doi: 10.17116/dokkardio201514-9

Эффективность длительного применения тикагрелора у больных, ранее перенесших инфаркт миокарда: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 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)

Источник: *Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al.* Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med 2015 Mar 14. [Epub ahead of print]

У больных, которые перенесли инфаркт миокарда более года назад, прием тикагрелора приводит к статистически значимому снижению риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, развития инфаркта миокарда или инсульта, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений.

АСК — ацетилсалициловая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction

Предпосылки к проведению исследования

В целом во всех странах мира инфаркт миокарда (ИМ) остается важной проблемой [1]. Так, ИМ в анамнезе имеется примерно у 8 млн жителей США [2]. У больных, перенесших ИМ, повышен риск развития осложнений, связанных с ишемией [3—5]; это стало основанием для предположения о том, что в данной группе больных возможно получить наибольшие преимущества при использовании тактики интенсивных режимов вторичной профилактики.

Известно, что ключевым компонентом механизма развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ишемической природы становится повышенная агрегация тромбоцитов [6]. Получены данные, подтверждающие эффективность приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) для снижения риска развития осложнений, связанных с ишемией, как у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), так и с целью вторичной профилактики у больных, перенесших ИМ [7]. Кроме того, добавление антагонистов тромбоцитарных рецепторов $P2Y_{12}$ у таких больных в течение первого года после развития ОКС приводило к дополнительному снижению риска возникновения осложнений, связанных с ишемией [8—11]. В то же время роль длительного применения антагонистов рецепторов $P2Y_{12}$ с целью вторичной профилактики после перенесенного ИМ оставалась неустановленной. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, принятыми в США и Европе, считается обоснованным прием антагонистов рецепторов $P2Y_{12}$ в течение 1 года после ИМ [12—15].

Тикагрелор представляет собой мощный обратимый прямой антагонист рецепторов $P2Y_{12}$ [16]. По сравнению с добавлением АСК по 75 мг 1 раз в сутки добавление тикагрелора по 90 мг 2 раза в сутки к аспирину в течение 1 года после развития ОКС приводило к снижению частоты возникновения тяжелых осложнений ССЗ, включая смерть от осложнений ССЗ, [11]. На основании таких данных было разработано исследование PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin — Thrombolysis in Myocardial Infarction 54).

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что длительная терапия тикагрелором в дополнение к применению низкой дозы АСК приведет к снижению риска развития тяжелых осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) и ранее перенесенным ИМ. Кроме того, в ходе выполнения исследования предполагалось сравнить эффективность применения двух доз тикагрелора: по 90 мг 2 раза в сутки (применение этой дозы изучалось ранее у больных с ОКС [11]), а также по 60 мг 2 раза в сутки (эта доза была выбрана для обеспечения несколько менее выраженного, но все равно устойчивого подавления функции тромбоцитов).

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; медиана продолжительности наблюдения 33 мес (межквартильный диапазон от 28 до 37 мес); общий объем наблюдения 56 004 человеко-лет.

Больные

В исследование включали больных не моложе 50 лет, у которых в анамнезе имелось указание на перенесенный 1—3 года назад спонтанный ИМ, при наличии хотя бы од-

ного из таких дополнительных факторов риска, как возраст 65 лет или старше; наличие сахарного диабета, при котором требовалась терапия; ранее перенесенный второй спонтанный ИМ; поражение многих коронарных артерий или наличие хронической дисфункции почек, которую диагностировали, если рассчитанный клиренс креатинина составлял менее 60 мл/мин. Критерии исключения: предполагаемое в ходе выполнения исследования применение антагонистов рецепторов $P2Y_{12}$, дипиридамола, цилостазола или антикоагулянтной терапии; кровотечение или наличие в анамнезе перенесенного инсульта или внутричерепного кровоизлияния; опухоль центральной нервной системы или патологические изменения внутричерепных сосудов; перенесенное в течение предшествующих 6 мес желудочно-кишечное кровотечение и выполненная в течение предшествующих 30 дней хирургическая операция с большим объемом вмешательства. Подробно исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в **таблице**.

Вмешательство

Больных рандомизированно в соотношении 1:1:1 в каждом исследовательском центре распределяли в группу приема тикагрелора по 90 мг 2 раза в сутки (группа тикагрелора 90 мг), группу приема тикагрелора по 60 мг 2 раза в сутки (группа тикагрелора 60 мг) и группу плацебо. Рандомизированное распределение больных в группы лечения выполнялось с применением двойного слепого метода и централизованной компьютеризированной рандомизационной системы с доступом в нее с помощью телефона или через Интернет. Модифицированный протокол использования исследуемых препаратов (с применением слепого метода или двойного слепого двойного плацебо-контролируемого протокола для приема тикагрелора или клопидогрела) допускался, если у больных имелись определенные показания к назначению антагониста рецепторов $P2Y_{12}$. Больным, у которых планировали выполнение больших плановых хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце, рекомендовали прекращать прием исследуемых препаратов за 5 дней до выполнения вмешательства и возобновлять, как только, по мнению врача, это становилось возможно. Все больные принимали АСК по 75—150 мг/сут.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель эффективности: комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта. Дополнительные показатели: смертность от осложнений ССЗ и общая смертность. Заранее определенные показатели эффективности, оцениваемые в ходе выполнения поискового анализа: комбинированный показатель смертности от осложнений ИБС, частоты развития ИМ или инсульта; отдельные компоненты такого комбинированного показателя; дополнительные показатели частоты выполнения экстренной реваскуляризации, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и преходящего нарушения мозгового кровообращения.

Основной показатель безопасности: частота развития тяжелого кровотечения по классификации TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Другие показатели безопасности включали частоту развития внутричерепного кровоизлияния и смертельного кровотечения.

Все неблагоприятные клинические исходы, включенные в показатели эффективности, а также все случаи кровотечения рассматривались членами центрального комитета по подтверждению клинических исходов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы вмешательства.

Методы статистического анализа

Было рассчитано, что при достижении в целом 1360 неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, статистическая мощность исследования для установления СОР на 20% при использовании тикагрелора по 90 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо статистическая мощность исследования будет достигать примерно 90%, а для установления СОР на 19% при использовании тикагрелора по 60 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо — около 83%. Анализ основного показателя проводили исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение; причем в ходе такого анализа оценивали эффективность применения каждой дозы тикагрелора по сравнению с плацебо и учитывали продолжительность периода между рандомизацией и развитием первого любого неблагоприятного исхода, включенного в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта.

Анализ дополнительных показателей выполняли с использованием иерархического подхода, при котором вначале оценивали смертность от осложнений ССЗ, затем общую смертность, а также дополнительные показатели, указанные ранее с помощью поискового анализа. Кроме того, выполняли заранее определенный поисковый анализ для сравнения эффектов применения двух доз тикагрелора в целом по сравнению с плацебо.

В анализ безопасности включали данные обо всех рандомизированных больных, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата. В ходе выполнения такого анализа учитывали все неблагоприятные исходы, развившиеся в течение 7 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

С целью учета общей ошибки I типа уровень альфа оценивали раздельно для сравнения эффектов приема каждой из доз тикагрелора по сравнению с плацебо (с использованием коэффициента корреляции 0,5 между статистическими критериями), а для учета результатов промежуточного анализа эффективности, который выполнялся членами независимого комитета по наблюдению за данными и безопасностью, применяли метод Хайбиттла—Пето, что позволило установить уровень статистической значимости 0,026, указывавший на статистическую значимость окончательного анализа. Вероятность развития неблагоприятных исходов рассчитывали с помощью метода Каплана—Мейера по кумулятивной частоте развития таких исходов в течение 36 мес. Отношения рисков и 95% ДИ рассчитывали с помощью пропорциональной модели Кокса, а все представленные значения p были двусторонними.

Результаты

В целом в период с октября 2010 г. по май 2013 г. в исследование были включены 21 162 больных. Медиана продолжительности периода между развитием ИМ, который был критерием включения, достигала 1,7 года (межквартильный диапазон от 1,2 до 2,3 года). Причем у 53,6% больных такой ИМ сопровождался подъемом сегмента ST.

В целом у 83% больных в анамнезе было указание на выполненное чрескожное вмешательство на коронарных артериях, а у 59,4% отмечалось поражение многих коронарных артерий. Почти все больные (99,9%) принимали АСК, который в 97,3% случаев назначался в дозе от 75 до 100 мг.

В целом 20 942 (99%) больных приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Доля больных, которые стойко прекратили прием исследуемого препарата в ходе выполнения исследования, в группе тикагрелора 90 мг, группе тикагрелора 60 мг и группе плацебо достигала 32, 28,7 и 21,4% соответственно ($p<0,001$ для различий между применением каждой дозы тикагрелора и плацебо). Причиной досрочного прекращения приема исследуемого препарата в обеих группах тикагрелора в большинстве случаев было развитие побочных эффектов. Медиана продолжительности наблюдения достигала 33 мес (межквартильный диапазон от 28 до 37 мес), а общий объем наблюдения — 56 004 человеко-года. В ходе выполнения исследования частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, оценивалась в течение 99,2% общего объема наблюдения, оцениваемого в человеко-годах.

Применение обеих доз тикагрелора по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта. По данным анализа, выполненного с помощью метода Каплана—Мейера, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в группе тикагрелора 90 мг, группе тикагрелора 60 мг и группе плацебо достигала 7,85, 7,77 и 9,04% соответственно (отношение риска для сравнения группы тикагрелора 90 мг с группой плацебо составляло 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; $p=0,008$, а для сравнения группы тикагрелора 60 мг и группы плацебо — 0,84 при 95% ДИ от 0,74 до 0,95; $p=0,004$). Кроме того, прием тикагрелора по сравнению с плацебо сопровождался лишь тенденцией к снижению смертности от осложнений ССЗ. Таким образом, в соответствии с заранее определенным иерархическим подходом к оценке частоты развития неблагоприятных исходов, анализ частоты развития всех других показателей эффективности считался поисковым.

В ходе выполнения поискового анализа были установлены статистически значимое снижение частоты развития ИМ в группе тикагрелора 90 мг по сравнению с таковой в группе плацебо, а также статистически значимое снижение частоты развития инсульта в группе тикагрелора 60 мг по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо. Применение каждой из доз тикагрелора приводило к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от ИБС, частоты развития ИМ или инсульта. Общая смертность статистически значимо не различалась между каждой из групп тикагрелора и группой плацебо. Не было выявлено и статистически значимых различий между группами по частоте выполнения неотложной реваскуляризации, а также госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и преходящего нарушения мозгового кровообращения. Следует отметить, что каждый из таких неблагоприятных исходов развивался менее чем у 1,2% больных. Было рассчитано, что на каждые 10 000 больных, которые начали лечение (т.е. больные, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение), использование тикагрелора в течение 1 года по 90 мг 2 раза в сутки и тикагрелора по 60 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо приведет к предотвращению соответственно 40 и 42 неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель.

Не было отмечено явной гетерогенности эффектов приема тикагрелора в каждой из доз по влиянию на частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, ни в одной из больших подгрупп больных с определенными характеристиками. Такие характеристики включали пол; возраст; расовую принадлежность; массу тела; тип ИМ, который был критерием включения в исследование; продолжительность периода между развитием такого ИМ и рандомизацией; наличие в анамнезе указаний на выполненное чрескожное вмешательство на коронарных артериях; наличие или отсутствие сахарного диабета, поражения многих коронарных артерий, хронической болезни почек; дозу принимаемого АСК, а также географический регион.

Частота развития такого исхода, как тяжелое кровотечение по классификации TIMI, который был включен в основной показатель безопасности, в обеих группах тикагрелора была выше, чем в группе плацебо. Результаты анализа, выполненного с помощью метода Каплана—Мейера, в группе тикагрелора 90 мг, группе тикагрелора 60 мг и группе плацебо в течение 3 лет наблюдения достигала 2,6, 2,3 и 1,06% соответственно (отношение риска для сравнения группы тикагрелора 90 мг с группой плацебо составляло 2,69 при 95% ДИ от 1,96 до 3,70; $p<0,001$, а для сравнения группы тикагрелора 60 мг и группы плацебо — 2,32 при 95% ДИ от 1,68 до 3,21; $p<0,001$) в отсутствие явной гетерогенности в больших подгруппах больных с разными характеристиками.

Частота развития слабовыраженных кровотечений по классификации TIMI, а также кровотечений, при которых требовалось переливание крови, и кровотечений, приводящих к стойкому прекращению приема исследуемого препарата, также была статистически значимо выше в группах тикагрелора по сравнению с группой плацебо. Однако частота развития смертельных кровотечений или несмертельных внутричерепных кровоизлияний статистически значимо не различалась между каждой из групп тикагрелора и группой плацебо. Было рассчитано, что на каждые 10 000 больных, которые начали лечение (т.е. больные, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение), в течение 1 года использование тикагрелора по 90 мг 2 раза в сутки и тикагрелора по 60 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо приведет к развитию соответственно 41 и 31 тяжелому кровотечению по классификации TIMI.

Одышка развивалась статистически значимо чаще при использовании обеих исследуемых доз тикагрелора по сравнению с плацебо: в течение 3 лет после рандомизации частота развития одышки в группе тикагрелора 90 мг, группе тикагрелора 60 мг и группе плацебо достигала 18,93, 15,84 и 6,38% соответственно ($p<0,01$ для сравнения эффектов каждой дозы тикагрелора с плацебо). В большинстве случаев развившаяся при использовании тикагрелора одышка была слабовыраженной или умеренной (в 58,1 и 36,9% случаев развития такой одышки соответственно). Частота развития одышки, которая становилась причиной стойкого прекращения приема исследуемого препарата, в группе тикагрелора 90 мг, группе тикагрелора

60 мг и группе плацебо достигала 6,5, 4,55 и 0,79% соответственно (p<0,001 для сравнения эффектов каждой дозы тикагрелора с плацебо). Не было отмечено существенных различий между каждой из групп тикагрелора и по частоте ухудшения функции почек или развития брадиаритмий, но частота развития подагры была выше при приеме тикагрелора по сравнению с плацебо.

Выводы

У больных, которые перенесли ИМ более года назад, прием тикагрелора приводит к статистически значимому снижению риска смерти от осложнений ССЗ, развития ИМ или инсульта, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений.

Комментарий

У больных, которые перенесли ИМ, в течение длительного периода сохраняется повышенный риск развития осложнений, связанных с ишемией [3—5]. В ходе выполнения исследования PEGASUS-TIMI 54 добавление антагониста тромбоцитарных рецепторов $P2Y_{12}$ к низкой дозе АСК приводило к статистически значимому снижению риска смерти от осложнений ССЗ, развития ИМ или инсульта у больных, которые за 1—3 года до включения в исследование перенесли ИМ. Преимущества применения тикагрелора по сравнению с плацебо были устойчивыми в больших подгруппах больных с определенными характеристиками, а также у больных, которые были включены в исследования в разных географических регионах. Причем выраженность таких преимуществ продолжала увеличиваться в ходе выполнения исследования, медиана продолжительности наблюдения в котором достигала 33 мес.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями применение антагонистов рецепторов $P2Y_{12}$ считается обоснованным в течение 1 года после ИМ [12—15]. Результаты вторичного анализа исходов в определенные сроки после вмешательства, которые были выполнены ранее с использованием данных, полученных в других РКИ, позволяли предположить эффективность более длительного применения интенсивных режимов терапии антиагрегантами [11, 17—20]. Однако в ходе выполнения исследования, специально выполненного для оценки эффективности длительной терапии клопидогрелом в дополнение к базовой терапии АСК у широкого круга больных с заболеванием, обусловленным атеросклерозом, или высоким риском его развития, не удалось установить статистически значимые преимущества такой тактики [21]. Результаты анализа, выполненного специально в подгруппе больных, которые ранее перенесли ИМ, позволяли предположить, что длительный прием клопидогрела в сочетании с АСК приводит к снижению риска развития осложнений, обусловленных ишемией [22], но такой анализ был вторичным. В ходе выполнения исследования PEGASUS-TIMI 54 проспективно были получены данные, подтверждающие гипотезу о том, что длительное интенсивное подавление активности тромбоцитов с помощью тикагрелора приведет к снижению риска развития осложнений, обусловленных ишемией, у больных, которые ранее перенесли ИМ.

Недавно ответ на сходный вопрос был получен в исследовании DAPT (Dual Antiplatelet Therapy), результаты которого свидетельствовали о снижении риска развития несмертельных осложнений, связанных с ишемией, при продолжении приема антагониста рецептора $P2Y_{12}$ в дополнение к базовой терапии АСК в течение более 12 мес после коронарного стентирования [23]. Следует отметить два отличия в протоколах этих двух исследований: 1) в исследовании DAPT сравнивали эффекты продолжения и прекращения приема антагониста рецепторов $P2Y_{12}$ после 12-месячного применения двухкомпонентной терапии; 2) в это исследование включали только больных, у которых не было клинически значимых кровотечений и которые могли принимать антагонист рецепторов $P2Y_{12}$, что должно было уменьшать риск развития кровотечений. Напротив, в исследовании PEGASUS-TIMI 54 большинство больных начинали прием тикагрелора после перерыва в применении двухкомпонентной антиагрегантной терапии, так как большинство больных были включены в исследование спустя приблизительно 2 года после перенесенного ИМ, и наличие в анамнезе кровотечения, при котором требовалось вмешательство, а также осложнений ССЗ (кроме повторного ИМ, перенесенного в течение года до включения в исследование) не было основанием для отказа от включения больных в исследование. Тем не менее можно утверждать, что в целом результаты обоих исследований свидетельствуют о том, что более длительное применение антагонистов рецепторов $P2Y_{12}$ у больных с ИБС приводит к снижению частоты развития осложнений, связанных с ишемией, но сопровождается увеличением частоты развития кровотечений.

Прием тикагрелора приводил к статистически значимому увеличению частоты развития кровотечений, включая тяжелые кровотечения по классификации TIMI, а также кровотечений, при которых требовалось переливание крови, и кровотечений, которые приводили к стойкому прекращению приема исследуемого препарата. В ходе выполнения исследования PEGASUS-TIMI 54 частота развития кровотечений, приводящих к развитию тяжелых или необратимых повреждений (т.е. смертельных кровотечений или несмертельных внутричерепных кровоизлияний) в течение 3 лет во всех 3 группах была менее 1%. Следует, однако, отметить, что в соответствии с протоколом в исследование не включали больных с недавно развившимся кровотечением или недавно перенесенным инсультом, а также больных, нуждавшихся в приеме антикоагулянтов. Следовательно, полученные данные о безопасности длительного применения тикагрелора нельзя распространять на других больных, имеющих повышенный риск развития кровотечения.

Применение обеих доз тикагрелора по сравнению с плацебо приводило также к развитию одышки, которая отмечалась в ранние сроки после начала терапии и обусловливала статистически значимое увеличение частоты стойкого прекращения исследуемого препарата. Частота стойкого прекращения приема исследуемого препарата из-за развития одышки, отмечаемая в ходе выполнения данного исследования, была выше, чем в исследовании PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [11]. В то же время следует отметить, что в исследование

PLATO включали больных с ОКС, у которых преходящая одышка часто обусловлена остро развившимся осложнением заболеванием сердца, а у больных со стабильным течением заболевания, которые были включены в исследование PEGASUS-TIMI 54, развитие одышки должно было быть более неожиданным, а следовательно, могло чаще становиться причиной стойкой отмены исследуемого препарата.

По данным анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение, применение обеих доз тикагрелора сопровождалось сходной эффективностью. Однако число больных, у которых развились кровотечение и одышка, в группе тикагрелора 60 мг было меньше, чем в группе 90 мг, что обусловливало меньшую частоту стойкого прекращения исследуемого препарата и лучшую переносимость дозы 60 мг. Таким образом, применение дозы 60 мг представляется более привлекательным с учетом соотношения преимуществ и риска терапии, несмотря на то что различия между использованием дозы 60 и 90 мг не достигали уровня статистической значимости. Следует отметить, что эффекты применения обеих доз тикагрелора изучались на фоне базовой терапии низкими дозами АСК в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных со стабильным течением ИБС [24, 25].

Таким образом, добавление тикагрелора по 90 мг 2 раза в сутки или по 60 мг 2 раза в сутки к низкой дозе АСК приводит к снижению риска смерти от осложнений ССЗ, развития ИМ или инсульта, но сопровождается увеличением риска развития тяжелого кровотечения по классификации TIMI у больных, перенесших ИМ за 1—3 года до применения такой тактики лечения.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование**

Характеристика	Группа тикагрелора 90 мг (n=7050)	Группа тикагрелора 60 мг (n=7045)	Группа плацебо (n=7067)
Возраст, годы	65,4±8,4	65,2±8,4	65,4±8,3
Женский пол, число больных (в %)	23,9	23,6	24,3
Европеоидная раса, число больных (в %)	86,9	86,3	86,7
Масса тела, кг	82,0±16,7	82,0±17,0	81,8±16,6
Наличие определенных заболеваний или факторов риска, число больных (в %):			
артериальная гипертония	77,5	77,5	77,6
гиперхолестеринемия	76,7	76,4	77,1
курение в настоящее время	16,8	17,1	16,2
сахарный диабет	31,8	32,8	31,9
поражение многих коронарных артерий	58,9	59,5	59,6
выполненное ранее ЧВКА	83	83,5	82,6
более 1 ИМ в анамнезе	16,2	16,6	16,8
ЗПА	5,3	5,2	5,7
рСКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ	23,8	22,2	23,6
Данные об ИМ, который был критерием включения в исследование			
Продолжительность периода после ИМ, годы	1,7 (1,2—2,3)	1,7 (1,2—2,3)	1,7 (1,2—2,3)
Тип ИМ, число больных (в %):			
ОИМпST	53,4	53,4	54
ОИМбпST	41,1	40,4	40,3
не определен	5,4	6,2	5,7
Определенная лекарственная терапия при включении в исследование, число больных (в %):			
АСК в любой дозе	99,8	99,9	99,9
статин	92,6	92,2	93,2
β-блокатор	82,4	82,3	83,2
ингибитор АПФ или БРА	80,9	79,9	80,6

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или как медиана значений (межквартильный диапазон), если не указано другое. ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях; ИМ — инфаркт миокарда; ЗПА — заболевание периферических артерий; рСКФ — рассчитанная скорость клубочковой фильтрации; ППТ — площадь поверхности тела; ИМ — инфаркт миокарда; ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; АСК — ацетилсалициловая кислота; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II.

ЛИТЕРАТУРА

1. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: World Health Organization, 2004 (http://www.who.int/cardiovascular _diseases/resources/atlas/en).
2. *Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al.* Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015;131:e29—e322.
3. *Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al.* Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA 2010;304:1350—1357.
4. *Fox K.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., et al.* Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). Eur Heart J 2010;31:2755—2764.
5. *Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., et al.* Cardiovascular risk in post-myocardial in- farction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J 2015 January 13 (Epub ahead of print).
6. *Kapoor J.R.* Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2008;358:1638.
7. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849—1860.
8. *Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al.* 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. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179—1189.
10. *Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001—2015.
11. *Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045—1057.
12. *Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;130:2354-94.
13. *Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999—3054.
14. *O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., 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:e362—e425. [Erratum, Circulation 2013;128:e481.]
15. *Steg P.G., James S.K., Atar D., et al.* ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569—2619.
16. *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—1047.
17. *Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F., et al.* Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003;107:966—972.
18. *Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A., 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—2033.
19. *Scirica B.M., Bonaca M.P., Braunwald E., et al.* Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. Lancet 2012;380:1317—1324.
20. *Wiviott S.D., White H.D., Ohman E.M., et al.* Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. Lancet 2013;382:605—613.
21. *Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706—1717.
22. *Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1982—1988.
23. *Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155—2166.
24. *Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/ STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2012;126(25):e354—e471. [Erratum, Circulation 2014;129(16):e463.]
25. *Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949—3003.