

# Новые возможности анти тромботической терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа и стабильной ишемической болезнью сердца с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений: исследования THEMIS, THEMIS-ЧКВ

В.Ю. Калашников✉, М.С. Мичурова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ишемической болезнью сердца (ИБС) относятся к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При наличии коронарного атеросклероза СД повышает риск развития ишемических событий в 2–4 раза. Усиление анти тромботической терапии, по-видимому, имеет преимущество у больных СД с предшествующим инфарктом миокарда, однако распространяется ли это преимущество на пациентов с СД и стабильной ИБС, без перенесенного инфаркта миокарда, оставалось до недавнего времени спорным вопросом. Добавление тикагрелора к монотерапии ацетилсалициловой кислотой позволяет снизить риск больших сердечно-сосудистых событий среди пациентов с СД 2-го типа и стабильной ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, с высоким риском ишемических осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые осложнения, тикагрелор

**Для цитирования:** Калашников В.Ю., Мичурова М.С. Новые возможности анти тромботической терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа и стабильной ишемической болезнью сердца с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений: исследования THEMIS, THEMIS-ЧКВ. Терапевтический архив. 2022;94(10):1204–1210. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201911

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

LECTURE

## New opportunities of antithrombotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary heart disease for reducing the cardiovascular risk and cardiovascular complications: THEMIS, THEMIS-PCI trials

Victor Iu. Kalashnikov✉, Marina S. Michurova

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

## Abstract

Patients with diabetes mellitus (DM) and coronary heart disease belong to a group with a very high risk of developing cardiovascular disease. In patients with coronary atherosclerosis, DM increases the risk of ischemic events by 2–4 times. Apparently, increased antithrombotic therapy has an advantage in patients with DM who have had myocardial infarction. However, until recently it was not clear there is such an advantage in patients with DM and stable coronary artery disease without prior myocardial infarction. The addition of ticagrelol to monotherapy of acetylsalicylic acid reduces the risk of major cardiovascular events in patients with type 2 DM and stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention, if patients have a high risk of ischemic events.

**Keywords:** diabetes mellitus, coronary artery disease, cardiovascular complications, ticagrelor

**For citation:** Kalashnikov Vlu, Michurova MS. New opportunities of antithrombotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary heart disease for reducing the cardiovascular risk and cardiovascular complications: THEMIS, THEMIS-PCI trials. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1204–1210. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201911

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2) является мощным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС). При наличии коронарного атеросклероза СД повышает риск развития ишемических событий в 2–4 раза. СД увеличивает сердечно-сосудистый риск не только у лиц с предшествующими ишемическими событиями, но и у пациентов со стабильной ИБС. Одной из причин, повышающих вероятность неблагоприятных острых событий, является

тромбоз, обусловленный повышенной агрегацией тромбоцитов. Двойная анти тромботическая терапия (АТТ) снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе. Усиление АТТ, по-видимому, имеет преимущество у больных СД с предшествующим инфарктом миокарда (ИМ), однако распространяется ли это преимущество на пациентов с СД и стабильной ИБС, без перенесенного ИМ, оставалось до

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Калашников Виктор Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии. Тел.: +7(916)628-22-94; e-mail: victor9368@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5573-0754

Мичурова Марина Сергеевна – науч. сотр., врач-кардиолог, эндокринолог отд-ния кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии. E-mail: M.michurova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1495-5847

✉Victor Iu. Kalashnikov. E-mail: victor9368@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5573-0754

Marina S. Michurova. E-mail: M.michurova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1495-5847

**Таблица 1. Характеристика пациентов в исследованиях THEMIS, THEMIS-ЧКВ****Table 1. Patient Profile in THEMIS Studies**

Характеристика	THEMIS		THEMIS-ЧКВ	
	тикагрелор (n=9619)	плацебо (n=9601)	тикагрелор (n=5558)	плацебо (n=5596)
Возраст, лет	66,0 (61,0–72,0)	66,0 (61,0–72,0)	66,0 (61,0–72,0)	66,0 (61,0–72,0)
Женский пол, n (%)	3043 (31,6)	2988 (31,1)	1720 (30,9)	1716 (30,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,0 (26,1–32,6)	29,1 (26,0–32,8)	28,9 (26,0–32,4)	28,7 (25,8–32,5)
Курение, n (%)	11,0	10,8	12,1	11,8
Европеоидная раса, n (%)	6838 (71,1)	6858 (71,4)	3782 (68,0)	3779 (67,5)
<i>Лекарственная терапия</i>				
АСК, n (%)	9556 (99,3)	9548 (99,4)	5519 (99,3)	5565 (99,4)
Доза, мг	100,0 (80,0–100,0)	100,0 (80,0–100,0)	–	–
Статины, n (%)	8629 (89,7)	8637 (90,0)	5028 (90,5)	5079 (90,8)
Ингибиторы АПФ/сартаны, n (%)	7558 (78,6)	7556 (78,7)	4357 (78,4)	4391 (78,5)
Инсулин, n (%)	2798 (29,1)	2710 (28,2)	1541 (27,7)	1495 (26,7)
Сахароснижающие препараты, n (%)	9586 (99,7)	9571 (99,7)	–	–

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

недавнего времени спорным вопросом. В проспективном рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus patients Intervention Study) оценивалось влияние тикагрелора по сравнению с плацебо в дополнение к низкой дозе ацетилсалициловой кислоты – АСК (75–150 мг) на сердечно-сосудистые исходы при СД 2 [1]. В сентябре 2019 г. на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов в Париже представлены результаты исследований THEMIS и THEMIS-ЧКВ. Результаты исследования THEMIS опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine*, а результаты подгруппового анализа THEMIS-ЧКВ – в журнале *The Lancet*.

Тикагрелор является пероральным селективным и обратимым антагонистом P2Y<sub>12</sub>-рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов, непосредственно влияющих на развитие тромботических осложнений атеросклероза. Ингибирование функций тромбоцитов снижает риск развития атеротромботических событий и, соответственно, таких сердечно-сосудистых явлений, как сердечно-сосудистая смерть (ССС), ИМ или инсульт. Ранее показано, что тикагрелор в дозе 90 мг в составе двойной АТТ с АСК существенно снижает риск больших сердечно-сосудистых событий – ИМ, инсульта, ССС по сравнению с клопидогрелом в течение года после ОКС и в дозе 60 мг – по сравнению с монотерапией АСК при назначении через год после ИМ при высоком ишемическом риске [2].

### Дизайн исследования THEMIS

Исследование проводилось в 42 странах Северной Америки, Южной Америки, Азии, Африки, Австралии и Европы в период с 10 февраля 2014 г. по 24 мая 2016 г. В общей сложности рандомизированы 19 220 пациентов (31,4% женщин) из 1315 медицинских учреждений. В исследование вошли пациенты в возрасте 50 лет и старше, имеющие стабильную ИБС и СД 2. Основные характеристики и анамнез пациентов представлены в табл. 1, 2. Наличие стабильной ИБС определялось одним из следующих критериев: пе-

рененное ранее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование или наличие ангиографического стеноза не менее 50% по крайней мере в одной коронарной артерии (КА). Пациенты с диагностированным СД 2 получали сахароснижающую терапию не менее 6 мес (средняя продолжительность – 10 лет). Не включались пациенты с перенесенным ИМ или инсультом, а также больные, получающие двойную антиагрегантную терапию (ААТ). Дополнительными критериями исключения явились: применение сильных ингибиторов СYP3A4 (кетконазол, итраконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин, нефазодон, ритонавир, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атазанавир) или субстратов СYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (хинидин, симвастин >40 мг/сут или ловастатин >40 мг в день), потребность в приеме пероральных антикоагулянтов или низкомолекулярного гепарина, диагностированные геморрагический диатез или гипокоагуляционное состояние, неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление – АД<sub>с</sub> ≥180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД<sub>д</sub> ≥100 мм рт. ст.), внутречерепное кровоизлияние в анамнезе любой давности, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) в течение 6 мес до рандомизации, большое хирургическое вмешательство в течение 30 дней до рандомизации, повышенный риск брадикардии в отсутствие имплантированного искусственного водителя ритма, тяжелое заболевание печени или почечная недостаточность, требующая проведения диализа.

Все больные, включенные в исследование, получали АСК в дозе 75–150 мг/сут при отсутствии противопоказаний и непереносимости.

Случайным образом больные распределены в соотношении 1:1 на 2 группы: получавшие тикагрелор 90 мг 2 раза в день и получавшие плацебо тикагрелора 2 раза в день (9619 в группе тикагрелора и 9601 в группе плацебо); рис. 1. Длительность наблюдения составила в среднем 39,9 мес, максимум 57 мес, продолжительность определялась наступлением событий первичной конечной точки.

Данные о жизненном статусе каждого обследованного были доступны для 99,9% пациентов в конце исследования,

Таблица 2. Анамнез заболевания пациентов в исследованиях THEMIS, THEMIS-ЧКВ

Table 2. Patient History in THEMIS Studies

Анамнез	THEMIS		THEMIS-ЧКВ	
	тикагрелор (n=9619)	плацебо (n=9601)	тикагрелор (n=5558)	плацебо (n=5596)
Артериальная гипертония, n (%)	8909 (92,6)	8867 (92,4)	5127 (92,2)	5136 (91,8)
Дислипидемия, n (%)	8386 (87,2)	8367 (87,1)	4922 (88,6)	4967 (88,8)
Стенокардия, n (%)	5444 (56,6)	5357 (55,8)	3316 (59,7)	3290 (58,8)
Многососудистое поражение, n (%)	5951 (61,9)	5984 (62,3)	3108 (55,9)	3202 (57,2)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	7678 (79,8)	7667 (79,9)	5558 (100)	5596 (100)
ЧКВ, n (%)	5558 (57,8)	5596 (58,3)	5558 (100)	5596 (100)
Время от последнего ЧКВ, лет	3,3 (1,5–6,7)	3,3 (1,5–6,6)	3,3 (1,5–6,7)	3,3 (1,5–6,6)
КШ, n (%)	2120 (22,0)	2071 (21,6)	–	–
ЧКВ и КШ, n (%)	676 (7,0)	670 (7,0)	676 (12,2)	670 (12,0)
Время от последнего КШ, лет	4,4 (1,6–9,2)	4,1 (1,5–9,3)	6,7 (2,3–13,0)	6,7 (2,8–12,6)
Нет, n (%)	1941 (20,2)	1934 (20,1)	–	–
<i>Другие сосудистые заболевания</i>				
Заболевания периферических артерий, n (%)	827 (8,6)	860 (9,0)	443 (8,0)	462 (8,3)
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	1268 (13,2)	1311 (13,7)	649 (11,7)	690 (12,3)
<i>Анамнез СД</i>				
Длительность, лет	10,0 (5,0–16,0)	10,0 (5,0–16,0)	10,2 (5,1–16,0)	10,0 (5,0–16,0)
Осложнения, n (%)	2480 (25,8)	2430 (25,3)	1390 (25,0)	1344 (24,0)
HbA <sub>1c</sub> , %	7,1 (6,4–8,1)	7,1 (6,4–8,1)	7,1 (6,4–8,1)	7,1 (6,4–8,0)
рСКФ по MDRD (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	75,1 (60,5–89,8)	75,0 (60,6–89,5)	75,7 (61,1–90,2)	75,4 (60,7–90,1)

Примечание: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; здесь и далее на рис. 1: КШ – коронарное шунтирование.



Рис. 1. Дизайн исследования THEMIS.

Fig. 1. THEMIS Research Design.

отсутствовали у 21 пациента (13 в группе тикагрелора и 8 в группе плацебо); 10 пациентов были потеряны для наблюдения, 11 пациентов отозвали согласие на исследование.

В начале исследования все пациенты в группе тикагрелора принимали 90 мг тикагрелора 2 раза в день. Примерно через год (с мая 2015 г.) доза тикагрелора изменена на 60 мг 2 раза в день в связи с полученными результатами в исследовании PEGASUS-TIMI 54, где показана аналогичная эффективность, но лучшая переносимость в комбинации с АСК у тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки по сравнению с тикагрелором в дозе 90 мг 2 раза в день.

Основной целью исследования была оценка потенциальных преимуществ и рисков двойной АТТ АСК и тикагрелора в долгосрочной перспективе у больных со стабильной ИБС и СД 2.

### Основные результаты исследования THEMIS

Главным результатом исследования явилось снижение риска развития событий первичной комбинированной конечной точки, включающей ССС, нефатальный ИМ или инсульт, на 10% через 40 мес в группе тикагрелора по сравнению с монотерапией АСК. Частота этих событий составила

**Таблица 3. Основные результаты сравнения эффективности тикагрелора и плацебо в исследовании THEMIS**

**Table 3. The main results of the efficiency comparison of ticagrelor compared to placebo in the THEMIS study**

	Тикагрелор (n=9619)	Плацебо (n=9601)	ОШ (95% ДИ)
<i>Первичная конечная точка, абс., %</i>			
ССС, ИИ или инсульт	736 (7,7)	818 (8,5)	0,90 (0,81–0,99)
<i>Вторичные конечные точки, абс., %</i>			
Смерть от всех причин	579 (6,00)	592 (6,20)	0,98 (0,87–1,1)
ССС	364 (3,80)	357 (3,70)	1,02 (0,88–1,18)
ИМ	274 (2,80)	328 (3,40)	0,84 (0,71–0,98)
ИИ	152 (1,60)	191 (2,00)	0,80 (0,64–0,99)
Острая ишемия конечности/ампутация	13 (0,10)	29 (0,30)	0,45 (0,23–0,86)
Смерть от всех причин, ИИ, инсульт, острая ишемия конечности или большая ампутация	927 (9,6)	1039 (9,4)	0,94 (0,86–1,04)

7,7% в группе тикагрелора и 8,5% в группе плацебо (отношение рисков – ОР 0,90, 95% доверительный интервал – ДИ 0,81–0,99;  $p=0,04$ ); табл. 3.

К вторичным и исследовательским конечным точкам относили: смерть от всех причин, ССС, ИМ, ишемический инсульт (ИИ), острую ишемию конечности/ампутацию и смерть от любой причины (см. табл. 3). Кроме этого проведен анализ необратимых событий, включающих смерть от всех причин, ИМ, инсульт, фатальные кровотечения, внутричерепные кровотечения. В группе тикагрелора было меньше ИМ и реже случались ИИ по сравнению с плацебо, а также реже случаи острой ишемии конечностей или большой ампутации конечностей, однако эти показатели по отдельности не достигли статистической значимости. Также не было статистически значимого снижения смертности от всех причин (5,1% группе тикагрелора и 5,8% в группе плацебо).

ИМ развился у 3,1% ( $n=602$ ) из 19 220 пациентов: у 328 пациентов в группе плацебо и 274 в группе тикагрелора (3,3 и 2,6% соответственно, ОР 0,84, 95% ДИ 0,71–0,98;  $p=0,03$ ). ИМ с подъемом сегмента ST зарегистрирован у 22 в группе тикагрелора и 72 в группе плацебо (0,2 и 0,7% соответственно, ОР 0,31, 95% ДИ 0,19–0,49;  $p<0,0001$ ). Тикагрелор снижал частоту ИМ с подъемом сегмента ST независимо от наличия перенесенного ЧКВ [3].

#### THEMIS-ЧКВ: пациенты с ЧКВ в анамнезе

Проведен субанализ подгруппы пациентов с СД 2 и стабильной ИБС, перенесших ЧКВ [4]. В анализ включены 11 154 пациента. Медиана наблюдения – 3,3 года. Средняя

продолжительность СД 2 составила 10 лет (5,1–16,0), пациенты получали в основном два сахароснижающих препарата. Медиана времени, прошедшего с момента последнего ЧКВ, составила 3,3 года (1,5–6,6). Главным результатом анализа было снижение относительного риска развития смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или инсульта на 15% в группе пациентов, перенесших ЧКВ и получавших тикагрелор и АСК, по сравнению с монотерапией АСК. Частота этих событий составила 7,3% в группе тикагрелора и 8,6% в группе плацебо (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74–0,97;  $p=0,013$ ), в то время как в группе пациентов без предшествующего ЧКВ не выявлено снижения частоты ишемических событий [8,2 и 8,4% соответственно, ОР 0,98 (0,84–1,14);  $p=0,76$ ].

Среди перенесших ЧКВ развитие ИМ с подъемом сегмента ST наблюдалось у 16 (0,3%) из 5558 пациентов в группе тикагрелора и у 51 (0,9%) из 5596 пациентов в группе плацебо (ОР 0,32, 95% ДИ 0,18–0,55;  $p<0,0001$ ). Тромбоз стента наблюдался у 8 (0,1%) пациентов в группе тикагрелора и 14 (0,3%) в группе плацебо (ОР 0,58, 95% ДИ 0,24–1,37;  $p=0,21$ ), вероятный тромбоз стента – у 9 (0,2%) в группе тикагрелора и 18 (0,3%) пациентов в группе плацебо (ОР 0,50, 95% ДИ 0,23–1,12;  $p=0,094$ ).

При анализе необратимых событий, включающих смерть от всех причин, ИМ, инсульт, фатальные кровотечения, внутричерепные кровотечения, продемонстрирована клиническая польза у больных с предшествующим ЧКВ. Частота событий в группе тикагрелора составила 9,3%, в группе плацебо – 11,0% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75–0,95;  $p=0,0052$ ), тогда как у пациентов без перенесенного ЧКВ такой суммарной клинической пользы не выявлено.

У пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием ( $n=6808$ ), наблюдалось более выраженное снижение совокупного относительного риска развития комбинированной первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт) на 21% (ОР 0,79, 95% ДИ 0,67–0,94;  $p=0,008$ ) по сравнению с плацебо. Наблюдалось последовательное снижение ишемических событий через год и далее к концу исследования.

В популяции THEMIS-ЧКВ прекращение приема тикагрелора встречалось у 34,8% пациентов в группе с тикагрелором и 25,7% пациентов в группе плацебо ( $p<0,0001$ ). Самыми распространенными нежелательными явлениями, приведшими к прекращению приема исследуемого препарата, были одышка (7,3% для тикагрелора и 0,8% для плацебо;  $p<0,0001$ ) и кровотечение (4,7 и 1,3% соответственно;  $p<0,0001$ ). Кроме этого достаточно часто наблюдалась гиперурикемия, подагра.

В исследовании THEMIS частота неблагоприятных клинических исходов, включающих ССС, нефатальный ИМ или инсульт, увеличивалась с увеличением продолжительности СД (на 6,7% в течение  $\geq 5$  лет, на 11,1% в течение  $>20$  лет) и уровня гликированного гемоглобина –  $HbA_{1c}$  (на 6,4% для  $\geq 6,0\%$ , на 11,8% для  $>10,0\%$ ). Преимущество комбинации тикагрелора и АСК в снижении событий, вошедших в первичную конечную точку, в целом было одинаковым во всех подгруппах и не зависело от продолжительности СД, уровня  $HbA_{1c}$  и сахароснижающей терапии. Также не выявлено влияния этих факторов на частоту больших кровотечений [5].

#### Безопасность

Главной конечной точкой безопасности исследования являлись крупные кровотечения по классификации TIMI (табл. 4). В группе пациентов, получавших тикагрелор,

**Таблица 4. Конечные точки безопасности в исследованиях THEMIS, THEMIS-ЧКВ****Table 4. Security endpoints in THEMIS studies**

Исход	Тикагрелор, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)	ОР (95% ДИ)	p
<i>Большие кровотечения по ТИМІ</i>				
Популяция THEMIS	206/9562 (2,2)	100/9531 (1,0)	2,32 (1,82–2,94)	<0,001
Популяция THEMIS-ЧКВ	111/5536 (2,0)	62/5564 (1,1)	2,03 (1,48–2,76)	<0,0001
<i>Большие и малые кровотечения по ТИМІ</i>				
Популяция THEMIS	285/9562 (3,0)	129/9531 (1,4)	2,49 (2,02–3,07)	<0,001
Популяция THEMIS-ЧКВ	157/5536 (2,8)	80/5564 (1,4)	2,23 (1,70–2,92)	<0,0001
<i>Внутричерепные кровотечения</i>				
Популяция THEMIS	70/9562 (0,7)	46/9531 (0,5)	1,71 (1,18–2,48)	0,005
Популяция THEMIS-ЧКВ	33/5536 (0,6)	31/5564 (0,6)	1,21 (0,74–1,97)	0,45
<i>Фатальные кровотечения</i>				
Популяция THEMIS	17/9562 (0,2)	10/9531 (0,1)	1,90 (0,87–4,15)	0,11
Популяция THEMIS-ЧКВ	6/5536 (0,1)	6/5564 (0,1)	1,13 (0,36–3,50)	0,83

наблюдалось значимое увеличение больших кровотечений. В популяции THEMIS в группе плацебо частота этой конечной точки за период наблюдения составила 1,0%, в группе тикагрелора – 2,2%. Относительный риск для большого кровотечения составил 2,32% (95% ДИ 1,82–2,94;  $p < 0,001$ ). Также значимо чаще в группе тикагрелора встречались внутричерепные кровотечения.

В популяции THEMIS-ЧКВ у пациентов, получавших тикагрелор и АСК, также был значительно повышен риск больших кровотечений. Частота случаев в группе тикагрелора составила 2,0%, в группе плацебо – 1,1% (ОР 2,03, 95% ДИ 1,48–2,76;  $p < 0,0001$ ). Частота случаев больших и малых кровотечений по ТИМІ в группе тикагрелора составила 2,8%, в группе плацебо – 1,4% (ОР 2,23, 95% ДИ 1,70–2,92;  $p < 0,0001$ ). Не было существенной разницы в развитии внутричерепных и фатальных кровотечений (см. табл. 4).

Дополнительно для стратификации риска кровотечения популяция THEMIS использовала шкалу CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines). Эта шкала используется для оценки риска кровотечения в период госпитализации у пациентов с ОКС и является наиболее точным инструментом по оценке риска геморрагических осложнений с целью выбора оптимальной терапии. Риск кровотечения оценивают по 8 пунктам: уровень гемоглобина, клиренс эндогенного креатинина (по формуле Кокрофта–Голта), частота сердечных сокращений, признаки сердечной недостаточности, наличие в анамнезе сосудистых заболеваний, СД, уровень систолического АД, пол. Каждому из факторов соответствует определенное количество баллов. В зависимости от суммы баллов больного относят к определенной группе риска кровотечений, количество баллов варьирует от 1 до 96. Пациенты популяции THEMIS были разделены на 3 группы в зависимости от количества баллов по шкале CRUSADE ( $\leq 22$ , от 23 до 33 и  $\geq 34$ ). Группу с количеством баллов  $\leq 22$  составили 6264 пациента, от 23 до 33 – 6346 пациентов и  $\geq 34$  – 6171 пациент. Пациенты третьей группы ( $\geq 34$  баллов) были старше ( $70,3 \pm 7,4$  года), с более длительным анамнезом СД ( $13,4 \pm 9,4$  года), чаще получали инсулинотерапию, у них чаще встречались ИБС, многососудистое поражение КА, заболевания периферических ар-

терий. Вместе с тем пациенты имели более низкую массу тела и реже курили. По результатам анализа у пациентов с низким риском кровотечения за счет значительного уменьшения частоты ишемических событий общая клиническая выгода от комбинированной терапии АСК и тикагрелором была наибольшей. В других группах значимого преимущества тикагрелора не выявлено [6].

Потенциально применение ингибиторов протонной помпы у пациентов с высоким риском ЖКК может помочь сократить количество наиболее распространенной формы больших кровотечений. Ранее показано значительное снижение ЖКК при двойной АТТ клопидогрелом и АСК у пациентов, получающих ингибиторы протонной помпы [7].

### Заключение

Пациенты с СД 2 в сочетании с ИБС представляют собой группу больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Основные цели для снижения сердечно-сосудистого риска хорошо известны: это изменение образа жизни, отказ от курения, снижение веса, контроль гликемии, АД, дислипидемии. Но, несмотря на коррекцию данных факторов риска, применение липидснижающих и антигипертензивных препаратов, у пациентов этой группы по-прежнему сохраняется повышенный сердечно-сосудистый риск [8]. Высокая реактивность и ускоренный обмен тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и воспаление вносят свой вклад в высокий протромботический статус при СД 2. При СД присутствуют дополнительные нарушения, способствующие прогрессированию атеротромбоза и активации системы гемостаза, включая увеличение функциональной активности тромбоцитов. Все это лежит в основе повышенного риска атеротромботических осложнений атеросклероза [9].

В Клинических рекомендациях «СД 2 у взрослых» 2022 г. обозначено: «Рекомендуется назначение второго антитромботического препарата (ингибитора P2Y<sub>12</sub> (АТХ-классификация В01АС антиагреганты, кроме гепарина) или ривароксабана\*\* в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) в добавление к ацетилсалициловой кислоте\*\* у пациентов с СД 2 с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечения с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий 2В. В исследовании THEMIS,

включившем 19 220 пациентов с СД 2 50 лет без перенесенного ИМ и инсульта, тикагрелор\*\* в дозе 60 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК\*\* статистически значимо снижал относительный риск развития событий комбинированной конечной точки, включающей ССС, нефатальный ИМ или инсульт, на 10% по сравнению с применением монотерапии ацетилсалициловой кислотой».

Известны целевые показатели углеводного обмена, липидного спектра, значения АД, в то же время критерии оценки эффективности ААТ отсутствуют. Несмотря на известную резистентность у части больных к антитромбоцитарным препаратам, попытки повлиять на нее, в частности увеличением дозы клопидогрела, не увенчались успехом в рандомизированных исследованиях. В то же время назначение тикагрелора в дополнение к АСК доказало свое преимущество при ОКС перед комбинацией с клопидогрелом. До последнего времени не было известно, распространяется ли это преимущество на больных со стабильной ИБС без ИМ или инсульта в анамнезе. Усиление ААТ кажется особенно необходимым у больных СД 2. Известно, что поражение КА при СД часто носит многососудистый характер, что значительно повышает частоту атеротромботических событий. В исследовании THEMIS показано, что применение тикагрелора в комбинации с АСК привело к значимому снижению частоты ССС, нефатального ИМ или инсульта.

Еще более обнадеживающими являются результаты субанализа подгруппы пациентов с СД 2, перенесших ЧКВ с имплантацией стента, выделяющего лекарство, с точки зрения как эффективности терапии тикагрелором, так и безопасности. Именно в этой группе показатель чистой клинической выгоды оказался наиболее высоким. Согласно клиническим рекомендациям, да и реальной клинической практике, в настоящее время всем больным СД при проведении реваскуляризации миокарда имплантируют стенты, выделяющие лекарство. Несомненно, именно эта популяция пациентов с СД 2 и низким риском геморрагических осложнений имеет преимущество от длительного приема двойной ААТ в комбинации с тикагрелором. Такие данные согласуются с ранее проведенным исследованием PEGASUS-TIMI 54, где показано преимущество двойной ААТ АСК и тикагрелором у пациентов с ранее перенесенным ИМ.

Краеугольным камнем длительной двойной ААТ является частота больших кровотечений. Пациенты с СД 2 зачастую имеют факторы риска, которые одновременно увеличивают риск как сердечно-сосудистых событий, так и кровотечений. Поэтому в каждом конкретном случае при принятии решений о продолжительности двойной ААТ необходимо тщательно взвешивать индивидуальные риски развития сердечно-сосудистых событий и кровотечений.

Полученные результаты открывают новые возможности в оптимизации терапии пациентов с СД 2 и ИБС, нацеленные на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, таких как ИМ, инсульт или ССС.

Таким образом, по результатам исследований THEMIS, THEMIS-ЧКВ тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в день в комбинации с АСК рекомендован для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД 2 без ИМ и/или инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ, и низким риском геморрагических осложнений.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

ААТ – антиагрегантная терапия  
АД – артериальное давление  
АСК – ацетилсалициловая кислота  
АТТ – антитромбоцитарная терапия  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИИ – ишемический инсульт  
ИМ – инфаркт миокарда  
КА – коронарная артерия  
ОКС – острый коронарный синдром

ОР – отношение рисков  
СД – сахарный диабет  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
ССС – сердечно-сосудистая смерть  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
CRUSADE – Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин  
THEMIS – The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetic Mellitus patients Intervention Study

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1309. DOI:10.1056/NEJMoa1908077
2. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of

- Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUSTIMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014;167(4):437-44. DOI:10.1016/j.ahj.2013.12.020
3. Abtan J, Bhatt DL, Held C, et al. Incidence of Myocardial Infarction Types in Patients Treated With Ticagrelor in the THEMIS Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14(12):e011035. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.011035
  4. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394(10204):1169-80. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31887-2
  5. Leiter LA, Bhatt DL, McGuire DK, et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Diabetes-Related Factors and the Effects of Ticagrelor Plus Aspirin in the THEMIS and THEMIS-PCI Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(19):2366-77. DOI:10.1016/j.jacc.2021.03.298
  6. Ducrocq G, Bhatt DL, Lee JJ, et al. Balance of benefit and risk of ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease according to bleeding risk assessment with the CRUSADE score: Data from THEMIS and THEMIS PCI. *Am Heart J*. 2022;249:23-33. DOI:10.1016/j.ahj.2022.03.008
  7. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007964
  8. American Diabetes Association; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019;42 (Suppl. 1):S103-23. DOI:10.2337/dc19-S010
  9. Jung JH, Tantry US, Gurbel PA, Jeong YH. Current antiplatelet treatment strategy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2015;39(2):95-113. DOI:10.4093/dmj.2015.39.2.95

Статья поступила в редакцию/The article received: 05.10.2022



OMNIDOCTOR.RU