

# ТИКАГРЕЛОР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Н.П. ЮЛДОШЕВ, Г.А. НАГАЕВА, М.Ж. ЖУРАЛИЕВ, С.Ш. ХОЛИКУЛОВ, Ж.М. САНАКУЛОВ, Ш.В. ПИРМАНОВ

Многопрофильный медицинский центр «AKFA MEDLINE», Ташкент, Узбекистан

Многопрофильный медицинский центр «Ezgu Niyat», Ташкент, Узбекистан

Навоийский областной многопрофильный медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

## TICAGRELOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: OWN CLINICAL EXPERIENCE

N.P. YULDOSHEV, G.A. NAGAEVA, M.ZH. ZHURALIEV, S.SH. KHOLIKULOV, ZH.M. SANAKULOV, SH.V. PIRMANOV

Multidisciplinary medical center «AKFA MEDLINE», Tashkent, Uzbekistan

Multidisciplinary Medical Center «Ezgu Niyat», Tashkent, Uzbekistan

Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

**Цель.** Оценка безопасности (в плане риска кровотечений) использования тикагрелора у больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

**Материал и методы.** В исследование включены 82 мужчины с ОКС с давностью приступа не более 24 ч. Всем больным проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием в 81 (98,8%) случае, в 1 случае на коронароангиографии отсутствовали показания к стентированию – рекомендовано консервативное лечение. Тяжесть кровотечения определяли согласно критериям шкалы TIMI. Для референсной оценки риска кровотечений использовалась новая шкала ОРАКУЛ. С момента госпитализации в стационар всем пациентам назначался тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу по 90 мг 2 раза в день. После выписки из стационара всем больным рекомендовался прием двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ): тикагрелор в дозе 90 мг/сут и аспирин в дозе 75 мг/сут. Кроме ДДАТ все пациенты принимали стандартную терапию.

**Результаты.** Представленное исследование свидетельствует в пользу сочетания ацетилсалациловой кислоты с тикагрелором при лечении больных с различными типами ОКС, даже в случаях, проведенных ЧКВ. Шкала ОРАКУЛ достаточно информативная и может быть широко внедрена в клиническую практику лечения ОКС для оценки риска кровотечений на фоне ДДАТ. При назначении комбинации тикагрелора с ацетилсалациловой кислотой помимо оценки риска кровотечений в обязательном порядке необходимо учитывать гастралгический/язвенный анамнез и своевременно проводить гастро-протективную терапию. В нашей работе прием тикагрелора в составе двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ) не имел негативных последствий для основных показателей крови и коагулограммы, что еще раз доказывает его эффективность и безопасность в лечении данной категории больных.

**Заключение.** Представленное исследование свидетельствует в пользу сочетания ацетилсалациловой кислоты с тикагрелором при лечении больных с различными типами ОКС, даже в случаях проведенных ЧКВ. Шкала ОРАКУЛ достаточно информативная и может быть широко внедрена в клиническую практику лечения ОКС для оценки риска кровотечений на фоне приема ДДАТ.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, коронароангиография, двойная дезагрегантная терапия, тикагрелор.

**Purpose:** To assess the safety (in terms of risk of bleeding) of the use of ticagrelor in patients with the highest risk of vascular complications, namely in patients with ACS.

**Material and methods:** The study included 82 patients with ACS on the ECG and the onset of symptoms of the disease not more than 24 hours ago. All patients were male. During hospitalization, in most cases, PCI with stenting of the coronary arteries was performed – in 81 patients (98,8%), in 1 case, after coronary angiography, there was no need for stenting, and this patient was recommended conservative treatment. The severity of bleeding was determined according to the criteria of the TIMI group. The new ORACLE scale was used for the reference assessment of bleeding risk. From the moment of admission to the hospital, all patients were prescribed ticagrelor at a loading dose of 180 mg, followed by a transition to a maintenance dose of 90 mg 2 times per day. After discharge from the hospital, all patients were recommended to take dual antiplatelet therapy (DAT): ticagrelor at a dose of 90 mg/day and aspirin at a dose of 75 mg/day. In addition to DAT, all patients received standard therapy.

**Results:** The presented study supports the combination of acetylsalicylic acid with ticagrelor in the treatment of patients with various types of ACS, even in cases of PCI. The ORACLE scale is quite informative and can be widely introduced into the clinical practice of ACS treatment to assess the risk of bleeding while

taking DAT. When prescribing a combination of ticagrelor with acetylsalicylic acid, in addition to assessing the risk of bleeding, it is imperative to take into account the gastralgic / ulcerative history and timely conduct gastroprotective therapy. In our work, taking ticagrelor as part of DAT had no negative effects on the main blood parameters and coagulograms, which once again proves its effectiveness and safety in the treatment of this category of patients.

**Conclusion:** Thus, the data obtained can be considered as additional material in the evidence base of the potential benefit from the use of ticagrelor as part of DAT in patients with ACS.

**Keywords:** acute coronary syndrome, coronary angiography, dual antiplatelet therapy, ticagrelor.

10.54185/ТВЕМ/vol15\_iss6/a5

## Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) является частым заболеванием сердечно-сосудистой системы, причиной которого является атеросклеротический стеноз или обструкция коронарной артерии, что приводит к ишемии миокарда, гипоксии или некрозу сердечной мышцы, являющимися угрозой не только здоровью, но и жизни человека. Острый коронарный синдром (ОКС) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности, что оказывает серьезное влияние на дальнейший прогноз жизни больных [1, 2].

Двойная дезагрегантная терапия (ДДАТ) как эффективное лечение у пациентов с ОКС может снизить реактивность тромбоцитов и предотвратить новые ишемические события [3–5]. В современных руководствах по лечению больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в качестве двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ) рекомендуют прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут × однократно с аспирином или тикагрелора в дозе 90 мг/сут × дважды в день. Эти рекомендации основаны на крупных, многоцентровых, двойных, слепых, рандомизированных клинических исследованиях.

Тикагрелор – современный представитель группы ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов, который изучался в исследовании PLATO, где доказал свое преимущество перед клопидогрелом у различных групп больных с острым коронарным синдромом (ОКС), в том числе подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [6]. Данные исследования TREAT доказали безопасность более раннего назначения тикагрелора у больных с ОКС на ЭКГ, получающих тромболитическую терапию (ТЛТ) [7]. В противоположность клопидогрелу и прасугрелу, тикагрелор показал ряд преимуществ [8]:

- 1) обратимо блокировал рецепторы P2Y12;
- 2) в отличие от клопидогрела повышал концентрацию аденоцина;
- 3) метаболизировался независимо от межиндивидуальной генетической изменчивости.

Однако, несмотря на существенную доказательную базу по эффективности и безопасности данной группы препаратов, одной из важных проблем при их использовании является риск геморрагических осложнений, ассоциированный с назначением двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ). Так, в частности, в сравнении с клопидогрелом, тикагрелор снижал количество случаев повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС после ЧКВ, но в клинической практике, особенно в регионах Азии, отмечалось увеличение риска кровотечений, что ограничивало использование данного препарата [9]. В другом исследовании [10] использование рутинных доз тикагрелора, в сравнении с клопидогрелом, оказалось основополагающим фактором увеличения риска больших и малых кровотечений у боль-

ных ОКС. Ввиду неоднозначности мнений нами было проведено собственное исследование по оценке безопасности (в плане риска кровотечений) использования тикагрелора у пациентов с наиболее высоким риском сосудистых осложнений, а именно у больных ОКС.

**Цель.** Оценка безопасности (в плане риска кровотечений) использования тикагрелора у пациентов с наиболее высоким риском сосудистых осложнений, а именно у больных острым коронарным синдромом (ОКС).

## Материал и методы

В исследование было включено 82 больных ОКС на ЭКГ и началом симптомов заболевания давностью не более 24 ч. Все пациенты были мужского пола. Конечные точки исследовались в период госпитализации на 8-е сутки и через 12 мес. после ОКС. Через год конечные точки были оценены у 77 (93,9 %) пациентов.

За конечные точки были взяты:

- сердечно-сосудистая смерть;
- инфаркт миокарда (ИМ, повторный или рецидивирующий);
- инсульт (геморрагический);
- тромбоз стента;
- повторная госпитализация по поводу дестабилизации основного заболевания;
- большие (фатальные и угрожающие жизни) кровотечения.

Тяжесть кровотечения определяли согласно критериям группы TIMI, при этом за «малые» кровотечения были приняты минимальные кровотечения по шкале TIMI, а за «большие» – умеренные и тяжелые кровотечения по шкале TIMI (табл. 1).

Для референсной оценки риска кровотечений нами использовалась шкала ОРАКУЛ [12], при этом анализировались следующие факторы (табл. 2):

- возраст;
- уровень гемоглобина (Hb) при поступлении в стационар;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ);
- наличие СН при индексном событии;
- анамнез язвенной болезни;
- проведение ЧКВ при индексной госпитализации;
- прием пероральных антикоагулянтов.

При оценке по шкале ОРАКУЛ количество баллов 0–67 соответствует низкому риску кровотечений, 68–107 баллов – умеренному, 108–133 балла – высокому и более 133 баллов – очень высокому.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле CKD-EPI с помощью online-калькулятора [13] с последующим определением стадии хронической болезни почек (ХБП).

**Таблица 1.** Классификация тяжести кровотечения согласно критериям группы TIMI [11]

Критерии	Описание и комментарии
Большие кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>Внутричерепные кровотечения</li> <li>Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на <math>\geq 5</math> г/дл или Ht на <math>\geq 15\%</math></li> <li>Тампонада сердца</li> <li>Смерть от кровотечения</li> </ul>
Умеренные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>Большая спонтанная гематурия</li> <li>Спонтанная кровавая рвота</li> <li>Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на <math>\geq 3</math> г/дл или Ht на <math>\geq 10\%</math></li> <li>Отсутствие видимой потери крови и снижение уровня Hb на <math>\geq 4</math> г/дл или Ht на <math>\geq 2\%</math></li> </ul>
Незначительные кровотечения	Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации), сопровождающиеся снижением уровня Hb на $< 3$ г/дл или Ht на $< 9\%$

Примечания: Hb – гемоглобин крови; Ht – гематокрит.

**Таблица 2.** Шкала ОРАКУЛ

Параметры	Баллы
Возраст до 55 лет	0
56–65 лет	8
66–75 лет	16
>75 лет	24
Уровень Hb при поступлении:	
>125 г/л	0
100–125 г/л	48
<100 г/л	96
Класс ОСН по Killip при поступлении:	
1 класс	0
2–4 классы	17
Клиренс креатинина:	
>90 мл/мин	0
60–89 мл/мин	6
<60 мл/мин	12
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в анамнезе	20
Применение антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами после ОКС (двойная или тройная терапия)	36
ЧКВ во время индексной госпитализации	38

Примечания: Hb – гемоглобин; ОСН – острая сердечная недостаточность; клиренс креатинина высчитывался по формуле CKD-EPI; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чреспокойное коронарное вмешательство.

В случае наличия острой сердечной недостаточности (ОСН) использовалась классификация ОСН по Killip при ОКС [14]:

Класс 1 – нет симптомов СН.

Класс 2 – застойные влажные хрипы менее чем над 50% поверхности легких (нижние отделы) и/или 3 тон (ритм галопа).

Класс 3 – застойные влажные хрипы более чем над 50% поверхности легких, ортопное, пароксизмальная ночная одышка, сердечная астма, отек легких.

Класс 4 – кардиогенный шок.

За время госпитализации в большинстве случаев было проведено ЧКВ со стентированием коронарных артерий – у 81 больного (98,8%), в 1 случае после проведенной коронароангиографии необходимости в стентировании не было, и этому больному было рекомендовано консервативное лечение.

С момента госпитализации в стационар всем пациентам назначался тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу по 90 мг 2 раза в день. После выписки из стационара всем больным рекомендовался прием двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ): тикагрелор в дозе 90 мг/сут и аспирин в дозе 75 мг/сут. Кроме двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ) все пациенты принимали стандартную терапию (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, диуретики и др.). Значимых различий в приеме этих препаратов в группах не было.

В зависимости от типа ОКС были выделены две группы пациентов: 44 больных – с диагнозом ОКС с подъемом ST-сегмента (OKCcST) и 38 больных – с диагнозом ОКС без подъема ST-сегмента (OKCбST).

#### Статистический анализ полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ «STATISTICA 6». Вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное (стандартное) (SD) отклонения. Для сравнения арифметических средних сравниваемых групп использовался t – тест Стьюдента. Для оценки наличия связей между показателями проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовался критерий  $\chi^2$ . Все значения представлены в виде  $M \pm SD$ . Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Сравнительный анализ общеклинических и антропометрических данных обследуемых пациентов на 8-е сутки госпитализации значимых различий по конечным точкам в обеих группах пациентов не выявил. Респонденты были сопоставимы по полу и возрасту. В обеих группах превалировали лица категории 41–50 лет, на долю которых пришлась

≈1/3 часть всех обследуемых. Второе место по частоте встречаемости пришлось на категорию 51–60 лет (порядка 29%). Т.е. в общей сложности наиболее уязвимыми и подверженными заболеванию оказались пациенты в возрасте 41–60 лет (табл. 3). Пациентов в возрасте ≥ 70 лет в нашем исследовании не было.

Из сопутствующих патологий в наибольшем количестве случаев (≥85%) имела место артериальная гипертензия (АГ) различной степени выраженности. Наличие значений уровня ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>, что согласно международным градациям по ИМТ [15] расценивается как наличие ожирения, имело место более чем у 36% обследуемых. Заболевания гастродуоденальной зоны в анамнезе отмечали порядка ¼ части всех респондентов. Сниженный уровень гемоглобина (Hb<120 г/л) отмечался в 20,5 и 10,5% случаев, соответственно в 1-й и 2-й группах больных. Дислипидемия была выявлена в 1 гр. у 50 % и во 2 гр. – у 44,7% пациентов, при этом средний уровень общего холестерина (ОХ) в сравнительном аспекте оказался выше у больных 2 гр., так же, как

и медиана уровня триглицеридов крови (ТГ). Анализ почечной функции при вычислении СКФ по CKD-EPI показал, что пациенты 1 гр. характеризовались большим количеством случаев почечной дисфункции, нежели респонденты 2 гр. Референсные значения СКФ в 1 гр. оказались на 1,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> меньше, чем во 2 гр. В обеих сравниваемых группах наличие ХБП 3А стадии составило менее 30%. Из всех госпитализированных больных лишь у 3 была диагностирована ОСН 2 класса по Killip, при этом 2 мужчины имели ОКССТ и 1 – ОКСБСТ. Тяжелых случаев ОСН выявлено не было (табл. 3).

Анализ показателей коагулограммы на момент госпитализации также не выявил существенных различий между группами больных (табл. 4). А именно, разница показателей между группами составила: протромбиновое время – 0,2 сек.; протромбиновый индекс – 6,1%; МНО – 0 ед.; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 0,3 сек. и фибриноген (ФГ) – 0,4 г/л (все  $p > 0,05$ ).

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика общеклинических данных обследуемых больных

Показатель	1 группа (ОКССТ), n=44	2 группа (ОКСБСТ), n=38	p	$\chi^2$
Средний возраст, лет	52,1±9,3	51,8±10,4	0,591	
≤ 40 лет, %	13,6	13,2	0,794	0,068
41–50 лет, %	31,8	31,6	0,820	0,046
51–60 лет, %	29,5	28,9	0,854	0,024
Категория 60+, %	25,0	26,3	0,906	0,014
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8±3,4	29,2±4,1	0,630	
Наличие ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> , %	36,4	36,8	0,852	0,024
ОСН 1 класс по Killip, %	95,5	97,4	0,897	0,017
ОСН 2 класс по Killip, %	4,5	2,6		
ПИМ в анамнезе, %	31,8	28,9	0,967	0,002
СД, %	22,7	28,9	0,697	0,152
АГ, %	84,1	89,5	0,698	0,151
Средний уровень Hb, г/л	132,8±16,9	133,9±13,2	0,746	
Hb < 120 г/л, %	20,5	10,5	0,255	0,854
Дислипидемия, %	50,0	44,7	0,799	0,065
Средний ОХ, мг/дл	180,4±48,1	190,5±57,5	0,359	
Средний ТГ, мг/дл	210,9±111,8	219,2±153,7	0,779	
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в анамнезе	25,0	23,7	0,811	0,057
СКФ (по CKD-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> 68,2±15,3	68,2±15,3	70,0±18,7	0,633	
Наличие ХБП, %	93,2	81,6	0,207	1,595
ХБП 2, %	65,9	52,6	0,319	0,994
ХБП 3А, %	27,3	28,9	0,928	0,006
ХБП 3Б, %	0	0		
ХБП 4, %	0	0		

**Примечания:** ИМТ – индекс массы тела; ПИМ – перенесенный инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; Hb – гемоглобин; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

**Таблица 4.** Основные показатели коагулограммы на исходном этапе

Показатель	1 группа (OKC <sub>c</sub> ST), n=44	2 группа (OKC <sub>b</sub> ST), n=38	p
ПВ, сек.	14,8±2,0	14,6±1,2	0,592
ПТИ, %	89,5±18,7	95,6±11,3	0,054 <sup>#</sup>
МНО, ед.	1,1±0,1	1,1±0,1	1,000
АЧТВ, сек.	30,4±9,8	30,7±5,7	0,569
ФГ, г/л	3,6±1,5	3,2±1,4	0,216

Примечания: ПВ – протромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ФГ – фибриноген; # – тенденция к достоверности.

По данным рентгеноморфологических характеристик, группы также существенно не разнились между собой (табл. 5). Тем не менее, обращает на себя внимание то, что в 1 гр., т.е. у больных с OKC<sub>c</sub>ST, многососудистые поражения регистрировались на 10,1% чаще, чем в группе сравнения ( $p>0,05$ ).

Средний балл по шкале ОРАКУЛ на исходном этапе исследования в 1 гр. составил 104,3±26,9 и во 2 гр. – 98,3±22,1 ( $p=0,275$ ). Полученные значения соответствовали умеренному риску развития кровотечений.

Как указывалось в подглаве «Материал и методы», всем больным после выписки из стационара в обязательном порядке назначался прием ДДАТ: тикагрелор в дозе 90 мг/сут и аспирин в дозе 75 мг/сут.

Длительность обследования составила 11,7±2,4 мес.

Повторное обследование было проведено у 77 (93,9%) респондентов: 42 – из 1 гр. и 35 – из 2 гр. Остальные 5 больных на повторное обследование не явились, с ними была проведена лишь телефонная беседа, в ходе которой было установлено, что все они живы, соблюдают прием медикаментозной терапии, и ни у кого не было жалоб на кровотечение. В обследуемой нами выборке лиц самовольно прекративших прием ДДАТ не было.

При повторном обследовании пациентов встречаемость анализируемых конечных точек исследования была следующей: Сердечно-сосудистая смерть была зафиксирована в 6,5% случаев. В 1 гр. у 2 больных причиной летального ис-

хода был повторный ИМ и у 1 больного – острое нарушение мозгового кровообращения. Последний случай также был расценен нами и в качестве конечной точки – больших кровотечений, поскольку посмертный диагноз был «геморрагический инсульт». Во 2 гр. у 2 респондентов имел место повторный острый ИМ. Случаев тромбоза стента ни в 1-й, ни во 2-й группах выявлено не было.

Из всей выборки обследуемых у 10 (13,0%) больных (6 – из 1 гр. и 4 – из 2 гр.) за время обсервации отмечалось обострение гастралгической симптоматики, что потребовало консультации и лечения гастроэнтеролога и отмены ДДАТ на период от 2 до 3 недель. У 1 больного (1,3%) спустя 1 мес. после выписки из стационара на фоне приема ДДАТ развилось желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее госпитализации без гемотрансфузии, при этом предшествующего язвенного анамнеза у данного больного не было, в связи с чем превентивная гастропротекция у него не проводилась.

Оценка показателей общего анализа крови при повторном обследовании на фоне приема ДДАТ (тикагрелор + аспирин) выявила увеличение численности больных с уровнем Hb=100–125 г/л: в 1 гр. – в 1,8 раза и во 2 гр. – в 2,2 раза (оба  $p<0,05$ ), при этом средние значения Hb в обеих сравниваемых группах существенно не изменились (табл. 6). По количеству тромбоцитов отмечалась положительная динамика, а именно: при повторном анализе было выявлено снижение количества тромбоцитов в 1 гр. на 7,0% и во 2 гр. – на 5,5% (оба  $p>0,05$ ). По данным анализа коагулограммы, отмечалось снижение активности фибриногена (ФГ) и некоторое увеличение уровня МНО. В частности, в 1 гр. значения ФГ снизились на 0,7 г/л ( $p<0,05$ ) и во 2 гр. – на 0,4 г/л ( $p>0,05$ ), а значения МНО в обеих группах выросли  $\approx$  в 2 раза.

Поскольку ФГ – важный маркер тромбоза и воспаления, напрямую связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями [16], интерес представлял и анализ активности С-реактивного белка (СРБ), относящегося к белкам острой фазы воспаления и также являющегося косвенным показателем некроза тканей, в том числе и при ИМ. С этих позиций при повторном этапе исследования было установлено высокодостоверное снижение концентрации СРБ, как у больных 1 гр., так и у пациентов 2 гр. (табл. 6). Выявленные реологические показатели крови расценивались нами как косвенные плейотропные эффекты тикагрелора, что дает широкую сферу для проведения дальнейших углубленных исследований в этом направлении.

Из побочных эффектов приема ДДАТ в совокупности с тикагрелором в проведенном нами исследовании была выявлена одышка, которая отмечалась в 3,9% случаев (2 па-

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика рентгеноморфологических данных

Показатель	1 группа (OKC <sub>c</sub> ST), n=44	2 группа (OKC <sub>b</sub> ST), n=38	p	$\chi^2$
SYNTAX	10,4±5,4	8,8±4,4	0,149	
1-сосудистые поражения, %	63,6	73,7		0,461
Многососудистые поражения, %	36,4	26,3		0,542
Число пораженных коронарных артерий	1,5±0,8	1,3±0,6	0,210	
Число установленных стентов	1,4±0,5	1,3±0,6	0,413	
Диаметр пораженной артерии, мм	3,3±0,5	3,2±0,5	0,369	
Длина атеросклеротического поражения, мм	23,6±8,7	24,5±11,7	0,691	
Интраоперационные кровотечения	0	0		

**Таблица 6.** Лабораторные характеристики сравниваемых групп пациентов

Показатель	Исходный этап:		Этап 12 мес.		p1	p2
	1 группа (n=44)	2 группа (n=38)	1 группа (n=42)	2 группа (n=35)		
<b>Основные показатели ОАК:</b>						
Средний уровень Hb, г/л	132,8±16,9	133,9±13,2	131,0±16,7	131,4±13,7	0,621	0,430
>125 г/л	29 (65,9%)	28 (73,7%)	18 (42,9%)	15 (42,9%)	0,054 3,724	0,015 5,926
100–125 г/л	13 (29,6%)	9 (23,7%)	24 (57,1%)	20 (57,1%)	0,018 5,598	0,007 7,178
<100 г/л	2 (4,5%)	1 (2,6%)	0	0	0,495 0,466	0,967 0,002
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	6,4±2,5	6,5±2,5	6,1±2,7	6,2±2,7	0,594	0,624
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	260,5±69,3	252,6±50,2	242,3±66,0	238,7±63,4	0,216	0,301
Ht, %	37,6±4,2	38,5±3,1	36,3±5,5	36,2±5,7	0,220	0,034
СОЭ, мм/ч	14,8±11,1	10,8±8,3	8,5±2,5	7,7±2,6	0,000	0,036
<b>Основные показатели коагулограммы:</b>						
ПТИ, %	89,5±18,7	92,6±11,3	82,6±10,6	83,8±10,5	0,039	0,000
МНО, ед.	1,1±0,1	1,1±0,1	2,2±0,6	2,3±0,7	0,000	0,000
АЧТВ, сек.	30,4±9,8	30,7±5,7	35,8±5,3	36,1±5,5	0,002	0,000
ФГ, г/л	3,6±1,5	3,2±1,4	2,9±1,1	2,8±1,2	0,016	0,196
СРБ	44,0±17,3	20,7±11,0	10,4±5,6	8,1±6,3	0,000	0,000

Примечания: Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ФГ – фибриноген; СРБ – С-реактивный белок.

циента из 1 гр. и 1 больной из 2 гр.;  $p=0,872$  и  $\chi^2=0,026$ ), при этом одышка носила транзиторный характер, не сопровождалась ухудшением функции дыхания или сердечно-сосудистой системы и не потребовала отмены приёма препарата.

### Обсуждение

ОКС – распространенная сердечно-сосудистая патология с высокой заболеваемостью и смертностью, оказывающая серьезное влияние на качество и продолжительность жизни больных. ДДАТ в лечении ОКС хоть и является основной рекомендацией, тем не менее имеет ряд спорных моментов в плане безопасности при длительном использовании.

За последние годы создана и внедрена новая система лечения больных с ОКС, которая наряду с медикаментозным лечением включает всё более широкое применение инвазивных методов [17–20]. Тем не менее, ЧКВ, особенно связанное с имплантацией стентов, тоже сопровождается значительными изменениями функционального состояния тромбоцитов. Активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A2 и аденоzinидифосфат (АДФ). Для подавления активации тромбоцитов и предупреждения агрегации применяются антитромбоцитарные или антиагрегантные препараты [18–22], при этом ацетилсалациловая кислота в низких дозах остается основой медикаментозной профилактики артериального тромбоза.

Уровень тромбоцитов позволяет оценить как риск тромбообразования, так и, наоборот, вероятность недостаточной свертываемости крови, грозящей развитием внутренних кровоизлияний и кровотечений. Исследование функции тромбоцитов позволяет врачу правильно подобрать антиагрегантную терапию – важнейший компонент профилактики и лечения кардиологических заболеваний. Агрессивная активация тромбоцитов – ключевой момент в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, во многом определяющий выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды), поэтому терапия и профилактика сердечно-сосудистых осложнений антиагрегантными препаратами является патогенетически обоснованной [23].

Тикагрелор является нетиенопиридиновым пероральным обратимым антагонистом P2Y12-рецепторов прямого действия [8, 24]. Результатами исследования PLATO продемонстрировано преимущество тикагрелора перед клопидогрелом в более выраженном ингибировании агрегации тромбоцитов (процент ингибирования агрегации тромбоцитов клопидогрелом составил 44±15%, тикагрелором – 28±10%;  $p < 0,0001$ ) [6, 25]. Результаты нашей работы также показали эффективность и безопасность применения тикагрелора в составе ДДАТ у больных ОКС как с подъемом, так и без подъема ST-сегмента.

В том же исследовании PLATO не было выявлено значимых различий между тикагрелором и клопидогрелом по частоте больших, а также фатальных и жизнеугрожающих кровотечений. Риск больших кровотечений, не связанных

с процедурой АКШ, включая фатальные внутричерепные, был несколько выше в группе тикагрелора (4,5 против 3,8% у клопидогреля;  $p=0,03$ ) [21]. В нашем исследовании у 1 больного из группы ОКСсСТ развился геморрагический инсульт с летальным исходом, что в целом по выборке составило 1,3%. В 1 случае прием ДДАТ в сочетании с тикагрелором сопровождался желудочно-кишечным кровотечением, при этом у данного больного отсутствовал язвенный анамнез, и этот негативный момент развился через 1 мес. непрерывной терапии. Данный инцидент должен настороживать клиницистов при выборе препаратов ДДАТ для лечения ОКС. Однако, на наш взгляд, исследование PEGASUS-TIMI 54 дает ответ и на этот вопрос. В частности, в данном трайле было показано, что лучшее соотношение риска и пользы может быть достигнуто при использовании тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки. [26].

Таким образом, полученные данные можно рассматривать в качестве дополнительного материала в доказательной базе потенциальной выгоды от применения тикагрелора в составе ДДАТ у больных ОКС. Роль тикагрелора у пациентов с инсультом и после АКШ остается ограниченной, поскольку не было доказано превосходства тикагрелора над клопидогрелом [27]. Тем не менее снижение обратного захвата аденоцина, которое, вероятно, отвечает за плеiotропные эффекты тикагрелора, усиливает роль тикагрелора в длительной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС, а также при показаниях, не связанных с ОКС. Например, тикагрелор может быть полезен при сепсисе, поскольку он снижает концентрацию биомаркеров воспаления и модулирует образование сгустков фибрина [27]. Что касается уникальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств тикагрелора, а также еще не совсем ясных плеiotропных эффектов, тикагрелор остается предметом активных исследований. Как только механизмы, лежащие в основе механизма действия тикагрелора, будут полностью изучены, показания к применению тикагрелора, вероятно, расширятся.

### Заключение

Представленное исследование свидетельствует в пользу сочетания ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором при лечении больных различными типами ОКС, даже в случаях проведенных ЧКВ. Шкала ОРАКУЛ достаточно информативная и может быть широко внедрена в клиническую практику лечения ОКС для оценки риска кровотечений на фоне приема ДДАТ. При назначении комбинации тикагрелора с ацетилсалициловой кислотой помимо оценки риска кровотечений в обязательном порядке необходимо учитывать гастралгический/язвенный анамнез и своевременно проводить гастропротективную терапию. В нашей работе прием тикагрелора в составе ДДАТ не имел негативных последствий на основные показатели крови и коагулограммы, что еще раз доказывает его эффективность и безопасность в лечении данной категории больных.

### Литература

- Roffi M., Patrono C., Collet J-P., Mueller P., Valgimigli C.M., Andreotti F. et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37:267–315.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125:188–197.
- XY L., Dong Q., Chen M.S. Myocardial protective effect of ticagrelor on ST-segment elevation acute coronary syndrome with diabetes. Guangdong Medical Journal 2015; 13:1257–1260.
- Chen W.Q. Analysis of myocardial protective effect of ticagrelor in patients with ST segment elevation acute coronary syndrome with diabetes. Department of Internal Medicine – Cardiovascular 2015; 13:04.
- FY X., Zhang B.J., Zhao W.L. Effect of ticagrelor on arterial inflammatory reaction and cardiac function in patients with acute coronary syndrome. Department of Cardiovascular Medicine 2016; 19:73–77.
- Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissono D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storrey R.F., Wojdyla D., Wallentin L; PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 2010 Jan; 375(9711):283–293.
- Berwanger O., Nicolau J.C., Carvalho A.C., Jiang L., Goodman S.G., Nicholls S.J., Parkhomenko A., Averkov O., Tajer C., Malaga G., Sarai-va JFK, Fonseca F.A., De Luca F.A., Guimaraes H.P. de Barros E. Silva PGM. Damiani LP. Paisani D.M., Lasagno CMR., Candido C.T., Valeis N., Moia DDF. Piegas L.S., Granger C.B., White H.D., Lopes R.D.; TREAT Study Group. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. JAMA Cardiology 2018 May; 3(5):391–399.
- Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361: 1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
- Jin P., Li L., XR H., Wang S., Zhang H., Wang Y. et al. Comparative analysis of effects of ticagrelor and clopidogrel on platelet function, inflammatory factors and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome after PCI. Department of Internal Medicine- Cardiovascular 2017; 13:203–206.
- Hao L.X., Zhu G.H., Cheng S., Wang S., Zhang H., Wang Y., et al. Comparative study for effectiveness and safety in acute myocardial infarction patients undergoing PCI between ticagrelor and clopidogrel. PJCCPVD 2017; 8:50–53. [https://euat.ru/publications/shkaly\\_dlja\\_opredelenija\\_riska\\_krovotechenij](https://euat.ru/publications/shkaly_dlja_opredelenija_riska_krovotechenij)
- Бражник В.А., Минушкина Л.О., Гулиев Р.Р., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Королева О.С. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. Российский кардиологический журнал. 2019; (3):7–16. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-7-16. <https://mkdc-minsk.by/ru/poleznaya-informatsiya-dlya-patsientov/kalkulyatory-dlya-vrachej/433-kalkulyator-skf.html>
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016 Aug; 18(8): 891–975. <https://www.msdmanuals.com/medical-calculators/BodyMassIndex-ru.htm>

13. Yang S.H., Du Y., Zhang Y., Li X.L., Li S., Xu R.X., Li J.J. et al. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a prospective observational study. *BMJ Open*. (2017) 7(6): e015041.
14. Чазов Е.И., Карпов Ю.А. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний М.: Литтерра, 2014. С. 28–36.
15. Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации // Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 6(8 S1). 2007. № 4. С. 3–60.
16. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey D.E., Gamiats T.G., Holmes D.R. et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/AHA Guideline for the management of patients with non-ST-elevation ACS: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Journal of the American College of Cardiology*, 64(24), 2354–2394.
17. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg P.G., James S.K., Atar D. Badano L.P., Blömstrom-Lundqvist C. Borger M.A. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J*. 2012. V. 33. P. 2569–2619.
18. Карпов Ю.А. Исследование PEGASUS-TIMI 54: улучшение долгосрочного прогноза после инфаркта миокарда. Атмосфера. Новости кардиологии 2:2015:2–7 // <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-pegasus-timi-54-uluchshenie-dolgosrochnogo-prognoza-posle-infarkta-miokarda>
19. Wiviott S.D., Steg P.G., Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndrome // *Lancet*. 2015. 386(9990), 292–302. V. 386. P. 292–302.
20. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Грязнов Д.А. Антиагреганты в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*, 18(10), 711–716.
21. Тавлуева Е.В., Алексеенко А.В., Груздева О.В., Барбараши О.Л. Влияние замены клопидогрела на тикагрелор у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017; 13(5):590–596. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-590-596.
22. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. Harrington R.A., Himmelmann A., Maya J. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patient with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014; 35:2083–93. doi: 10.1093/eurheartj/ehu160.
23. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. Steg, P.G., Storey, R.F., Jensen, E.C., et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction // *New England Journal of Medicine*, 372(19), 1791–1800.
24. Michał J Kubisa. Mateusz P Jezewski. Aleksandra Gasecka. Jolanta M Siller-Matula. Marek Postuła. Ticagrelor – toward more efficient platelet inhibition and beyond. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:129–140.

## О'TKIR KORONAR SINDROMLI BEMORLARNI DAVOLASHDA TIKAGRELOR: SHAXSIY KLINIK TAJRIBA

N.P. YULDOSHEV, G.A. NAGAYEVA, M.J. JURALIYEV, S.SH. XOLIQULOV, J.M.SANAQULOV, SH.V. PIRMANOV

«AKFA MEDLINE» ko'p tarmoqli tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

«Ezgu Niyat» ko'p tarmoqli tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Navoiy viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

**Maqsad.** Qon-tomir asoratlari xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda, xususan, o'tkir koronar sindrom (O'KS) bo'lgan bemorlarda tikagrelorni qo'llash xavfsizligini (qon ketish xavfi nuqtayi nazaridan) baholash.

**Material va usullar.** Tadqiqotda o'tkir koronar sindrom (O'KS) bilan og'rigan va kasallik belgilari 24 soatdan ko'p bo'lмаган 82 bemor ishtirok etdi. Barcha bemorlar erkaklar edi. Kasalxonaga yotqizish vaqtida ko'p hollarda koronar arteriyalarni stentlash o'tkazildi – 81 ta bemorda (98,8%), 1 ta holatda koronar angiografiyadan so'ng stentlash zarurati yo'q edi va bu bemorga konservativ davo tavsiya etildi. Qon ketishining og'irligi TIMI shkalasi mezonlari bo'yicha aniqlanadi. Qon ketishi xavfini baholash uchun yangi ОРАКУЛ shkalasi ishlatalilgan. Kasalxonaga yotqizilgan paytdan boshlab barcha bemorlarga tikagrelor 180 mg yuklanish dozasida buyurilgan, so'ngra kuniga 2 marta 90 mg dozada davolash dozasiga o'tishgan. Kasalxonadan chiqqandan keyin barcha bemorlarga ikki dezagregantli terapiya tikagrelorni kuniga 90 mg dozada va aspirinni kuniga 75 mg dozada qabul qilish tavsiya etilgan. Ikki dezagregantli terapiyaga qo'shimcha ravishda barcha bemorlar standart terapiya oldilar.

**Natijalar.** Ushbu tadqiqot turli o'tkir koronar sindrom (O'KS) bilan og'rigan bemorlarni davolashda, hatto teri orqali toj arteriyalarida amaliyat bajarilgan hollarda ham asetilsalitsil kislotasining tikagrelor bilan kombinatsiyasini qo'llab-quvvatlaydi. ОРАКУЛ shkalasi juda ma'lumotga boydir va ikki dezagregantli terapiya, qabul qilinganda qon ketish xavfini baholash uchun o'tkir koronar sindromni (O'KS) davolashda klinik amaliyatga keng joriy etilishi mumkin. Tikagrelorning atsetilsalitsil kislotasi bilan kombinatsiyasini buyurishda, qon ketish xavfini baholashdan tashqari, gastralgik / oshqozon yarasi tarixini hisobga olish va gastroprotektiv terapiyani o'z vaqtida o'tkazish kerak. Bizning ishimizda tikagrelorni ikki dezagregantli terapiyaning bir qismi sifatida qabul qilish qonning asosiy parametrlari va koagulogrammaga salbiy ta'sir

ко'rsatmadi, bu esa ushbu toifadagi bemorlarni davolashda uning samaradorligi va xavfsizligini yana bir bor isbotlaydi.

**Xulosa.** Shunday qilib, olingan ma'lumotlarni o'tkir koronar sindrom (O'KS) bilan og'rigan bemorlarda tikagrelorni ikki dezagregantli terapiyaning bir qismi sifatida qo'llashdan potensial foydaning dalil bazasida qo'shimcha material sifatida ko'rib chiqilishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** o'tkir koronar sindrom, koronarangiografiya, ikki dezagregantli terapiya, tikagrelor.

**Сведения об авторах:**

Юлдошев Набижон Пиримович – доктор медицинских наук, руководитель отделения кардиологии и ангиохирургии частного многопрофильного медицинского центра «Акфа Медлайн». E-mail: nabi1975@mail.ru

Нагаева Гульнара Анваровна – к.м.н., врач-кардиолог СП ООО многопрофильного медицинского центра «Ezgu Niyat» МЗ РУз. E-mail: nagaeva.gulnora@mail.ru

Журалиев Музаффар Журалиевич – руководитель отделения интенсивной кардиологии и ангиографии частного многопрофильного медицинского центра «Эзгу Ният». E-mail: mjuraliev@mail.ru

Холиколов Сардор Шералиевич – интервенционный кардиолог отделения ангиохирургии частного многопрофильного медицинского центра «Акфа Медлайн». E-mail: kholikulovsardor1@gmail.com

Санакулов Жахонгир Мубинович – интервенцион кардиолог отделения рентгенэндоваскулярной хирургии Навоийского областного многопрофильного медицинского центра. E-mail: sanakulov\_jahongir@mail.ru

Пирманов Шахобжон Вахобиддинович – врач рентгенэндоваскулярный хирург отделения ангиохирургии частного многопрофильного медицинского центра «Акфа Медлайн». E-mail: Shv.pirmanov@gmail.com

Поступила в редакцию: 07.10.2022

**Information about the authors:**

Yuldoshev Nabizhon Pirimovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiology and Angiosurgery of the Private Multidisciplinary Medical Center «Akfa Medline». E-mail: nabi1975@mail.ru

Nagaeva Gulnora Anvarovna – candidate of Medical Sciences, Cardiologist of the Joint Venture of the Multidisciplinary Medical Center «Ezgu Niyat» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. E-mail: nagaeva.gulnora@mail.ru

Zhuraliev Muzaffar Zhuralievich – head of the intensive cardiology and angiography department of the private multidisciplinary medical center «Ezgu Niyat». E-mail: mjuraliev@mail.ru

Kholikulov Sardor Sheralievich – Interventional Cardiologist, Department of Angiosurgery, Private Multidisciplinary Medical Center «Akfa Medline». E-mail: kholikulovsardor1@gmail.com

Sanakulov Zhakhongir Mubinovich – interventional cardiologist, department of X-ray endovascular surgery, Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center. E-mail: sanakulov\_jahongir@mail.ru

Pirmanov Shakhabjon Vakhobiddinovich – X-ray endovascular surgeon, Department of Angiosurgery, Private Multidisciplinary Medical Center «Akfa Medline». E-mail: Shv.pirmanov@gmail.com

Received: 07.10.2022