АСК с клопидогрелом, снижает сердечно-сосудистые события, в том числе сердечно-сосудистую смерть.

В исследовании PEGASUS были включены 21 162 пациента с перенесенным ранее (от 1 до 3 лет) ИМ. Медиана времени от перенесенного ИМ до включения в исследование составила 1,7 года, у 1/2 (56,3%) пациентов ранее был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST. У 83% пациентов в анамнезе были ЧКВ, и 59,4% имели многососудистое поражение коронарного русла. У 1/3 (28%) пациентов был диагностирован сахарный диабет. Большинство пациентов (99,9%) до включения в исследование принимали АСК, 97,3% – в дозе от 75 до 100 мг/сут, статины (92,2–93,2%),  $\beta$ -адреноблокаторы (82,2–82,4%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина (79,9–80,9%). Таким образом, категория пациентов, включенных в исследование, характеризовалась максимально высоким риском ишемических событий и высокой комплаентностью в отношении приема терапии в постинфарктном периоде. Наблюдение за пациентами составило в среднем 33 мес.

В исследовании PEGASUS показано, что по сравнению с плацебо (группой, использующей только АСК), применение тикагрелора в дозе 60 или 90 мг 2 раза в сутки ассоциируется с абсолютным преимуществом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий: приводит к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт. Так, в течение 3 лет первичная конечная точка, оценивающая эффективность ДАТТ, развилась только у 7,85% в группе пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки, у 7,77% – в группе принимавших тикагрелор в дозе 60 мг/сут и 9,04% – в группе плацебо (ОР тикагрелор 90 мг vs плацебо 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96;  $p=0,008$ ; ОР тикагрелор 60 мг vs плацебо 0,84; 95% ДИ 0,77–0,96;  $p=0,004$ ). Кроме того, применение тикагрелора в дозе как 90, так и 60 мг/сут было более эффективно в снижении смерти от ИБС, ИМ или инсульта. Применение дозы тикагрелора 60 мг/сут на 25% снижало по сравнению с плацебо риск развития любого инсульта (ОР=0,75; 95% ДИ 0,57–0,98;  $p=0,03$ ).

Частота развития первичной конечной точки безопасности, включающей большие кровотечения по классификации TIMI, оказалась выше у пациентов, принимавших тикагрелор, по сравнению с плацебо. Так, в течение 3-летнего периода она была зарегистри-

стрирована у 2,6% пациентов, принимавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, у 2,3% – 60 мг/сут и только у 1,06% – в группе плацебо. Закономерно на фоне комбинированной терапии отмечено увеличение частоты больших кровотечений согласно определению TIMI по сравнению с плацебо, однако частота внутричерепных кровоизлияний или летальных кровотечений была небольшой (менее 1% за 3 года) и не различалась во всех терапевтических группах. Тикагрелор значительно учащал кровотечения, в том числе крупные по классификации TIMI, требующие гемотрансфузий и прекращения лечения.

С позиции соотношения эффективности и безопасности дозы тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки оказалась оптимальной. При такой схеме лечения 10 тыс. пациентам в год тикагрелор предотвращает 42 ишемических события (входящих в конечную точку) и способствует развитию 31 крупного кровотечения (TIMI). Однако следует помнить, что несмотря на высокий вред кровотечений, в том числе на фоне агрессивной антитромботической терапии, их развитие не сопоставимо с вредом для здоровья, ассоциированным с ишемическими событиями. Последствия кровотечения обычно являются потенциально обратимыми (если только в него не вовлечен жизненно важный орган). Существуют возможности и снижения риска развития кровотечений на фоне ДАТТ. Учитывая, что большинство из них являются желудочно-кишечными, следует отдать предпочтение использованию минимально эффективных низких доз АСК. В исследовании PEGASUS большинство пациентов принимали именно малые дозы АСК – 75–100 мг/сут. Другим способом является добавление к лечению ингибиторов протонной помпы. Для снижения риска развития геморрагического инсульта на фоне ДАТТ необходимо тщательно контролировать артериальное давление у пациентов с гипертензией.

Результаты исследования PEGASUS актуализируют проблему оценки соотношения рисков ишемических и геморрагических событий при выборе схем агрессивной антитромботической профилактики. Необходимо выделять категорию пациентов, с одной стороны, имеющих высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий. К таким пациентам, безусловно, должны быть отнесены пациенты с перенесенным ранее ишемическим событием, имеющие проявления МФА и многососудистого поражения коронарного русла, а также сахарный диабет и почечную дисфункцию. С другой стороны, у таких пациентов не должен быть высоким риск развития кровотечений, в том числе наличие в анамнезе перенесенных кровотечений и потребности в длительном приеме антикоагулянтов. Возможно, более жесткий отбор пациентов с риском геморрагических событий позволит максимально их минимизировать при проведении ДАТТ. В исследовании PEGASUS в качестве критерия исключения для ограничения развития кровотечений были указаны только наличие геморрагического диатеза, любого по времени эпизода интракраниального кровотечения, наличие опухоли центральной нервной системы, аневризм и мальформаций сосудов головного мозга, интракраниальных или спинальных операций в течение последних 5 лет. Приведенные критерии исключения свели до минимума развитие таких фатальных осложнений ДАТТ, как интракраниальные кровоизлияния. В то же время в качестве критерия исключения с позиции профилактики гастроинтестинальных кровотечений было указано только на наличие в течение по-

следних 6 мес кровотечения из желудочно-кишечного тракта или проведение больших хирургических вмешательств в течение последних 30 дней.

Таким образом, любая стратегия, направленная на усиление или продление антиагрегантных эффектов лекарственных препаратов, закономерно будет сопровождаться повышением риска развития кровотечений. Искусство врача заключается в том, чтобы, сохранив профилактические эффекты, не повысить вероятность кровотечений. Основной подход, обеспечивающий это равновесие, – тщательная оценка пациента как на этапе принятия решения о необходимости такой терапии, так и в процессе его лечения, мониторируя показатели, характеризующие вероятность развития кровотечения.

Важность результатов исследования для России велика. С одной стороны, в России наиболее высок риск развития неблагоприятных сосудистых событий [11], с другой – низкая приверженность терапии на протяжении даже 1 года. По данным регистра РЕКОРД уже через 6 мес после перенесенного ОКС только 82% пациентов сохраняют прием ДАТТ [41]. Результаты исследования С.Н.Толпыгиной и соавт. (2013 г.) свидетельствуют о том, что в течение 12 мес принимали ДАТТ только 38% пациентов, нуждающихся в ней [44]. В связи с этим появление исследований, демонстрирующих важность длительной агрессивной вторичной профилактики ишемических событий и смерти, ставит как перед врачами, так и перед пациентами проблему повышения приверженности выполнению рекомендаций как инструмента снижения высоких показателей смертности жителей России.

Исследование PEGASUS оставило для обсуждения много вопросов, в том числе таких, как возможность минимизации риска развития кровотечений на фоне длительной ДАТТ, кроме тщательного отбора пациентов перед принятием решения о ее необходимости; вопрос о долгосрочности лечения ДАТТ после ИМ и многих других. Учитывая приведенный выше факт о том, что риск развития последующих ишемических событий у пациентов, ранее перенесших ИМ, в течение 3 лет продолжает расти, по-видимому, наиболее разумным ответом на вопрос об оптимальных сроках применения ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска является – пожизненно, используя малые дозы АСК и другого антитромботического препарата (в том числе тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки), на фоне постоянного мониторинга показателей, обеспечивающих безопасность лечения. Безусловно, вопрос о необходимости длительной ДАТТ и сроках ее проведения должен решаться индивидуально. У каждого конкретного пациента следует оценивать необходимость и подбирать длительность приема ДАТТ, исходя из наличия факторов, способствующих развитию ишемических событий и риска кровотечений.

## Литература/References

1. *Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать». Профилактическая медицина. 2012; 2: 3–10.* / Boitsov SA. *Profilaktika neinfektsionnykh zabolevanii v strane: ot «chto delat'» k «kak delat'». Profilakticheskaia meditsina. 2012; 2: 3–10. [in Russian]*
2. *Россия 2014: Стат. справочник. Р76 Росстат. М., 2014.* / *Rossia 2014: Stat. spravochnik. R76 Rosstat. M., 2014. [in Russian]*
3. *Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PloS Med 2011; 3: e442.*

4. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028–34.
5. Sanfeliu-Gimeno G, Peiro S, Ferreros I et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information system in Valencia, Spain. *JMCP* 2013; 3 (19): 247–57.
6. Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS et al. For the MIDAS14 Study group. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes* 2010; 3: 581–9.
7. Chung SC, Gedeberg R, Nicholas O et al. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and in the UK. *Lancet* 2014; 383: 1305–12.
8. Shab NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in myocardial infarction secondary prevention: The National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES), 1999–2012. *J American Heart Association*. 2015; 4: 1–12.
9. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L for NEDCOM. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J* 2002; 23: 458–66.
10. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MG. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes* 2012; 5: 532–40.
11. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM et al for the REACH Registry Investigators. *JAMA*. 2010; 304 (12): 1350–7.
12. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.
13. Sorenzen R, Gislason GH, Fosbol EL et al. Initiation and persistence with clopidogrel treatment after acute myocardial infarction: a nationwide study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 875–84.
14. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1153–8.
15. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376162 patients. *Am J Med* 2012; 9 (125): 882–7.
16. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31: 2755–64.
17. Каретникова В.Н., Евсеева М.В., Калаева В.В. и др. Почечная дисфункция при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: факторы риска, влияние на прогноз. *Сердце*. 2014 (80); 6: 339–46. / Karetnikova V.N., Evseeva M.V., Kalaeva V.V. i dr. Pochebnaia disfunktsiia pri infarkte miokarda s pod'emom segmenta ST: faktory riska, vlianiie na prognoz. *Serdts*. 2014 (80); 6: 339–46. [in Russian]
18. Каретникова В.Н., Зыков М.В., Капиталан В.В. и др. Значение почечной дисфункции для госпитального прогноза больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сердце*. 2013 (73); 5: 50–6. / Karetnikova V.N., Zykov M.V., Kashitalap V.V. i dr. Znachenie pochebnoi disfunktsii dlia gospital'nogo prognoza bol'nykh infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST. *Serdts*. 2013 (73); 5: 50–6. [in Russian]
19. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106: 1690–5.
20. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1495–504.
21. Rex S et al. Immune versus thrombotic stimulation of platelets differentially regulates signalling pathways, intracellular protein-protein interactions, and alpha-granule release. *Thromb Haemost* 2009; 102: 97–110.
22. Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б., Учитель И.А., Гупало Е.М. Противовоспалительное действие клопидогрела при атеросклерозе. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (6): 677–84. / Buriachkovskaja L.I., Sumarokov A.B., Uchitel' I.A., Gupalo E.M. Protivovospalitel'noe deistvie klopidogrela pri ateroskleroze. *Ratsional'naja farmakoterapiia v kardiologii*. 2011; 7 (6): 677–84. [in Russian]
23. Solheim S et al. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Thromb Haemost* 2006; 96: 660–4.
24. Chen YG et al. Effect of aspirin plus clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Chin Med J* 2006; 119: 32–6.
25. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127 (4): e362–e425.
26. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
27. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
28. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038–47.
29. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966–72.
30. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2028–33.
31. Park SJ, Park DW, Kim YH et al. Duration of antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362 (15): 1374–82.
32. Lee CW, Abn JM, Park DW et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014; 129 (3): 304–12.
33. Valgimigli M, Campo G, Monti M et al. Short-versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012; 125 (16): 2015–26.
34. 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; 47: 1982–8.
35. Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP et al. Vorapaxar in Patients With Diabetes and Prior MI: Findings from the TRA 2 P-TIMI 50 Trial. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013774.
36. Chin CT, Roe MT, Fox KA et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 2010; 160: 16–22.
37. Ong AT, McFadden EP, Regar E et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088–92.
38. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155–66.

39. Giustino G, Baber U, Sartori S et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (13): 1298–10.
40. Gilard M, Barragan P, Noryani AA et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 777–86.
41. Эрлих АД. Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения. *Атеротромбоз*. 2014; 2: 25–33. / Erlikh AD. *Dvoinaia antitrombotsitarnaia terapiia: neobkhodimost' priverzhennosti k lecheniiu i vozmozhnosti ee povysbeniia. Aterotromboz*. 2014; 2: 25–33. [in Russian]
42. Bonaca MP, Bhatt D., 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*. Doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
43. Bonaca MP, Bhatt D, 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: 437–444.e5.
44. Толтыгина СН, Полянская ЮН, Марцевич СЮ. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (5): 49–9. / Толтыгина СН, Полианская ЮН, Мартевич СЮ. *Lechenie patsientov s khronicheskoi IBS v real'noi klinicheskoi praktike po dannym registra PROGNOZ IBS (chast' 2). Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 9 (5): 49–9. [in Russian]

#### Сведения об авторах

**Барбараш Ольга Леонидовна** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: Olb61@mail.ru

**Каретникова Виктория Николаевна** – д-р мед. наук, проф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА, зав. лаб. патологии кровообращения ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Кашталап Василий Васильевич** – канд. мед. наук, зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА

— \* —