

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ТОМ 361 № 11

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1812 г.

10 СЕНТЯБРЯ 2009 г.

WWW.NEJM.ORG



1044 THIS WEEK IN THE JOURNAL

PERSPECTIVE

- 1033 The Prometheus Payment Model F. de Brantes, M.B. Rosenthal, and M. Painter
- 1036 The End of Fee-for-Service Medicine? Proposals for Payment Reform in Massachusetts R. Steinbrook
- 1038 An Interview with Gail Wilensky J.K. Iglehart
- 1041 Reemergence of PML in Natalizumab-Treated Patients — New Cases, Same Concerns E.O. Major
- e16 Fiscal Responsibility and Health Care Reform R.A. Levine
- e17 The Scope and Timing of Reform J.K. Iglehart

ORIGINAL ARTICLES

- 1045 Тикагрелор по сравнению с клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом L. Wallentin and Others
- 1058 Recurring Mutations Found by Sequencing an Acute Myeloid Leukemia Genome E.R. Mardis and Others
- 1067 Asymptomatic Reactivation of JC Virus in Patients Treated with Natalizumab Y. Chen and Others
- 1075 Brief Report: Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Natalizumab W. Wenning and Others
- 1081 Brief Report: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Monotherapy H. Lindå and Others

CLINICAL THERAPEUTICS

- 1088 Parenteral Nutrition in the Critically Ill Patient T.R. Ziegler

IMAGES IN CLINICAL MEDICINE

- 1098 Baker's Cyst in a Patient with Rheumatoid Arthritis C. Bakewell and C. Dugowson
- e18 De Garengeot's Hernia A. Chung and A. Goel

INTERACTIVE MEDICAL CASE

- e19 The Writing on the Wall J. Ross and Others

CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

- 1099 A Man with Fatigue, Cough, and Peripheral-Blood Monocytosis B.R. Dey, T.R. Spitzer, and R.P. Hasserjian

EDITORIALS

- 1108 Ticagrelor — Is There Need for a New Player in the Antiplatelet Therapy Field? A. Schömig
- 1111 Cancer Genomes — Continuing Progress J.R. Downing
- 1113 Interactive Medical Cases — A New Journal Feature G.T. McMahon and Others

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

- 1114 Understanding Abdominal Aortic Aneurysm N.L. Weintraub
- 1117 CORRESPONDENCE
Mutation in *TET2* in Myeloid Cancers
Age, Neuropathology, and Dementia
Autologous Stem Cells for Multiple Myeloma
End-of-Life Practices and Belgium's Euthanasia Law
Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Related to IgG4 Periaortitis

1123 CORRECTIONS

1123 NOTICES

1127 CONTINUING MEDICAL EDUCATION

Журнал NEJM не является исчерпывающим источником информации по обсуждаемым вопросам. Для получения полных сведений по интересующим вопросам читателям рекомендуется обращаться на веб-сайт журнала NEJM (www.nejm.org) и к другим источникам медицинской информации.

Тикагрелор по сравнению с клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом

Lars Wallentin, M.D., Ph.D., Richard C. Becker, M.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Christopher P. Cannon, M.D., Hakan Emanuelsson, M.D., Ph.D., Claes Held, M.D., Ph.D., Jay Horrow, M.D., Steen Husted, M.D., D.Sc., Stefan James, M.D., Ph.D., Hugo Katus, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Allan Skene, Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., D.M., Robert A. Harrington, M.D., для исследователей PLATO*

РЕФЕРАТ

ОБОСНОВАНИЕ

Тикагрелор представляет собой пероральный прямой обратимый ингибитор рецептора P2Y₁₂ аденозиндифосфата, вызывающий более быстрое и выраженное ингибирование функции тромбоцитов, чем клопидогрел.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В этом многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании нами проведено сравнение тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, затем по 90 мг 2 раза в сутки) и клопидогрела (нагрузочная доза 300–600 мг, затем 75 мг 1 раз в сутки) в отношении предупреждения сердечно-сосудистых событий у 18 624 пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 12 мес. первичная конечная точка, включающая смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт, была зарегистрирована у 9,8 % пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с 11,7 % в группе больных, принимавших клопидогрел (отношение рисков 0,84; 95%-й доверительный интервал 0,77–0,92; $p < 0,001$). В ходе запланированного иерархического анализа вторичных конечных точек были выявлены значимые различия частоты других комбинированных конечных точек, а также в отдельности инфаркта миокарда (5,8 % в группе лечения тикагрелором по сравнению с 6,9 % в группе клопидогрела; $p = 0,005$) и смерти от сосудистых причин (4,0 по сравнению с 5,1 %; $p = 0,001$), но не было различий в частоте инсульта (1,5 по сравнению с 1,3 %; $p = 0,22$). На фоне терапии тикагрелором также уменьшался уровень общей смертности (4,5 по сравнению с 5,9 %; $p < 0,001$). Не было выявлено значимых различий по частоте больших кровотечений в группах лечения тикагрелором и клопидогрелом (11,6 и 11,2 % соответственно; $p = 0,43$), однако у получавших тикагрелор пациентов чаще отмечались большие кровотечения, не связанные с аортокоронарным шунтированием (4,5 по сравнению с 3,8 %; $p = 0,03$), включая увеличение количества фатальных внутричерепных кровотечений при уменьшении частоты других фатальных кровотечений.

ВЫВОДЫ

У пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST и без него терапия с использованием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом приводит к значимому снижению случаев смерти от сосудистых причин, инфаркта миокарда и инсульта без увеличения общего числа больших кровотечений, но с повышением частоты кровотечений, не связанных с процедурами. Исследование зарегистрировано на сайте: ClinicalTrials.gov, № NCT00391872.

Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Sweden (L.W., C.H., S.J.); Duke Clinical Research Institute, Durham, NC (R.C.B., K.W.M., R.A.H.); Grochowski Hospital, Warsaw, Poland (A.B.); Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston (C.P.C., B.M.S.); AstraZeneca Research and Development, Molndal, Sweden (H.E.), and Wilmington, DE (J.H.); Arhus University Hospital, Arhus, Denmark (S.H.); Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany (H.K.); Worldwide Clinical Trials U.K., Nottingham, United Kingdom (A.S.); INSERM Unite 698, Assistance Publique–Hospitaux de Paris and Universite Paris 7, Paris (P.G.S.); University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom (R.F.S.). Запросы на репринты направлять по адресу: Dr. Wallentin at Uppsala Clinical Research Center, University Hospital, 75185 Uppsala, Sweden, or at lars.wallentin@ucr.uu.se.

* Исследователи Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) перечислены в приложении и дополнительном приложении, доступном вместе с полным текстом данной статьи на сайте: NEJM.org.

Данная статья (10.1056/NEJMoa0904327) была опубликована 30 августа 2009 г. на сайте: NEJM.org.

N Engl J Med 2009;361:1045-57.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

Согласно современным клиническим рекомендациям,¹⁻⁴ пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) и подъемом сегмента *ST* и без него показана двойная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелом. Эффективность клопидогрела ограничена медленной и вариабельной трансформацией пролекарства в активный метаболит, небольшим и вариабельным ингибированием функции тромбоцитов,^{5,6} повышенным риском кровотечений,^{7,8} тромбоза стентов и инфаркта миокарда у пациентов со сниженным ответом на препарат.⁹ В отличие от клопидогрела прасугрел, другое пролекарство, производное тиенопиридина, вызывает более стойкое и выраженное ингибирование функции тромбоцитов,^{5,6} что приводит к уменьшению риска инфаркта миокарда и тромбоза стентов, но сопровождается повышенным риском больших кровотечений у больных ОКС, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).¹⁰

Тикагрелор, прямой обратимый пероральный ингибитор рецептора P2Y₁₂ аденозиндифосфата, вызывает более быстрое, выраженное и стойкое ингибирование агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел.^{11,12} В исследовании разных доз тикагрелора не было выявлено значимых различий в частоте кровотечений при приеме тикагрелора в дозе 90 и 180 мг 2 раза в сутки при сравнении с клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Однако в связи с большей частотой одышки и пауз при мониторинговании ЭКГ по Холтеру на фоне приема большей дозы тикагрелора для дальнейшего изучения выбрана доза 90 мг 2 раза в сутки.¹³ Для того чтобы определить, превосходит ли тикагрелор препарат клопидогрел в предотвращении развития сердечно-сосудистых событий и смерти в обширной популяции пациентов с ОКС, мы провели исследование PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes — исследование ингибирования функции тромбоцитов и исходов у пациентов).

МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

PLATO было многоцентровым рандомизированным двойным слепым исследованием. Подробные сведения о дизайне опубликованы ранее.¹⁴ Разработка дизайна и контроль за проведением исследования осуществлялись исполнительным комитетом, включавшим специалистов академических институтов и представителей спонсора — компании Astra-Ze-

песа. Независимый комитет по мониторингу данных и информации по безопасности проводил контроль за ходом исследования и имел доступ к незакодированным данным. Спонсор координировал управление данными. Статистический анализ выполняла контрактная исследовательская организация Worldwide Clinical Trials в сотрудничестве с исследователями из академических центров и представителями спонсора; все эти лица имели полный доступ к окончательным результатам исследования. Проект отчета был составлен членами исполнительного комитета, которые отвечали за точность и полноту представляемых данных. Дизайн исследования был одобрен национальными и международными регуляторными органами и этическими комитетами, а все участники исследования предоставили письменное информированное согласие.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

В исследование включали пациентов, госпитализированных по поводу ОКС с подъемом и без подъема сегмента *ST* давностью не более 24 ч. Больные с ОКС без подъема сегмента *ST* могли участвовать в исследовании при наличии не менее двух из трех следующих критериев: изменения сегмента *ST* ишемического характера; отклонения уровня биомаркеров, свидетельствующие о некрозе миокарда; или один из факторов риска (возраст 60 лет и старше; наличие инфаркта миокарда или аортокоронарного шунтирования (АКШ) в анамнезе; атеросклероз коронарных артерий со стенозом 50 % и выше не менее двух коронарных артерий; перенесенный ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), стеноз сонных артерий не менее 50 % или реваскуляризация церебральных сосудов; сахарный диабет; заболевание периферических артерий; хроническая почечная недостаточность, определяемая как клиренс креатинина менее 60 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела). Пациенты с ОКС и подъемом сегмента *ST* могли участвовать в исследовании при наличии следующих двух критериев: стойкий подъем сегмента *ST* не менее чем на 0,1 мВ хотя бы в двух смежных отведениях либо впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса и планируемое первичное ЧКВ. К основным критериям исключения относились противопоказания к применению клопидогрела, фибринолитическая терапия в течение 24 ч перед рандомизацией, необходимость в лечении пероральными антикоагулянтами, повышенный риск брадикардии и сопутствующая терапия мощными ингибиторами или индукторами изофермента 3А цитохрома P450.

ИЗУЧАЕМАЯ ТЕРАПИЯ

Пациентам методом случайного выбора назначали тикагрелор или клопидогрел; лечение было двойным слепым с двойным маскированием. Тикагрелор применяли в нагрузочной дозе 180 мг с последующим приемом по 90 мг 2 раза в сутки. Пациентам, не принимавшим нагрузочную или поддерживающую дозу клопидогрела по крайней мере в течение 5 дней перед рандомизацией, назначали клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг с последующим приемом 75 мг 1 раз в сутки. Остальные пациенты в группе клопидогрела продолжали получать поддерживающую дозу 75 мг 1 раз в сутки. Пациентам, подвергавшимся ЧКВ после рандомизации, назначали слепым методом дополнительную дозу исследуемого препарата во время ЧКВ: 300 мг клопидогрела по решению врача-исследователя или 90 мг тикагрелора в случае, если пациенты подвергались ЧКВ более чем через 24 ч после рандомизации. В случае необходимости АКШ рекомендовали временную отмену исследуемого препарата: клопидогрела за 5 дней, а тикагрелора за 24–72 ч до операции. Все пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе 75–100 мг в сутки, если не было непереносимости этого препарата. Пациентам, ранее не лечившимся аспирином, рекомендовали нагрузочную дозу 325 мг; доза 325 мг также была разрешена для ежедневного приема в течение 6 мес. после имплантации стента.

Амбулаторные визиты были запланированы через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. от начала лечения. Через 1 мес. после окончания лечения назначали контрольный визит для оценки безопасности. Рандомизированную терапию планировалось продолжить в течение 12 мес., однако пациенты прекращали исследование на 6-м или 9-м месяце, если к этому времени регистрировалось необходимое количество 1780 событий первичной конечной точки. В течение 7 дней после рандомизации всем пациентам проводилось мониторирование ЭКГ по Холтеру до тех пор, пока при визите в 1-й месяц не было выполнено повторное мониторирование у 2000 включенных в исследование пациентов.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Смерть от сосудистых причин определялась как смерть от сердечно-сосудистых или цереброваскулярных причин и любая смерть по неустановленной причине. Инфаркт миокарда регистрировали в соответствии с общепринятым определением, предложенным в 2007 г.^{14,15} Тромбоз стента оценивали по критериям Консорциума академических исследований.¹⁶ Инсульт определяли как очаговое неврологи-

ческое расстройство вследствие ишемии или кровоизлияния с резидуальными клиническими симптомами продолжительностью не менее 24 ч либо приводящее к смерти.

К большим угрожающим жизни кровотечениям относили фатальное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в полость перикарда с тампонадой сердца, кровотечение, вызвавшее гиповолемический шок или тяжелую артериальную гипотензию, требующую введения вазопрессорных средств или хирургического вмешательства, падение уровня гемоглобина на 50 г/л и более либо необходимость переливания не менее 4 ед. эритроцитной массы. Под «другим большим кровотечением» мы понимали кровотечение, приводившее к клинически значимому нарушению функции (например, кровоизлияние в глаз с необратимой потерей зрения), или кровотечение с падением уровня гемоглобина не менее чем на 30 г/л, но менее 50 г/л либо требующее переливания не менее 2–3 ед. эритроцитной массы. Малым кровотечением мы считали любое кровотечение, требующее медицинского вмешательства, но не соответствующее критериям большого кровотечения.

Независимый центральный комитет оценивал правильность интерпретации всех первичных и вторичных конечных точек эффективности, а также больших и малых кровотечений.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Первичным показателем эффективности было время до первой регистрации либо смерти от сосудистых причин, либо инфаркта миокарда, либо инсульта. Мы подсчитали, что для выявления снижения относительного риска событий первичной конечной точки на 13,5 % в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом со статистической мощностью 90 % при допущении частоты таких событий в группе клопидогрела, равной 11 % в течение 12 мес., требуется регистрация 1780 таких событий. Для анализа первичной и вторичных конечных точек использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Все пациенты, рандомизированные в группы лечения, были включены в анализ по назначенному лечению (ITT-анализ).

Основной вторичной конечной точкой эффективности был первичный показатель эффективности в подгруппе пациентов, которым во время рандомизации было запланировано инвазивное вмешательство. Дополнительными вторичными конечными точками (оцениваемыми у всех пациентов) были комбинация смерти от любых причин, инфаркта миокарда или инсульта; комбинация смерти от сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта,

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов двух групп терапии ^a		
Показатель	Группа тикагелора	Группа клопидогрела
Медиана возраста, годы	62	62
Возраст \geq 75 лет, число/общее число (%)	1396/9333 (15,0)	1482/9291 (16,0)
Женский пол, число/общее число (%)	2655/9333 (28,4)	2633/9291 (28,3)
Медиана массы тела, кг (диапазон)	80 (28–174)	80 (29–180)
Масса тела < 60 кг, число/общее число (%)	652/9333 (7,0)	660/9291 (7,1)
Индекс массы тела, медиана (диапазон) ^b	27 (13–68)	27 (13–70)
Раса, число/общее число (%) ^c		
Европеоидная	8566/9332 (91,8)	8511/9291 (91,6)
Негроидная	115/9332 (1,2)	114/9291 (1,2)
Монголоидная	542/9332 (5,8)	554/9291 (6,0)
Другая	109/9332 (1,2)	112/9291 (1,2)
Факторы сердечно-сосудистого риска, число/общее число (%)		
Курение	3360/9333 (36,0)	3318/9291 (35,7)
Артериальная гипертензия	6139/9333 (65,8)	6044/9291 (65,1)
Дислипидемия	4347/9333 (46,6)	4342/9291 (46,7)
Сахарный диабет	2326/9333 (24,9)	2336/9291 (25,1)
Другие заболевания, число/общее число (%)		
Инфаркт миокарда	1900/9333 (20,4)	1924/9291 (20,7)
ЧКВ	1272/9333 (13,6)	1220/9291 (13,1)
АКШ	532/9333 (5,7)	574/9291 (6,2)
Хроническая сердечная недостаточность	513/9333 (5,5)	537/9291 (5,8)
Негеморрагический инсульт	353/9333 (3,8)	369/9291 (4,0)
Заболевание периферических артерий	566/9333 (6,1)	578/9291 (6,2)
Хроническое заболевание почек	379/9333 (4,1)	406/9291 (4,4)
Одышка в анамнезе	1412/9333 (15,1)	1358/9291 (14,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких	555/9333 (5,9)	530/9291 (5,7)
Бронхиальная астма	267/9333 (2,9)	265/9291 (2,9)
Подагра	272/9333 (2,9)	262/9291 (2,8)
Изменения ЭКГ при включении в исследование, число/общее число (%)		
Стойкий подъем сегмента ST	3497/9333 (37,5)	3511/9291 (37,8)
Депрессия сегмента ST	4730/9333 (50,7)	4756/9291 (51,2)
Инверсия зубца T	2970/9333 (31,8)	2975/9291 (32,0)
Положительный результат теста на тропонин I при включении в исследование, число/общее число (%)	7965/9333 (85,3)	7999/9291 (86,1)
Окончательный диагноз у пациентов с ОКС, число/общее число (%)		
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	3496/9333 (37,5)	3530/9291 (38,0)
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	4005/9333 (42,9)	3950/9291 (42,5)
Нестабильная стенокардия	1549/9333 (16,6)	1563/9291 (16,8)
Другой диагноз или отсутствие данных ^d	283/9333 (3,0)	248/9291 (2,7)
Факторы риска осложнений инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, число/общее число (%)		
Функциональный класс по Killip > 2	25/3496 (0,7)	41/3530 (1,2)
Индекс риска по TIMI \geq 3	1584/3496 (45,3)	1553/3530 (44,0)

Таблица 1. Окончание

Показатель	Группа тикагрелора	Группа клопидогрела
Факторы риска осложнений инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, число/общее число (%) ^e		
Положительный результат теста на тропонин I	4418/5554 (79,5)	4455/5513 (80,8)
Депрессия сегмента ST > 0,1 мВ	3141/5554 (56,6)	3182/5513 (57,7)
Индекс риска по TIMI ≥ 5	1112/5554 (20,0)	1170/5513 (21,2)

^a Положительным результатом исследования на тропонин I считали его содержание 0,08 мкг/л и более в первом образце при определении в центральной лаборатории методом Advia Centaur Tnl-Ultra Immunoassay (Siemens).
^b Индекс массы тела — это масса в килограммах, деленная на рост в метрах в квадрате.
^c Расу регистрировали со слов пациентов. В группу «монголоидная раса» не включали выходцев из Индии и Юго-Восточной Азии.
^d В эту категорию включали пациентов с неуточненным ОКС и без ОКС.
^e Факторы риска осложнений инфаркта миокарда без подъема сегмента ST определяли у пациентов с подтвержденным инфарктом миокарда без подъема ST или нестабильной стенокардией.

тяжелой рецидивирующей ишемии миокарда, рецидивирующей ишемии миокарда, ТИА и других вариантов артериального тромбоза; только инфаркт миокарда; только смерть от сердечно-сосудистых причин; только инсульт; только смерть от любых причин.

Учитывая большое количество анализируемых показателей, была предусмотрена процедура иерархического тестирования. Вторичные комбинированные конечные точки эффективности оценивали отдельно в порядке, указанном выше, до выявления первого незначимого различия показателей в двух терапевтических группах. Другие сравнения терапевтических групп выполняли как разведочный анализ. При расчете доверительных интервалов (ДИ) для отношения рисков (ОР) при сравнении групп тикагрелора и клопидогрела поправку на множественные сравнения не проводили.

Стойкость терапевтического эффекта оценивали путем определения ОР в периоды от рандомизации до 30-го дня лечения и от 31-го до 360-го дня. Другой целью исследования было сравнить две лечебные группы по частоте тромбоза стентов. Первичной конечной точкой безопасности было первое возникновение любого большого кровотечения. К дополнительным конечным точкам безопасности относились малые кровотечения, одышка, брадиаритмии, любые другие клинические нежелательные явления и отклонения в результатах лабораторных исследований. Постоянство влияния препаратов на показатели эффективности и безопасности было изучено в 25 заранее определенных подгруппах и 8 подгруппах, выделенных позднее, без поправки на множественные сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПАЦИЕНТЫ И ИССЛЕДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

С октября 2006 г. до июля 2008 г. в исследование было включено 18 624 пациента из 862 исследовательских центров 43 стран. Период наблюде-

ния завершился в феврале 2009 г. К этому времени была получена информация о состоянии всех пациентов, за исключением 5. Лечебные группы не различались по исходным характеристикам (табл. 1), сопутствующей терапии и инвазивным вмешательствам (табл. 2). Медиана времени до начала приема исследуемого препарата в обеих группах составила 11,3 ч (межквартильный интервал 4,8–19,8 ч) после возникновения боли в грудной клетке. В группе лечения клопидогрелом 79,1 % пациентов приняли не менее 300 мг препарата с момента начала ОКС до 24 ч после рандомизации (учитывали клопидогрел, принятый как до рандомизации, так и в качестве исследуемого препарата) и 19,6 % — не менее 600 мг. Исследуемый препарат немного чаще досрочно отменяли в группе тикагрелора, чем клопидогрела (23,4 по сравнению с 21,5 % пациентов). Выполнение назначений врача в обеих группах по оценкам исследователей составило 82,8 %, а медиана длительности приема исследуемого препарата — 277 дней (межквартильный интервал 179–365 дней).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Первичная конечная точка наблюдалась значительно реже в группе тикагрелора, чем в группе клопидогрела (9,8 по сравнению с 11,7 % пациентов через 12 мес.; ОР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,92; $p < 0,001$) (табл. 3 и рис. 1). Различия в терапевтическом эффекте наблюдались уже в первые 30 дней лечения и сохранялись на протяжении всего исследования. Как показано в табл. 3 (см. также рис. 1 в приложении, которое имеется в полном тексте этой статьи на сайте: NEJM.org), при иерархическом анализе вторичных конечных точек в группе тикагрелора значимо реже, чем в группе клопидогрела, регистрировалась комбинированная конечная точка — смерть от любой причины, инфаркт миокарда и инсульт (10,2 по сравнению с 12,3 %; $p < 0,001$); комбинированная конечная точка — смерть от сосудистых

Таблица 2. Рандомизированная терапия, другое лечение и процедуры в двух лечебных группах^a

Показатель	Группа тикагрелора (n = 9333)	Группа клопидогрела (n = 9291)	p ^b
Начало рандомизированной терапии			
Число пациентов, получавших лечение, n (%)	9235 (98,9)	9186 (98,9)	
Время от возникновения боли в грудной клетке, ч			0,89
Медиана	11,3	11,3	
МКИ	4,8–19,8	4,8–19,8	
Время от момента госпитализации, ч			0,75
Медиана	4,9	5,3	
МКИ	1,3–18,8	1,4–15,8	
Досрочная отмена исследуемого препарата, n (%)	2186 (23,4)	1999 (21,5)	0,002
В связи с нежелательным явлением	690 (7,4)	556 (6,0)	< 0,001
В связи с отказом пациента от продолжения лечения	946 (10,1)	859 (9,2)	0,04
По другой причине	550 (5,9)	584 (6,3)	0,27
Соблюдение режима приема исследуемого препарата, n (%) ^c	7724 (82,8)	7697 (82,8)	0,89
Длительность приема исследуемого препарата, дни			0,11
Медиана	277	277	
МКИ	177–365	181–365	
Прием клопидогрела в стационаре до рандомизации, n (%)	4293 (46,0)	4282 (46,1)	0,91
Прием клопидогрела (как исследуемого препарата или открытым методом) в течение 24 ч до или после рандомизации, n (%)			0,65
Прием препарата без нагрузочной дозы или отсутствие информации о приеме нагрузочной дозы	4937 (52,9)	94 (1,0)	
300–375 мг	1921 (20,6)	5528 (59,5)	
600–675 мг	1282 (13,7)	1822 (19,6)	
Другая доза	697 (7,5)	1339 (14,4)	
Такая же доза, как до возникновения ОКС ^d	496 (5,3)	508 (5,5)	
Антитромботическая терапия в стационаре, n (%)			
Аспирин			
До рандомизации	8827 (94,6)	8755 (94,2)	0,31
После рандомизации	9092 (97,4)	9056 (97,5)	0,85
Нефракционированный гепарин	5304 (56,8)	5233 (56,3)	0,49
Низкомолекулярный гепарин	4813 (51,6)	4706 (50,7)	0,21
Фондапаринукс	251 (2,7)	246 (2,6)	0,89
Бивалирудин	188 (2,0)	183 (2,0)	0,83
Ингибитор IIb/IIIa гликопротеидных рецепторов	2468 (26,4)	2487 (26,8)	0,62
Другие препараты, применявшиеся в стационаре или после выписки, n (%)			
Органические нитраты	7181 (76,9)	7088 (76,3)	0,30
β-блокаторы	8339 (89,3)	8336 (89,7)	0,42
Ингибиторы АПФ	7090 (76,0)	6986 (75,2)	0,22
Блокаторы рецепторов ангиотензина-II	1143 (12,2)	1125 (12,1)	0,79
Гиполипидемические средства (статины)	8373 (89,7)	8289 (89,2)	0,27
Блокаторы кальциевых каналов	2769 (29,7)	2789 (30,0)	0,61
Ингибиторы протонной помпы	4233 (45,4)	4128 (44,4)	0,21

Таблица 2. Окончание

Показатель	Группа тикагрелора (n = 9333)	Группа клопидогрела (n = 9291)	p ^b
Инвазивные процедуры во время стационарного лечения, n (%)			
Планируемое инвазивное вмешательство	6732 (72,1)	6676 (71,9)	0,68
Коронарография	7599 (81,4)	7571 (81,5)	0,91
ЧКВ			
Во время стационарного лечения	5687 (60,9)	5676 (61,1)	0,83
В первые 24 ч после рандомизации	4560 (48,9)	4546 (48,9)	0,93
Кардиохирургическая операция	398 (4,3)	434 (4,7)	0,19
Инвазивные процедуры во время исследования, n (%)			
ЧКВ	5978 (64,1)	5999 (64,6)	0,46
Стентирование	5640 (60,4)	5649 (60,8)	0,61
Только голометаллические стенты	3921 (42,0)	3892 (41,9)	0,87
Один или несколько стентов с лекарственным покрытием	1719 (18,4)	1757 (18,9)	0,40
АКШ	931 (10,0)	968 (10,4)	0,32
Время от приема первой дозы исследуемого препарата до ЧКВ, ч			0,78
Пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST			
Медиана	0,25	0,25	
МКИ	0,05–0,75	0,05–0,72	
Пациенты с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST			
Медиана	3,93	3,65	
МКИ	0,48–46,9	0,45–50,8	

^a АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; МКИ — межквартильный интервал.

^b Значения p рассчитывали с помощью точного критерия Фишера.

^c Соблюдение режима приема исследуемого препарата оценивалось исследователем; считалось, что пациент следует назначенному режиму, если в интервале между визитами было принято более 80 % исследуемого препарата.

^d Пациентам, принимавшим клопидогрел до исследования, не назначали нагрузочную дозу этого препарата при включении в исследование.

причин, инфаркт миокарда, инсульт, тяжелая рецидивирующая ишемия миокарда, рецидивирующая ишемия миокарда, ТИА и другие варианты артериального тромбоза (14,6 по сравнению с 16,7 %; $p < 0,001$); только инфаркт миокарда (5,8 по сравнению с 6,9 %; $p = 0,005$); смерть от сосудистых причин (4,0 по сравнению с 5,1 %; $p = 0,001$). Отмечено также снижение частоты смерти от любой причины при приеме тикагрелора (4,5 по сравнению с 5,9 % при приеме клопидогрела; $p < 0,001$). Частота инсульта существенно не различалась в двух лечебных группах, хотя геморрагический инсульт чаще развивался на фоне приема тикагрелора, чем клопидогрела (23 [0,2 %] по сравнению с 13 [0,1 %]; номинальное $p = 0,10$). Относительно первой вторичной цели исследования в подгруппе пациентов, которым планировалось инвазивное вмешательство, частота достижения первичной конечной точки также оказалась ниже в группе лечения тикагрелором (8,9 по сравнению с 10,6 % в группе лечения клопидогрелом; $p = 0,003$). Среди пациентов, которым во время исследования

был имплантирован стент, подтвержденный тромбоз стента реже наблюдался в группе лечения тикагрелором (1,3 по сравнению с 1,9 %; $p = 0,009$).

Результаты для первичной конечной точки оставались сходными для 33 подгрупп пациентов с тремя исключениями (см. рис. 2 приложения). Благоприятный эффект тикагрелора ослабевал у лиц с массой тела ниже медианы для данного пола ($p = 0,04$ для этой взаимосвязи), у пациентов, не принимавших гиполипидемические средства ($p = 0,04$ для этой взаимосвязи), и у больных, включенных в исследование в Северной Америке ($p = 0,045$ для этой взаимосвязи).

КРОВОТЕЧЕНИЯ

Группы лечения тикагрелором и клопидогрелом не различались по частоте больших, согласно критериям исследования, кровотечений (11,6 и 11,2 % соответственно; $p = 0,43$) (рис. 2 и табл. 4). Не выявлено значимых различий в частоте больших кровотечений по критериям TIMI (Thrombolysis in Myocardial

Таблица 3. Основные конечные точки эффективности через 12 месяцев лечения^a

Показатель	Группа тикагрелора	Группа клопидогрела	ОР для группы тикагрелора (95% ДИ)	<i>p</i> ^b
Первичная конечная точка: смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт, число/общее число (%)	864/9333 (9,8)	1014/9291 (11,7)	0,84 (0,77–0,92)	< 0,001 ^c
Вторичные конечные точки, число/общее число (%)				
Смерть от любой причины, инфаркт миокарда или инсульт	901/9333 (10,2)	1065/9291 (12,3)	0,84 (0,77–0,92)	< 0,001 ^c
Смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, тяжелая рецидивирующая ишемия, рецидивирующая ишемия, ТИА или другой вариант артериального тромбоза	1290/9333 (14,6)	1456/9291 (16,7)	0,88 (0,81–0,95)	< 0,001 ^c
Инфаркт миокарда	504/9333 (5,8)	593/9291 (6,9)	0,84 (0,75–0,95)	0,005 ^c
Смерть от сосудистых причин	353/9333 (4,0)	442/9291 (5,1)	0,79 (0,69–0,91)	0,001 ^c
Инсульт	125/9333 (1,5)	106/9291 (1,3)	1,17 (0,91–1,52)	0,22
Ишемический	96/9333 (1,1)	91/9291 (1,1)		0,74
Геморрагический	23/9333 (0,2)	13/9291 (0,1)		0,10
Неопределенный	10/9333 (0,1)	2/9291 (0,02)		0,04
Другие события, число/общее число (%)				
Смерть от любой причины	399/9333 (4,5)	506/9291 (5,9)	0,78 (0,69–0,89)	< 0,001
Смерть не от сосудистых причин	46/9333 (0,5)	64/9291 (0,8)	0,71 (0,49–1,04)	0,08
Тяжелая рецидивирующая ишемия	302/9333 (3,5)	345/9291 (4,0)	0,87 (0,74–1,01)	0,08
Рецидивирующая ишемия	500/9333 (5,8)	536/9291 (6,2)	0,93 (0,82–1,05)	0,22
ТИА	18/9333 (0,2)	23/9291 (0,3)	0,78 (0,42–1,44)	0,42
Другой вариант артериального тромбоза	19/9333 (0,2)	31/9291 (0,4)	0,61 (0,34–1,08)	0,09
Смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт, число/общее число (%)				
Запланированное инвазивное лечение ^d	569/6732 (8,9)	668/6676 (10,6)	0,84 (0,75–0,94)	0,003 ^c
Частота событий с 1-го по 30-й день	443/9333 (4,8)	502/9291 (5,4)	0,88 (0,77–1,00)	0,045
Частота событий с 31-го по 360-й день ^e	413/8763 (5,3)	510/8688 (6,6)	0,80 (0,70–0,91)	< 0,001
Тромбоз стента, число пациентов, подвергнутых стентированию/общее число пациентов (%)				
Доказанный	71/5640 (1,3)	106/5649 (1,9)	0,67 (0,50–0,91)	0,009
Вероятный или доказанный	118/5640 (2,2)	158/5649 (2,9)	0,75 (0,59–0,95)	0,02
Возможный, вероятный или доказанный	155/5640 (2,9)	202/5649 (3,8)	0,77 (0,62–0,95)	0,01

^a Оценка в процентах методом Каплана—Мейера выполнялась по частоте событий к концу 12-месячного периода лечения. У 1 пациента мог регистрироваться более чем один тип конечной точки. К сосудистым причинам смерти относили и фатальное кровотечение, за исключением посттравматического фатального кровотечения.

^b Значения *p* рассчитывали с помощью регрессионного анализа Кокса.

^c Статистическая значимость различий была подтверждена при иерархическом тестировании вторичных комбинированных конечных точек эффективности.

^d Тип стратегии лечения (инвазивная или консервативная) определялся до рандомизации.

^e Исключая пациентов с любым событием первичной конечной точки в первые 30 дней лечения.

Infarction) (7,9 % на фоне приема тикагрелора и 7,7 % — клопидогрела; $p = 0,57$), а также фатальных и угрожающих жизни кровотечений (5,8 % в обеих группах; $p = 0,70$). Отсутствие значимых различий в частоте больших, по критериям исследования, кровотечений отмечено во всех подгруппах, за исключением подгруппы пациентов с разным индексом массы тела ($p = 0,05$ для этой взаимосвязи) (см. рис. 4 приложения). Терапевтические группы существенно не различались по частоте связанных с АКШ больших кровотечений и кровоте-

ний, требующих переливания эритроцитной массы. Однако в группе лечения тикагрелором чаще отмечались не связанные с АКШ большие кровотечения по принятым в исследовании критериям (4,5 по сравнению с 3,8 %; $p = 0,03$) и по критериям TIMI (2,8 по сравнению с 2,2 %; $p = 0,03$) (см. рис. 3 приложения). В группе лечения тикагрелором по сравнению с клопидогрелом зарегистрировано больше случаев внутрисерепных кровотечений (26 [0,3 %] по сравнению с 14 [0,2 %]; $p = 0,06$), включая фатальные (11 [0,1 %] по сравнению с 1 [0,01 %];

$p = 0,02$). В то же время у принимавших тикагрелор пациентов отмечено меньше случаев других видов фатальных кровотечений (9 [0,1 %] по сравнению с 21 [0,3 %] в группе клопидогрела; $p = 0,03$) (см. табл. 4).

ДРУГИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Одышка чаще регистрировалась в группе лечившихся тикагрелором, чем клопидогрелом (13,8 по сравнению с 7,8 % пациентов) (см. табл. 4). Одышка стала причиной отмены исследуемого препарата лишь у немногих пациентов (у 0,9 % пациентов из группы лечения тикагрелором и у 0,1 % пациентов из группы лечения клопидогрелом).

Мониторирование ЭКГ по Холтеру выполнялось в первую неделю в течение 6 дней (медиана) у 2866 человек и повторно через 30 дней у 1991 пациента. Паузы чаще регистрировались у получавших тикагрелор пациентов в первую неделю, но не на 30-й день лечения (см. табл. 4). Эти паузы редко сопровождалась клиническими симптомами; не отмечено значимых различий в двух лечебных группах по частоте обмороков и имплантации электрокардиостимулятора (см. табл. 4).

Тикагрелор отменялся чаще в связи с нежелательными явлениями, чем клопидогрел (7,4 по сравнению с 6 % пациентов; $p < 0,001$) (см. табл. 2). Уровень креатинина и мочевой кислоты немного чаще повышался на фоне приема тикагрелора, чем клопидогрела (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании PLATO показано, что у пациентов с ОКС при приеме тикагрелора значительно реже, чем при приеме клопидогрела, наступает смерть от сосудистых причин, развивается инфаркт миокарда и инсульт. Подобное преимущество тикагрелора перед клопидогрелом отмечалось в отношении таких отдельных компонентов комбинированной точки, как смерть от сосудистых причин и инфаркт миокарда, но не в отношении инсульта. Благоприятные эффекты тикагрелора достигались без значимого увеличения частоты больших кровотечений.

Преимущества тикагрелора перед клопидогрелом наблюдались у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. В предыдущих исследованиях показан положительный эффект клопидогрела в аналогичных клинических ситуациях.^{8,17-19} Благоприятный эффект наблюдался независимо от того, получали пациенты рекомендуемую в настоящее время более высокую нагрузочную дозу клопидогрела или нет, и независимо от вида пла-

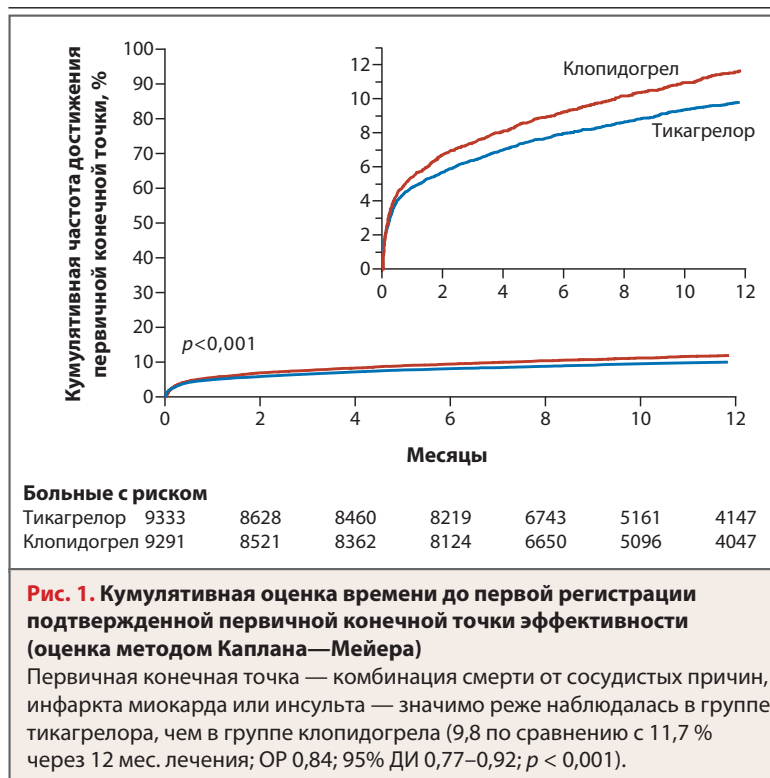


Рис. 1. Кумулятивная оценка времени до первой регистрации подтвержденной первичной конечной точки эффективности (оценка методом Каплана—Мейера)

Первичная конечная точка — комбинация смерти от сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта — значимо реже наблюдалась в группе тикагрелора, чем в группе клопидогрела (9,8 по сравнению с 11,7 % через 12 мес. лечения; ОР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,92; $p < 0,001$).

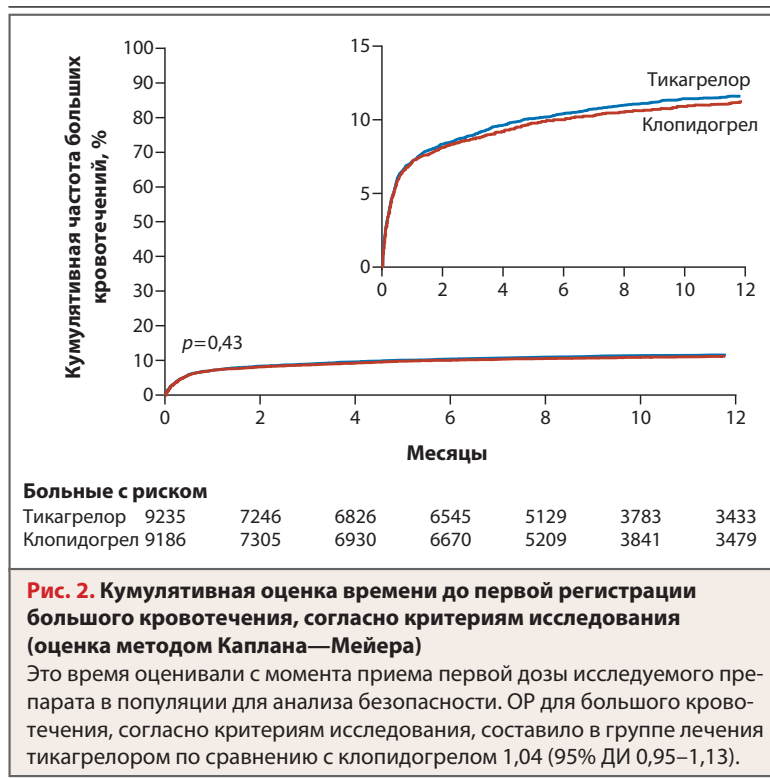


Рис. 2. Кумулятивная оценка времени до первой регистрации большого кровотечения, согласно критериям исследования (оценка методом Каплана—Мейера)

Это время оценивали с момента приема первой дозы исследуемого препарата в популяции для анализа безопасности. ОР для большого кровотечения, согласно критериям исследования, составило в группе лечения тикагрелором по сравнению с клопидогрелом 1,04 (95% ДИ 0,95–1,13).

нируемой стратегии лечения: инвазивной или нет.²⁰⁻²⁵ Терапевтический эффект отмечался как в ранние (в первые 30 дней), так и поздние сроки (с 31-го по 360-й день терапии). Ранее был продемонстрирован благоприятный эффект клопидогрела при такой же продолжительности лечения.²⁶ Таким образом, тикагрелор рас-

ширяет возможности терапии ОКС, открывшиеся после появления клопидогрела.

Значительное снижение риска коронарного тромбоза (т. е. инфаркта миокарда и тромбоза стентов) за счет более интенсивного ингибирования P2Y12-рецепторов тикагрелором со-

ответствует подобным эффектам прасугрела.¹⁰ Как указано выше, благоприятные эффекты тикагрелора не зависели от запланированной стратегии лечения: инвазивной или консервативной; этот вопрос не изучался при лечении другими ингибиторами P2Y12-рецепторов. Те-

Таблица 4. Безопасность исследуемых препаратов^a

Показатель	Группа тикагрелора	Группа клопидогрела	ОР для группы тикагрелора (95% ДИ) ^b	p
Первичные конечные точки безопасности, число/общее число (%)				
Большие кровотечения, согласно критериям исследования	961/9235 (11,6)	929/9186 (11,2)	1,04 (0,95–1,13)	0,43
Большие кровотечения, согласно критериям TIMI ^c	657/9235 (7,9)	638/9186 (7,7)	1,03 (0,93–1,15)	0,57
Кровотечения, требующие переливания эритроцитной массы	818/9235 (8,9)	809/9186 (8,9)	1,00 (0,91–1,11)	0,96
Угрожающие жизни и фатальные кровотечения, согласно критериям исследования	491/9235 (5,8)	480/9186 (5,8)	1,03 (0,90–1,16)	0,70
Фатальные кровотечения	20/9235 (0,3)	23/9186 (0,3)	0,87 (0,48–1,59)	0,66
Фатальные кровотечения, за исключением внутримозговых	9/9235 (0,1)	21/9186 (0,3)		0,03
Внутримозговые кровотечения	26/9235 (0,3)	14/9186 (0,2)	1,87 (0,98–3,58)	0,06
Фатальные	11/9235 (0,1)	1/9186 (0,01)		0,02
Нефатальные	15/9235 (0,2)	13/9186 (0,2)		0,69
Вторичные конечные точки безопасности, число/общее число (%)				
Не связанные с АКШ большие кровотечения, согласно критериям исследования	362/9235 (4,5)	306/9186 (3,8)	1,19 (1,02–1,38)	0,03
Не связанные с АКШ большие кровотечения, согласно критериям TIMI	221/9235 (2,8)	177/9186 (2,2)	1,25 (1,03, 1,53)	0,03
Связанные с АКШ большие кровотечения, согласно критериям исследования	619/9235 (7,4)	654/9186 (7,9)	0,95 (0,85–1,06)	0,32
Связанные с АКШ большие кровотечения, согласно критериям TIMI	446/9235 (5,3)	476/9186 (5,8)	0,94 (0,82–1,07)	0,32
Большие или малые кровотечения, согласно критериям исследования	1339/9235 (16,1)	1215/9186 (14,6)	1,11 (1,03–1,20)	0,008
Большие или малые кровотечения, согласно критериям TIMI ^c	946/9235 (11,4)	906/9186 (10,9)	1,05 (0,96–1,15)	0,33
Одышка, число/общее число случаев (%)				
Любая	1270/9235 (13,8)	721/9186 (7,8)	1,84 (1,68–2,02)	< 0,001
Требующая отмены исследуемого препарата	79/9235 (0,9)	13/9186 (0,1)	6,12 (3,41–11,01)	< 0,001
Брадикардия, число/общее число (%)				
Имплантация электрокардиостимулятора	82/9235 (0,9)	79/9186 (0,9)		0,87
Обморок	100/9235 (1,1)	76/9186 (0,8)		0,08
Брадикардия	409/9235 (4,4)	372/9186 (4,0)		0,21
Атриовентрикулярная блокада	67/9235 (0,7)	66/9186 (0,7)		1,00
Мониторирование ЭКГ по Холтеру, число/общее число (%)				
На первой неделе				
Паузы ≥ 3 с	84/1451 (5,8)	51/1415 (3,6)		0,01
Паузы ≥ 5 с	29/1451 (2,0)	17/1415 (1,2)		0,10
Через 30 дней				
Паузы ≥ 3 с	21/985 (2,1)	17/1006 (1,7)		0,52
Паузы ≥ 5 с	8/985 (0,8)	6/1006 (0,6)		0,60
Опухоль, выявленная во время исследования, число/общее число пациентов (%)				
Любая	132/9235 (1,4)	155/9186 (1,7)		0,17
Злокачественная	115/9235 (1,2)	121/9186 (1,3)		0,69
Доброкачественная	18/9235 (0,2)	35/9186 (0,4)		0,02

Таблица 4. Окончание

Показатель	Группа тикагрелора	Группа клопидогрела	ОР для группы тикагрелора (95% ДИ) ^b	p
Увеличение уровня мочевого кислоты в сыворотке по сравнению с исходным, %				
Через 1 мес. лечения	14 ± 46	7 ± 44		< 0,001
Через 12 мес. лечения	15 ± 52	7 ± 31		< 0,001
Через 1 мес. после окончания лечения	7 ± 43	8 ± 48		0,56
Увеличение уровня креатинина в сыворотке по сравнению с исходным, %				
Через 1 мес. лечения	10 ± 22	8 ± 21		< 0,001
Через 12 мес. лечения	11 ± 22	9 ± 22		< 0,001
Через 1 мес. после окончания лечения	10 ± 22	10 ± 22		0,59

^a Средние значения ± стандартное отклонение. Представлены события, зарегистрированные в первые 7 дней после отмены исследуемого препарата у пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Оценка в процентах первичных и вторичных конечных точек безопасности методом Каплана—Мейера выполнялась по частоте событий к концу 12-месячного периода лечения. У 1 пациента мог регистрироваться более чем один тип конечной точки.

^b Отношение рисков (ОР) показано для всех показателей безопасности, кроме кровотечений, требующих переливания эритроцитной массы, для которых представлено отношение шансов. Значения p рассчитаны с помощью точного критерия Фишера.

^c Большие и малые кровотечения по критериям TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) анализировали с помощью статистической программы в соответствии с predetermined критериями;¹⁰ эти события не были валидированы.

рапия тикагрелором в течение 1 года сопровождалась также снижением абсолютного риска общей смертности на 1,4 % и относительного — на 22 %. Это благоприятное влияние на выживаемость вследствие более интенсивного ингибирования тромбоцитов тикагрелором соответствует уменьшению летальности у пациентов с ОКС на фоне лечения аспирином^{27,28} и пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на фоне лечения клопидогрелом.²² В то же время в других исследованиях у пациентов с ОКС не отмечено значимого уменьшения летальности при использовании клопидогрела,⁸ прасугрела¹⁰ и ингибиторов П2Y12 гликопротеидных рецепторов.²⁹ Улучшение выживаемости при приеме тикагрелора может быть обусловлено снижением риска тромботических событий без увеличения риска больших кровотечений, который отмечался при использовании других видов антитромботической терапии у больных ОКС.³⁰⁻³²

Поскольку ингибирование P2Y12-рецепторов тикагрелором обратимо, его антиагрегантный эффект исчезает быстрее, чем у тиенопиридинов, которые необратимо ингибируют эти рецепторы. Следовательно, можно предполагать меньший риск связанных с инвазивными процедурами кровотечений. Хотя частота больших кровотечений на фоне приема тикагрелора была не ниже, чем на фоне приема клопидогрела, важно, что более интенсивное ингибирование функции тромбоцитов тикагрелором не сопровождалось увеличением частоты любых больших кровотечений. В отличие от прасугрела,¹⁰ который также вы-

зывал более выраженное, чем клопидогрел, но необратимое ингибирование тромбоцитов, тикагрелор не повышал риск связанных с АКШ кровотечений. Прием тикагрелора, как и прасугрела,¹⁰ сопровождался более частым, чем прием клопидогрела, развитием не связанных с процедурами (т. е. спонтанных) кровотечений, включая желудочно-кишечное кровотечение и внутричерепное кровоизлияние. Хотя редкие эпизоды внутричерепных кровоизлияний часто были фатальными, в связи с меньшей частотой других фатальных кровотечений, смерти от сосудистых причин и смерти от любых иных причин при лечении тикагрелором общая летальность была ниже на фоне терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом.

Одышка чаще развивалась при лечении тикагрелором, чем клопидогрелом.¹³ Продолжительность большинства эпизодов одышки была менее 1 нед. Одышка стала причиной отмены тикагрелора у 0,9 % пациентов. При мониторинге ЭКГ по Холтеру в первую неделю паузы чаще регистрировались на фоне приема тикагрелора, чем клопидогрела,¹³ но к 30-му дню лечения такие эпизоды отмечались нечасто и редко сопровождалась клиническими симптомами. Значимых различий в частоте клинических проявлений брадиаритмии между двумя группами лечения не выявлено.

Преимущество тикагрелора перед клопидогрелом в отношении первичной конечной точки, а также одинаковая частота больших кровотечений наблюдались в 62 из 66 подгрупп; в остальных 4 подгруппах различия оказались значимыми (p < 0,05 для гетерогенности). Эти

различия могут быть расценены как случайные, учитывая большое число проведенных анализов. Разница результатов, полученных у пациентов в Северной Америке и других регионах, поднимает вопрос о географических различиях популяций пациентов или неодинаковых подходах в клинической практике, способных повлиять на эффекты рандомизированной терапии, однако убедительного объяснения этому пока не найдено.

Таким образом, у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента *ST* терапия тикагрелором по сравнению с клопидогрелом значительно снижает частоту комбинированной точки смерти от сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта без увеличения общей частоты больших кровотечений, но с повышением частоты не связанных с процедурами кровотечений.

Спонсор — AstraZeneca.

Д-р Wallentin получал плату за консультирование от Regado Biosciences и Athera Biotechnologies, гонорары за лекции от Boehringer Ingelheim, AstraZeneca и Eli Lilly, а также гранты от AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline и Schering-Plough; д-р Becker получал плату за консультирование от Regado Biosciences, AstraZeneca, Eli Lilly и Bristol-Myers Squibb, а также гранты от Momenta Pharmaceuticals, the Medicines Company и Bristol-Myers Squibb; д-р Budaж получал плату за консультирование от Sanofi-Aventis и Eli Lilly, а также гонорары за лекции от Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca и GlaxoSmithKline; д-р Cannon владеет долевой собственностью

в Automedics Medical Systems и получает гранты от Accumetrics, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, Merck, Intekrin Therapeutics, Schering-Plough, Novartis и Takeda; д-ра Emanuelsson и Horrow работают и владеют долевой собственностью в AstraZeneca; д-р Horrow получал гонорары за лекции от Pharmaceutical Education and Research Institute; д-р Husted получал плату за консультирование от AstraZeneca, Sanofi-Aventis и Eli Lilly и гонорары за лекции от AstraZeneca, Sanofi-Aventis и Bristol-Myers Squibb; д-р Katus получал гонорары за лекции и консультирование AstraZeneca; д-р Mahaffey получал плату за консультирование от AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson and Johnson, Eli Lilly, Pfizer и Schering-Plough, гонорары за лекции от Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly и Sanofi-Aventis, а также гранты от AstraZeneca, Portola Pharmaceuticals, Schering-Plough, the Medicines Company, Johnson and Johnson, Eli Lilly и Bayer; д-р Scirica получал плату за консультации от AstraZeneca, Cogentus Pharmaceuticals и Novartis, гонорары за лекции от Eli Lilly, Daiichi Sankyo и Sanofi-Aventis, а также гранты от AstraZeneca, Daiichi Sankyo и Novartis; д-р Steg получал плату за консультации от AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Endotis Pharma, GlaxoSmithKline, Medtronic, Merck Sharp and Dohme, Nycomed, Servier, the Medicines Company, Daiichi Sankyo и Sanofi-Aventis, гонорары за лекции от the Medicines Company, Servier, Menarini, Pierre Fabre, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Medtronic, Nycomed и Sanofi-Aventis, а также гранты от Sanofi-Aventis и владеет долевой собственностью в Aterovax; д-р Storey получал плату за консультации от AstraZeneca, Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Teva и Schering-Plough, гонорары за лекции от Eli Lilly, Daiichi Sankyo и AstraZeneca, а также гранты от AstraZeneca, Eli Lilly, Daiichi Sankyo и Schering-Plough; д-р Harrington получал плату за консультации от Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, Portola Pharmaceuticals, Schering-Plough и AstraZeneca, гонорары за лекции от Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis и Eli Lilly, а также гранты от Millennium Pharmaceuticals, Schering-Plough, the Medicines Company, Portola Pharmaceuticals, AstraZeneca и Bristol-Myers Squibb. О других конфликтах интересов, относящихся к данной статье, не сообщается.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Ниже перечислены члены избранных комитетов PLATO (главные исследователи в медицинских центрах, а также члены других комитетов указаны в дополнительном приложении). **Исполнительный комитет**, Швеция: L. Wallentin (сопредседатель), S. James, I. Ekman; Н. Emanuelsson, A. Freij, M. Thorsen; США: R.A. Harrington (сопредседатель), R. Becker, C. Cannon, J. Horrow; Дания: S. Husted; Германия: H. Katus; Великобритания: A. Skene (статистик), R.F. Storey; Франция: P.G. Steg. **Руководящий комитет**, Италия: D. Ardissino; Австралия: P. Aylward; Филиппины: N. Babilonia; Франция: J.-P. Bassand; Польша: A. Budaж; Грузия: Z. Chapichadze; Бельгия: M.J. Claeys; Южная Африка: P. Commerford; Нидерланды: J.H. Cornel, F. Verheugt; Республика Словакия: T. Duris; Китай: R. Gao; Мексика: G.C. Armando; Германия: E. Giannitsis; США: P. Gurbel, R. Harrington, N. Kleiman, M. Sabatine, D. Weaver; Испания: M. Heras; Дания: S. Husted; Швеция: S. James; Венгрия: M. Keltai; Норвегия: F. Kontny; Греция: D. Kremastinos; Финляндия: R. Lassila; Израиль: B.S. Lewis; Испания: J.L. Sendon; Гонконг: C. Man Yu; Австрия: G. Maurer; Швейцария: B. Meier; Португалия: J. Morais; Бразилия: J. Nicolau; Украина: A. Nikolaevich Parkhomenko; Турция: A. Oto; Индия: P. Pais; Аргентина: E. Paolasso; Болгария: D. Raev; Малайзия: D.S. Robaayah Zambahari; Россия: M. Ruda; Индонезия: A. Santoso; Южная Корея: K.-B. Seung; Сингапур: L. Soo Teik; Республика Чехия: J. Spinar; Таиланд: P. Sritara; Великобритания: R. Storey; Канада: P. Theroux; Румыния: M. Vintila; Тайвань: D.W. Wu. **Комитет по мониторингу данных**, США: J.L. Anderson (председатель), D. DeMets (статистик); Нидерланды: M. Simoons; Великобритания: R. Wilcox; Бельгия: F. Van de Werf.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116(7):e148-e304. [Erratum, *Circulation* 2008;117(9):e180.]
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636. [Erratum, *Circulation* 2005;111:2013.]
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in pa-

- patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
5. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73.
 6. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂-receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:21-30.
 7. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-8.
 8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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. [Errata, *N Engl J Med* 2001;345:1506, 1716.]
 9. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009;30:426-35.
 10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
 11. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852-6.
 12. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. 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.
 13. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844-51. [Erratum, *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2196.]
 14. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009;157:599-605.
 15. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-53.
 16. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.
 17. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
 18. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
 19. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
 20. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
 21. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
 22. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:5-10.
 23. Collet JP, Silvain J, Landivier A, et al. Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg maintenance dose: the Reload with Clopidogrel Before Coronary Angioplasty in Subjects Treated Long Term with Dual Antiplatelet Therapy (RELOAD) study. *Circulation* 2008;118:1225-33.
 24. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;100:1199-206.
 25. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.
 26. 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.
 27. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
 28. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. [Erratum, *BMJ* 2002;324:141.]
 29. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98. [Erratum, *Lancet* 2002;359:2120.]
 30. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux, on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-30.
 31. *Idem*. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
 32. Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

«The New England Journal of Medicine» (ISSN 0028-4793) публикуется еженедельно на английском языке. Редакция находится по адресу: 10 Shattuck Street, Boston, MA 02115-6094 USA; факс: (617) 734-4457. Руководство и отдел подписки находятся по адресу: 860 Winter Street, Waltham, MA 02451-1412 USA; факс: (781) 893-0413; тел.: (781) 893-3800 x5515; веб-сайт: www.nejm.org. Желаящие подписаться на журнал за пределами США могут обращаться в европейский отдел распространения журналов European Magazine Distribution (EMD); факс: (49) 30 3132032 (Берлин, Германия).

Авторские права на материалы, публикуемые в NEJM, принадлежат Massachusetts Medical Society. Никакая часть данного репринта не может быть воспроизведена или передана третьим лицам в любой форме или с использованием любых средств без письменного разрешения Издателя. Для получения разрешения обращайтесь в лицензионный отдел: Permissions & Licensing Department, 860 Winter Street, Waltham, MA 02451 USA, или высылайте запросы по факсу: (781) 434-7633. За разрешением на использование больших объемов материалов обращайтесь по факсу: (781) 893-8103.

Редакция журнала NEJM не несет ответственности за утверждения, сделанные авторами публикуемых материалов. В журнале NEJM представлены точки зрения авторов статей, но не Massachusetts Medical Society, если только не указано обратное. Журнал NEJM не является исчерпывающим источником информации по обсуждаемым вопросам. Читателям рекомендуется обратиться на веб-сайт журнала NEJM (www.nejm.org) и к другим источникам медицинской информации для получения полных сведений по интересующим вопросам. Репринты статей, опубликованных в журнале, распространяются в качестве образовательных материалов. Распространение репринтов не имеет целью рекламу каких-либо организаций, или производимых ими продуктов, или оказываемых ими услуг.

Переведено и напечатано издательством практическая медицина по заказу ООО «Контент Эд Нет»
и при поддержке ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» с официального разрешения правообладателя.