

УДК 615.273

## Клопідогрель – безпечніший за тикагрелор щодо кровотеч: ретельний аналіз дослідження PLATO\*

J. DiNicolantonio<sup>1</sup>, F. D'Ascenzo<sup>2</sup>, A. Tomek<sup>3</sup>, S. Chatterjee<sup>4,5</sup>, A. Niazi<sup>6</sup>,  
G. Biondi-Zoccai<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Wegmans Pharmacy, Ithaca, Нью-Йорк, США

<sup>2</sup> Città Della Salute e della Scienza, Division of Cardiology, University of Turin, Італія

<sup>3</sup> Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Чехія

<sup>4</sup> Brown University, США

<sup>5</sup> Providence VAMC, США

<sup>6</sup> Shifa College of Medicine, Ісламабад, Пакистан

<sup>7</sup> Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Італія

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тикагрелор, клопідогрель, геморагічні події, кровотечі

PLATO було рандомізованим, подвійним сліпим, багатоцентровим клінічним дослідженням у паралельних групах, в якому порівнювали ефективність тикагрелору і клопідогрелю у 18 624 пацієнтів з гострим коронарним синдромом [13]. Пацієнтів рандомізували в групи застосування тикагрелору (навантажувальна доза 180 мг з наступним переходом на прийом 90 мг двічі на добу) або клопідогрелю (навантажувальна доза 300–600 мг з наступним переходом на прийом 75 мг один раз на добу); тривалість прийому препаратів становила 6–12 міс. У той час як переваги тикагрелору порівняно з клопідогрелем щодо серцево-судинних подій та смертності досить широко висвітлені в літературі, ми поставили за мету дослідити безпечність тикагрелору та клопідогрелю щодо епізодів кровотеч.

Найбільш значущий проблемний аспект застосування будь-якого антиагреганта, й особливо тикагрелору, – це ризик кровотеч. Дослідження PLATO передбачало власне визначення ступеня тяжкості геморагічних небажаних явищ. У табл. 1 порівнюються визначення різних категорій кровотеч за шкалами TIMI та PLATO. Зокрема згідно зі шкалою PLATO такі безсумнівні кровотечі, як внутрішньоперикардіальна з тампонадою або внутрішньочерепна, які, найбільш ймовірно, є тяжкими, «беззастережно» позиціонуються як великі / загрозові для життя. Водночас за шкалою TIMI ці два типи кровотеч

можуть позиціонуватися як малі, мінімальні або незначущі (окрім випадків, коли вони виявляються клінічно або супроводжуються зниженням рівня гемоглобіну більше ніж на 50 г/л). Окрім цього, в дослідженні PLATO визначення «інших великих», «малих» та «мінімальних» кровотеч більше пов'язані зі ступенем інвалідизації або втручаннями, в яких виникає потреба. Поряд з цим, визначення категорій кровотеч за шкалою TIMI більшою мірою сфокусовані на ступені зниження рівня гемоглобіну. Таким чином, застосування критеріїв шкали TIMI призводить до ідентифікації меншої кількості геморагічних подій порівняно зі шкалою PLATO. Справді, найбільш суттєва відмінність щодо визначення великої кровотечі за шкалами TIMI і PLATO полягає в тому, що за шкалою PLATO одним із критеріїв великої кровотечі є трансфузія двох і більше одиниць еритроцитарної маси, а за шкалою TIMI трансфузія не є критерієм великої кровотечі [10].

Таким чином, кількість пацієнтів, які відповідали критеріям великих кровотеч за шкалою PLATO, була більшою, ніж таких, що відповідали критеріям великих кровотеч за шкалою TIMI (тобто, було легше досягнути відповідності критеріям великої кровотечі за шкалою PLATO, ніж TIMI). Критерії кровотеч за шкалою PLATO, ймовірно, ширше охоплюють проблему, ніж такі за шкалою TIMI, оскільки тяжкість геморагічних

\* Int. J. Cardiol. – 2013. – <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.135>

Таблиця 1  
Порівняння шкал тяжкості кровотечі PLATO і TIMI

Шкала PLATO	Шкала TIMI
<p><i>Критерії великої фатальної/загрозливої для життя кровотечі</i> Будь-який з переліку:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фатальна кровотеча</li> <li>• Внутрішньочерепна кровотеча</li> <li>• Інтраперикардальна кровотеча з тампонадою</li> <li>• Гіповолемічний шок або тяжка гіпотензія внаслідок кровотечі, що потребує введення пресорних препаратів або хірургічного втручання</li> <li>• Клінічно явна кровотеча, асоційована зі зниженням рівня гемоглобіну більше ніж на 50 г/л</li> <li>• Трансфузія 4 і більше одиниць еритроцитарної маси у зв'язку з кровотечею</li> </ul>	<p><i>Критерії великої кровотечі</i> Внутрішньочерепна або клінічно значуща, тяжка кровотеча, асоційована зі зниженням рівня гемоглобіну більше ніж на 50 г/л (або, за неможливості визначити рівень гемоглобіну, з абсолютним зниженням гематокриту більш як на 15 %)</p>
<p><i>Критерії іншої великої кровотечі</i> Будь-який з переліку:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровотеча, що призводить до значущої інвалідизації (наприклад, внутрішньоочна зі стійкою втратою зору)</li> <li>• Клінічно явна кровотеча, асоційована зі зниженням рівня гемоглобіну на 30–50 г/л</li> <li>• Трансфузія 2–3 одиниць еритроцитарної маси у зв'язку з кровотечею</li> </ul>	<p><i>Критерії загрозливої для життя кровотечі</i> Різновид великої кровотечі за шкалою TIMI, що відповідає будь-якому з критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фатальна</li> <li>• Призводить до розвитку гіпотензії, що потребує застосування інотропних засобів</li> <li>• Така, що продовжується і потребує хірургічного втручання</li> <li>• Потребує проведення трансфузії 4 і більше одиниць еритроцитарної маси) впродовж періоду, що перевищує 48 год</li> <li>• Симптомна внутрішньочерепна кровотеча</li> </ul>
<p><i>Критерій малої кровотечі</i> Кровотеча, зупинка якої потребує медичного втручання (наприклад, носова кровотеча, що потребує звернення до медичного закладу для проведення тампонади)</p>	<p><i>Критерій малої кровотечі</i> Будь-яка з клінічних ознак явної кровотечі (зокрема за допомогою методів візуалізації), що асоціюється зі зниженням рівня гемоглобіну на 30–50 г/л (або, за неможливості визначити рівень гемоглобіну, з абсолютним зниженням гематокриту на 9–15 %)</p> <p><b>Примітка.</b> У дослідженні TRITON застосовували критерій зниження гемоглобіну на 30–50 г/л</p>
<p><i>Критерій мінімальної кровотечі</i> Усі інші види кровотеч, що не потребують втручання і лікування</p>	<p><i>Критерій мінімальної кровотечі</i> Будь-яка з клінічних ознак явної кровотечі (зокрема за допомогою методів візуалізації), що асоціюється зі зниженням рівня гемоглобіну менше ніж на 30 г/л (або, за неможливості визначити рівень гемоглобіну, з абсолютним зниженням гематокриту менше ніж на 9 %)</p>

ускладнень базується більшою мірою на клінічній значущості, ніж на ступені зниження рівня гемоглобіну, проте певні критерії за шкалою PLATO, мабуть, потребують доопрацювання.

Якщо розглядати найбільш тяжкі кровотечі, пацієнт може відповідати критеріям великої/загрозливої для життя кровотечі лише за фактом того, що йому проведена трансфузія чотирьох і більше одиниць еритроцитарної маси. Оскільки доцільність трансфузії може бути більшою мірою рішенням, обґрунтованим клінічною практикою, а не об'єктивною «потребою», діагноз великої/загрозливої кровотечі є певним чином компромісним за критеріями PLATO порівняно з визначенням за шкалою TIMI. Більше того, на сьогодні не доведено, що трансфузія тромбо-

цитарної маси (незалежно від клінічного контексту) може погіршувати виживання. Інший недолік критеріїв PLATO – те, що діагноз великої кровотечі розглядався, якщо пацієнту було проведено дві й більше трансфузії; знову ж таки, на відповідність цьому критерію може впливати, переважно, клінічний досвід, аніж тяжкість самої кровотечі. Незважаючи на це, коли критерії PLATO були переглянуті в контексті вилучення трансфузії, відносний ризик великої, загрозливої для життя і фатальної кровотечі на тлі прийому тикагрелору і клопідогрелю був приблизно однаковим, що виявлено при аналізі без такого перегляду [10]. Більше того, велике значення мають малі або «незначні» кровотечі, оскільки вони є однією з найбільш частих причин низької

Таблиця 2  
Основні показники безпеки

Показник	Тикагрелор (n=9235) Пацієнти, в яких виникла подія	Клопідогрель (n=9186) Пацієнти, в яких виникла подія	Відношення ризиків	Збільшення або зни- ження частоти подій на 1000 пролікованих пацієнтів
Смерть від усіх причин	408 (4,4 %)	505 (5,5 %)	0,8	-10
Велика кровотеча	961 (10,4 %)	929 (10,1 %)	1,03	3
Велика фатальна/загрозлива для життя кровотеча	491 (5,3 %)	480 (5,2 %)	1,02	1
Фатальна кровотеча	21 (0,2 %)	23 (0,3 %)	0,91	0
Велика кровотеча за шкалою TIMI	657 (7,1 %)	638 (6,9 %)	1,02	2
Велика кровотеча, не пов'язана з процедурою	235 (2,5 %)	180 (2,0 %)	1,3	6
Внутрішньочерепна кровотеча	27 (0,3 %)	14 (0,2 %)	1,9	1
Смерть унаслідок інтракрані- альної кровотечі	11 (0,1 %)	2 (0)	5,47	1
КШ	770	814		
Велика кровотеча, пов'язана з КШ	619 (80,4 %)	654 (80,3 %)	1	0
Фатальна кровотеча, пов'язана з КШ	6 (0,8 %)	6 (0,7 %)	0	0

прихильності до антиагрегантної терапії, що може призвести до рикошетної реактивації тромбоцитів та підвищення ризику повторних ішемічних подій у пацієнтів, яким проведено черезшкірне коронарне втручання з приводу інфаркту міокарда (ІМ) [1].

У рамках дослідження PLATO працював незалежний центральний експертний комітет (НЦЕК), який узгоджено приймав рішення щодо кожного випадку кровотечі, керуючись однією і тією самою якісною системою оцінювання, що охоплювала специфічний набір визначень. НЦЕК оцінював дані кожного пацієнта, якому впродовж дослідження було проведено коронарне шунтування (КШ), для виявлення будь-якого можливо-го геморагічного епізоду, незалежно від того, чи позначив його дослідник. Більше того, НЦЕК переглядав інформацію, надану дослідниками, і застосовував узгоджені критерії для категоризації всіх геморагічних подій як «великі фатальні/загрозливі для життя», «інші великі», «малі» й «мінімальні». Кровотечі, не асоційовані з КШ і позначені дослідниками як «мінімальні», НЦЕК не категоризував. Однак їх додавали до геморагічних епізодів, позначених НЦЕК як «мінімальні». Також в обов'язки НЦЕК входила експертиза і верифікація конкретних випадків, кваліфікованих дослідниками як геморагічні епізоди. Справді, НЦЕК ідентифікував додаткові

геморагічні події й рекомендував спонсору надіслати запит до центру реєстрації геморагічних епізодів для офіційної експертизи. Однак НЦЕК реєстрував та надсилав запит лише за згодою дослідника [10].

## Результати

У дослідженні PLATO спостерігали збільшення частоти кровотеч на тлі застосування тикагрелору (табл. 2). У групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелю була суттєво більшою частота великих кровотеч; великих та малих кровотеч; великих, малих та мінімальних кровотеч. Так, на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем реєстрували набагато вищу частоту великих та малих кровотеч

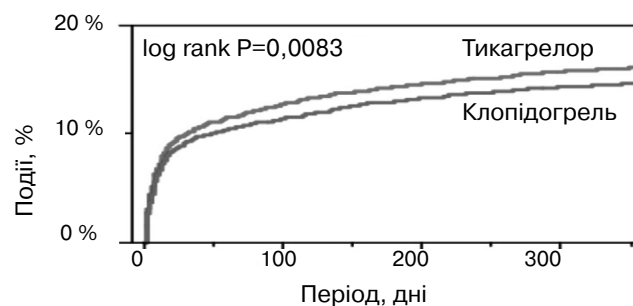


Рис. 1. Великі та малі кровотечі (будь-яка кровотеча, що потребує втручання або лікування).

(будь-яких кровотеч, які потребували лікування або втручання) (1339 (14,5 %) пацієнтів проти 1215 (13,2 %) відповідно, log-rank  $P=0,0083$ ) (рис. 1) [10]. На кожні 1000 пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, виникало на три великі кровотечі більше, рівно як і більше на шість кровотеч, не асоційованих із процедурою. Таке збільшення кількості геморагічних ускладнень відбувається, головним чином, за рахунок спонтанних кровотеч (не пов'язаних з процедурою/КШ). У дослідженні PLATO спонтанні кровотечі становили приблизно 25 % усіх великих кровотеч, при цьому на тлі тикагрелору спостерігали достовірно більшу частоту спонтанних кровотеч порівняно з клопідогрелем ((log-rank  $P<0,001$  для різниці) (рис. 2) [10]. На тлі прийому тикагрелору спонтанні кровотечі характеризувалися тяжчим перебігом; окрім того, тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв виникненню достовірно більшої частоти великих спонтанних кровотеч (3,1 проти 2,3 %, відношення ризиків (BP) 1,31; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,08–1,60); великих та малих спонтанних кровотеч (5,9 проти 4,3 %; BP 1,39; 95 % ДІ 1,21–1,60); великих, малих та мінімальних спонтанних кровотеч (24,3 проти 15,9 %; BP 1,62; 95 % ДІ 1,51–1,74) на етапі 12 міс спостереження (рис. 3) [10]. Найчастішими «великими спонтанними кровотечами» у дослідженні PLATO були гастроінтестинальні та інтракраніальні. Порівняно з клопідогрелем, тикагрелор сприяв зростанню частоти «великих спонтанних» гастроінтестинальних кровотеч (1,3 проти 1,0 %, відношення шансів (ВШ) 1,32; 95 % ДІ 1,01–1,72,  $P=0,048$ ), а також «великих спонтанних» інтракраніальних кровотеч (0,3 проти 0,15 %,

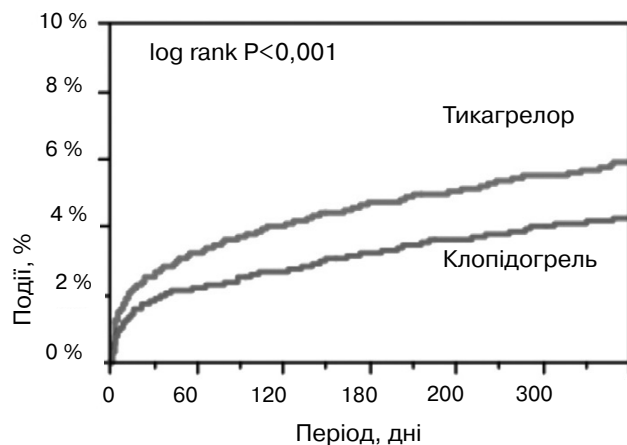


Рис. 2. Великі та малі (спонтанні) кровотечі, не пов'язані з процедурою.

ВШ 1,92; 95 % ДІ 1,02–3,63,  $P=0,059$ ) [10]. Більше того, в групі тикагрелору 11 з 13 (85,6 %) фатальних спонтанних кровотеч були інтракраніальними, у той час як у групі клопідогрелю таких кровотеч була 1 з 12 (8,3 %) [10]. Підсумкові дані про «великі фатальні/загрозливі для життя» і «фатальні, не пов'язані з процедурою» геморагічні події за первинною анатомічною локалізацією наведено в табл. 3. Порівняно з клопідогрелем, тикагрелор не викликав зростання частоти фатальних геморагічних подій. Однак дані про такі кінцеві точки, як тромбози стентів, ІМ та смерть (і, відповідно, фатальні геморагічні події), у дослідженні PLATO нещодавно були переглянуті. Поряд з цим, нещодавно продемонстровано, що підвищення ризику виникнення інсульту на тлі застосування тикагрелору більш значуще, ніж початково було представлено в оригінальних публікаціях про це дослідження [2–9, 11, 12].

У дослідженні PLATO КШ виконали 1584 пацієнтам (приблизно 12 % упродовж першого року) [10]. Хоча частота КШ-асоційованих кровотеч була дещо нижчою в пацієнтів, що приймали тикагрелор, реєстрація таких кровотеч була зміщена на користь тикагрелору. Незважаючи на той факт, що частота КШ-асоційованих кровотеч не збільшувалася на тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем, дослідження було сплановане таким чином, що результати були значуще зміщені на користь тикагрелору. В Медичному огляді Управління продовольства і медикаментів США чітко вказують на це зміщення, аргументуючи його тим, що протокол реєстрації геморагічних подій передбачав не позначати процедурні кровотечі як небажані події, якщо їх виникнення під час проведення процедури було очікуваним. Однак не було жодних рекомендацій щодо форми небажаних подій про те, які кровотечі слід вважати «очікуваними» під час процедури [4, 10].

Варто зазначити, що у формі для реєстрації небажаних явищ відмітка «Кровотеча пов'язана з процедурою і не є небажаним явищем» не передбачала наступну вказівку на тяжкість кровотечі (мінімальна, мала або велика). Окрім цього, частина форми для реєстрації небажаних явищ, що залишилася, не потребувала заповнення. На протипагу цьому, повідомлення про КШ-асоційовані кровотечі було розроблене так, щоб надати якомога більше інформації (тобто, при вказуванні на випадок в електронній формі

Таблиця 3  
«Великі фатальні/загрозливі для життя» і фатальні геморагічні події за первинною анатомічною локалізацією

Первинна локалізація	Усього великих кровотеч		Фатальні/загрозливі для життя кровотечі		Фатальні кровотечі	
	Тикагрелор 90 мг двічі на добу (n=9235)	Клопідогрель 75 мг на добу (n=9186)	Тикагрелор 90 мг двічі на добу (n=9235)	Клопідогрель 75 мг на добу (n=9186)	Тикагрелор 90 мг двічі на добу (n=9235)	Клопідогрель 75 мг на добу (n=9186)
Усього кровотеч	251	190	109	99	13	13
Гастроінтестинальні	124	94	47	47	0	5
Інтракраніальні	27	14	27	14	11	1
Із сечовивідних шляхів	13	14	4	4	0	0
Перикардіальні	11	11	10	10	1	2
Підшкірні/шкірні	11	4	3	1	0	1
Носові	6	8	0	3	0	0
Кровохаркання	2	3	2	0	1	0
Ретроперитонеальні	0	3	1	3	0	1
Внутрішньоочні	0	2	0	0	0	0
Внутрішньосуглобові	0	0	0	0	0	0
Інші	46	37	15	17	0	3

система автоматично відтворювала цей випадок в усіх формах, що стосувалися КШ). Більше того, після вказівки у полі «Пов'язані з КШ» досліднику слід було заповнити поля, що стосувалися тяжкості кровотечі (мінімальні, малі або великі), на відміну від кровотеч, пов'язаних із процедурою [4, 10]. Ураховуючи антитромбоцитарний профіль тикагрелору, слід було б очікувати меншу кількість КШ-асоційованих кровотеч на тлі прийому цього препарату (швидший ефект

«нейтралізації» тромбоцитів), проте більшу частоту кровотеч, пов'язаних із процедурою (вираженіше пригнічення активності тромбоцитів) порівняно з клопідогрелем. Таким чином, здається, що «пасьянс» був розкладений на користь тикагрелору (тобто, намагаючись збільшити кількість повідомлень про КШ-асоційовані кровотечі й водночас мінімізувати частоту повідомлень про процедурні кровотечі); цілком зрозуміло, що це зміщує кількість КШ-асо-

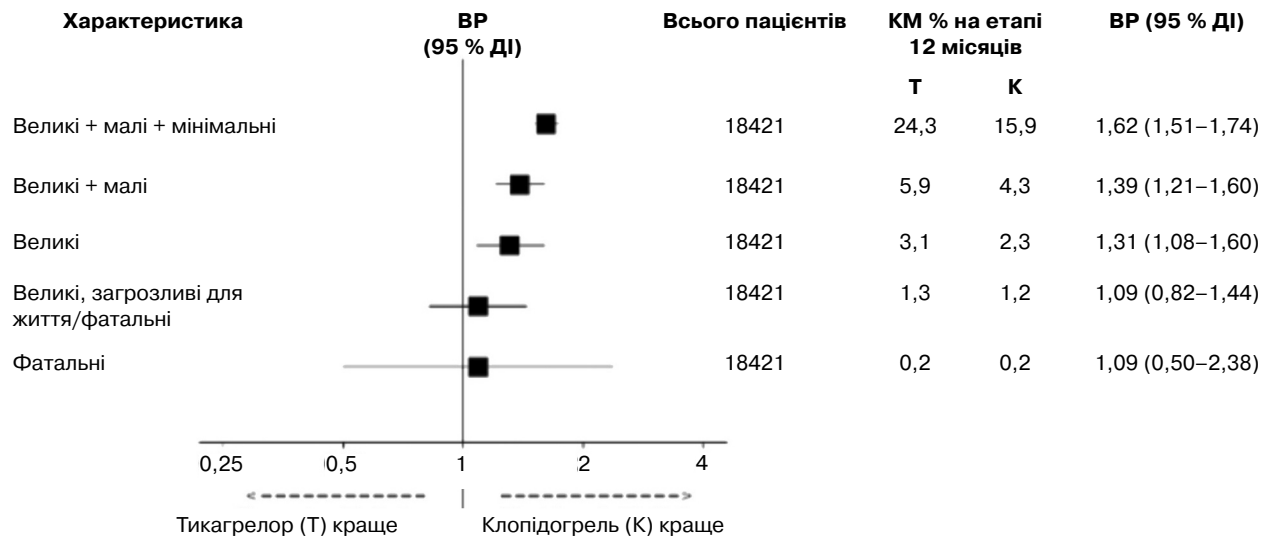


Рис. 3. Кровотечі (спонтанні), не пов'язані з процедурою, залежно від ступеня тяжкості. ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків, розраховане для кривих виживання (hazard ratio); КМ % – частка пацієнтів, в яких виникла подія, на етапі 12 міс спостереження (метод Каплана – Мейєра).

ційованих та процедурних кровотеч на користь тикагрелору. Отже, ці два типи кровотеч (асоційовані з КШ або процедурою), найбільш імовірно, спотворюють уявлення про ризик геморагічних ускладнень на тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем і вказують, можливо, чому більшість кровотеч у дослідженні PLATO були КШ-асоційованими (737 (8 %) проти 783 (8,5 %) для тикагрелору і клопідогрелю відповідно). Незважаючи на спотворене повідомлення про ці два типи кровотеч, упродовж перших кількох днів після припинення прийому досліджуваних антиагрегантів, частота КШ-асоційованих кровотеч на тлі прийому тикагрелору була вищою (рівень статистичної значущості не вказаний) [10]. Справді, КШ, яке виконували в період 24–96 год після припинення прийому тикагрелору, ускладнювалося більшою кількістю і великих, і фатальних/загрозливих для життя кровотеч у групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелю; це також супроводжувалося більшим об'ємом дренажу плевральної порожнини і трансфузій у групі тикагрелору порівняно з клопідогрелем. КШ, яке виконували через 96 год і пізніше після відміни антиагреганта, характеризувалося сприятливішим профілем кровотеч у групі тикагрелору. У період від 0 до 96 год після припинення прийому антиагреганта перед проведенням КШ, спостерігали зростання кількості великих, а також загрозливих для життя/фатальних КШ-асоційованих кровотеч у групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелю (ВР 1,04; 95 % ДІ 0,98–1,12 і ВР 1,04; 95 % ДІ 0,90–1,21 відповідно) [10]. Більше того, тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню кількості випадків кровотеч, асоційованих з КШ, у тих пацієнтів, в яких на момент

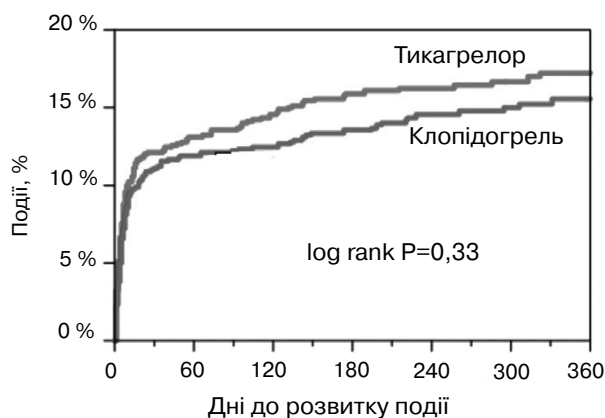


Рис. 4. Великі та малі кровотечі у північноамериканській когорті хворих.

проведення втручання не був витриманий термін 5 днів після припинення прийому препаратів. Ці дані свідчать про те, що тикагрелору властивий швидший розвиток ефекту «нейтралізації» тромбоцитів, що триває набагато довше, ніж зазначено у фармакокінетичному профілі. Таким чином, фармакокінетика тикагрелору (тобто, його швидший ефект «нейтралізації» тромбоцитів) не корелює з тим, що відбувається в умовах реальної клінічної практики (тобто з фармакодинамікою). Зазначені дані свідчать про те, що проведення КШ або інших великих хірургічних втручань повинно бути відстрочене на 5 і більше днів після припинення прийому тикагрелору. Останнім часом переглядається користь тикагрелору щодо виникнення таких кінцевих точок, як смерть та ІМ. Поряд з цим, нещодавно продемонстровано, що підвищення ризику інсульту на тлі застосування тикагрелору більш значуще, ніж початково було висвітлено в оригінальних публікаціях з PLATO. У зв'язку з вищим ризиком кровотеч на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем слід обережно застосовувати тикагрелор у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, особливо за високого ризику виникнення геморагічних ускладнень.

У північноамериканській когорті спостерігали гірші результати на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем. У той час як можна було б очікувати на відсутність підвищеного ризику кровотеч, якщо тикагрелор був неефективним, ймовірно, через низький ступінь пригнічення тромбоцитів на тлі застосування досліджуваного препарату, у північноамериканській когорті спостерігали подібну тенденцію щодо підвищеного ризику поєднання великих та малих кровотеч у групі тикагрелору порівняно з клопідогрелем (рис. 4). У північноамериканській популяції також спостерігали більшу частоту спонтанних кровотеч на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем. Ризик кровотеч залежно від регіону наведено в табл. 4; підвищення ризику великих кровотеч у PLATO подібне як у північноамериканському регіоні, так і за його межами.

Більш цікавим був той факт, що пацієнти, які приймали тикагрелор і в котрих було низьке вихідне значення розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) – менше 30 мл/хв, мали вищий ризик виникнення великої кровотечі (19,0 %) порівняно з пацієнтами з показником

Таблиця 4  
Ризик кровотечі залежно від регіону

Усі кровотечі	Лікування	Кількість пацієнтів з ризиком	Великі кровотечі у PLATO*	Загрозливі для життя/фатальні кровотечі у PLATO*	Фатальні кровотечі у PLATO*
Поза Північною Америкою	Тикагрелор	8350	858 (10,3 %)	441 (5,3 %)	18 (0,2 %)
	Клопідогрель	8319	831 (10,0 %)	438 (5,3 %)	21 (0,3 %)
Північна Америка	Тикагрелор	885	103 (11,6 %)	50 (5,6 %)	2 (0,2 %)
	Клопідогрель	867	98 (11,3 %)	44 (5,1 %)	2 (0,2 %)

**Примітка.** \* У дужках наведено відсоток пацієнтів, у яких виникла подія (метод Каплана – Мейєра).

ШКФ  $\geq 30$  мл/хв (10,3 %). Зазначене збільшення ризику великих кровотеч не було таким вираженим у групі клопідогрелю (відповідно 11,3 проти 9,9 %). Окрім цього, в пацієнтів з ШКФ  $< 30$  мл/хв був підвищений ризик великих кровотеч на тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем (23 (19 %) проти 16 (11,3 %); кількість пацієнтів, які мали би бути під впливом чинника ризику (N) – 12; 95 % ДІ 6–514). Більше занепокоєння викликав той факт, що порівняно з клопідогрелем в пацієнтів групи тикагрелору, в яких ШКФ становила  $< 30$  мл/хв, був вищий ризик смерті (31 (26,5 %) проти 34 (23,4 %); N=35; 95 % ДІ 7–13), а також розвитку ниркової недостатності (12 (13,6 %) проти 5 (5,4 %), N=15; 95 % ДІ 7–156)) [7, 10]. Таким чином, поки не буде доведено інакше, слід утримуватися від призначення тикагрелору в пацієнтів з ШКФ  $< 30$  мл/хв. Також у пацієнтів з початковими ураженнями печінки легкого ступеня спостерігали збільшення кількості великих кровотеч на 28 % на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем (11,2 проти 8,8 %; ВР 1,28; 95 % ДІ 0,72–2,30). Таким чином, тикагрелор слід застосовувати з обережністю в пацієнтів з ураженнями печінки легкого ступеня. Варто також

зазначити, що пацієнтів з помірними або тяжкими ураженнями печінки вилучали з дослідження PLATO, тому за наявності таких уражень печінки тикагрелор не слід призначати. Окрім цього, дані, наведені в табл. 5, свідчать про те, що тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню ризику гематурії (ВР 1,91; 95 % ДІ 0,95–3,83); інтракраніальної кровотечі, субдуральної або іншої гематоми (ВР 1,87; 95 % ДІ 1,02–3,42); підшкірних кровотеч, екхімозів, гематом (ВР 1,63; 95 % ДІ 0,84–3,17); носових кровотеч (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,67–3,32); заочеревинних гематом або кровотеч (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,53–4,19); гастроінтестинальних/анальних кровотеч (ВР 1,23; 95 % ДІ 0,93–1,64); а також кровотеч/гематом у цілому (ВР 1,21; 95 % ДІ 1,02–1,43) [10]. На додаток до цього, частота переривання застосування препарату через виникнення носової кровотечі була в 3,15 разу значуще вищою у групі тикагрелору, ніж у групі клопідогрелю (ВР 3,15; 95 % ДІ 1,65–6,02; P=0,0005) (рис. 5).

### Висновки

Тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяє значущому підвищенню частоти спон-

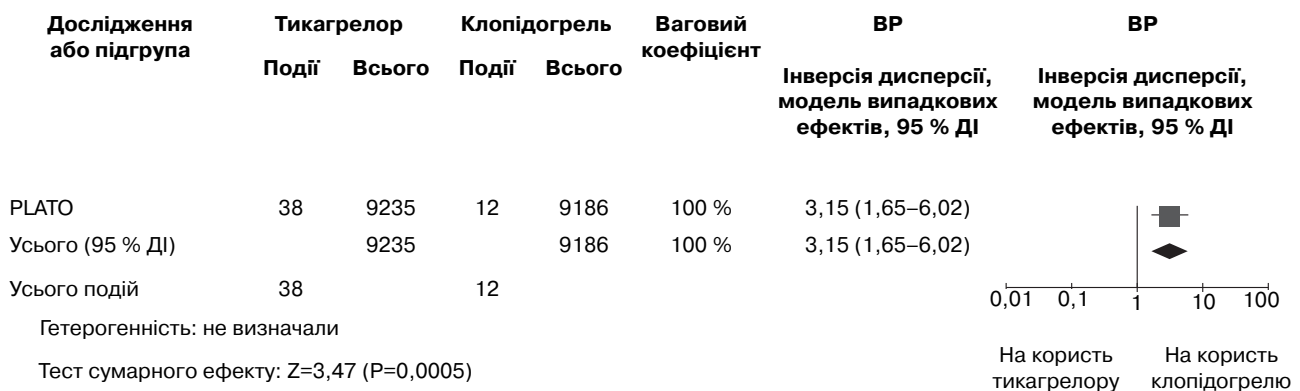


Рис. 5. Відносний ризик відміни лікування через виникнення носової кровотечі.

Таблиця 5  
Значні небажані явища

Показник	Тикагрелор, 90 мг двічі на добу (n=9235)	Клопідогрель, 75 мг на добу (n=9186)	ВР	95 % ДІ
Гематурія	23 (0,25 %)	12 (0,13 %)	1,91	(0,95–3,83)
Внутрішньочерепна кровотеча або субдуральна або інша гематома	30 (0,32 %)	16 (0,17 %)	1,87	(1,02–3,42)
Підшкірна кровотеча, екхімоз, гематома	23 (0,25 %)	14 (0,15 %)	1,63	(0,84–3,17)
Синдром слабкості синусового вузла	8 (0,09 %)	5 (0,05 %)	1,59	(0,52–4,86)
Тріпотіння передсердь	11 (0,12 %)	7 (0,08 %)	1,56	(0,61–4,03)
Емболія гілок легеневих артерій	31 (0,34 %)	20 (0,22 %)	1,54	(0,88–2,70)
Носова кровотеча	15 (0,16 %)	10 (0,11 %)	1,49	(0,67–3,32)
Заочеревинна гематома або кровотеча	9 (0,1 %)	6 (0,07 %)	1,49	(0,53–4,19)
Діарея	15 (0,16 %)	10 (0,11 %)	1,49	(0,67–3,32)
Задишка	79 (0,86 %)	53 (0,58 %)	1,48	(1,05–2,10)
Синкопальний, передсинкопальний стан	51 (0,55 %)	35 (0,38 %)	1,45	(0,94–2,23)
Запаморочення, головокружіння, псевдоголовокружіння	23 (0,25 %)	16 (0,17 %)	1,43	(0,76–2,70)
Кровотеча або гематома, пов'язані з черезшкірним коронарним втручанням	38 (0,41 %)	27 (0,29 %)	1,4	(0,86–2,29)
ТромбоеMBOLічна подія	45 (0,49 %)	34 (0,37 %)	1,32	(0,84–2,05)
Ціаноз, апное, дихальна недостатність, гіпоксія	21 (0,23 %)	16 (0,17 %)	1,31	(0,68–2,50)
Гастроінтестинальні/анальні кровотечі	108 (1,17 %)	87 (0,95 %)	1,23	(0,93–1,64)
Кровотечі, гематоми	295 (3,19 %)	243 (2,65 %)	1,21	(1,02–1,43)

танних кровотеч усіх ступенів тяжкості. Окрім цього, на тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем спостерігали суттєве збільшення частоти великих, великих і малих, а також великих, малих та мінімальних кровотеч. На тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем також збільшувалася частота і великих, і фатальних/загрозливих для життя кровотеч, якщо КШ виконували у проміжку від 24 до 96 год після припинення прийому препаратів, що також супроводжувалося більшими об'ємами дренажу плевральної порожнини і трансфузій (порівняно з клопідогрелем). Поряд з цим, тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню кількості випадків кровотеч, асоційованих з КШ, у тих пацієнтів, у яких на момент проведення втручання не був витриманий термін 5 днів після припинення прийому препаратів. Таким чином, ефект «нейтралізації» тромбоцитів тикагрелором триває набагато довше, ніж зазначено у фармакокінетичному профілі. На додаток до цього, на тлі прийому тикагрелору існує підвищений ризик інтракраніальної кровотечі, зокрема фатальної, а також геморагічного інсульту, порівняно з клопідогрелем. Отже, клопідогрель безпечні-

ший за тикагрелор щодо кровотеч. Враховуючи той факт, що останнім часом переглядається користь тикагрелору щодо виникнення таких кінцевих точок, як смерть та ІМ, цей препарат слід призначати з обережністю, особливо в пацієнтів з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень.

#### Ключові аспекти, які слід взяти на замітку

1. Ефект «нейтралізації» тромбоцитів тикагрелором триває набагато довше, ніж зазначено у фармакокінетичному профілі.
2. Тикагрелор сприяє значущому підвищенню частоти спонтанних кровотеч усіх ступенів тяжкості.
3. На тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем спостерігали суттєве збільшення частоти великих, великих і малих, а також великих, малих та мінімальних кровотеч.
4. Порівняно з клопідогрелем, пацієнти з ШКФ < 30 мл/хв, що приймали тикагрелор, мали підвищений ризик великих кровотеч (19 проти 11,3 %), смерті від усіх причин (26,5 проти 23,4 %), і ниркової недостатності (13,6 проти 5,4 %).



5. Упродовж перших кількох днів після відміни антиагреганта перед проведенням КШ, частота кровотеч була більшою у групі тикагрелору, аніж у групі клопідогрелю.
6. На тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем існує підвищений ризик інтракраніальної кровотечі, зокрема фатальної, а також геморагічного інсульту.
7. КШ або інші великі хірургічні втручання слід відстрочити на п'ять і більше днів після припинення прийому тикагрелору.
8. Тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню кількості випадків і великих, і фатальних/загрозливих для життя кровотеч, якщо КШ виконували у проміжку від 24 до 96 год після припинення прийому препаратів, що також супроводжувалося більшими об'ємами дренажу плевральної порожнини і трансфузій (порівняно з клопідогрелем).
9. У період від 0 до 96 год після припинення прийому антиагреганта перед проведенням КШ, спостерігали зростання кількості великих, а також загрозливих для життя/фатальних КШ-асоційованих кровотеч у групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелем (відповідно ВР 1,04; 95 % ДІ 0,98–1,12 і ВР 1,04; 95 % ДІ 0,90–1,21).
10. Тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню кількості випадків кровотеч, асоційованих з КШ, у тих пацієнтів, в яких на момент проведення втручання не був витриманий термін 5 днів після припинення прийому препаратів.
11. Тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню ризику гематурії (ВР 1,91; 95 % ДІ 0,95–3,83); інтракраніальної кровотечі, субдуральної або іншої гематоми (ВР 1,87; 95 % ДІ 1,02–3,42); підшкірних кровотеч, екхімозів, гематом (ВР 1,63; 95 % ДІ 0,84–3,17); носових кровотеч (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,67–3,32); заочеревинних гематом або кровотеч (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,53–4,19); гастроінтестинальних/анальних кровотеч (ВР 1,23; 95 % ДІ 0,93–1,64); а також кровотеч/

гематом у цілому (ВР 1,21, 95 % ДІ 1,02–1,43) [10].

12. Останнім часом переглядається користь тикагрелору щодо виникнення таких кінцевих точок, як смерть, ІМ і тромбоз стентів. Окрім цього, згідно з повним оглядом Управління продовольства і медикаментів США, підвищення ризику інсульту на тлі прийому тикагрелору є більш значущим, ніж повідомлялося в оригінальних публікаціях про дослідження PLATO.

## Література

1. Cohen M. Expanding the recognition and assessment of bleeding events associated with antiplatelet therapy in primary care // *Mayo Clin. Proc.* – 2009. – Vol. 84 (2). – P. 149–160.
2. DiNicolantonio J.J., Biondi-Zoccai G. Challenging ticagrelor's claimed reduction in the rate of definite stent thrombosis versus clopidogrel: insights from the FDA reports // *Int. J. Cardiol.* – 2013.
3. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Challenging the FDA black box warning for high aspirin dose with ticagrelor in patients with diabetes // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62 (3). – P. 669–671.
4. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Comparing the safety of ticagrelor versus clopidogrel: insights from the FDA reports // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 7 (1). – P. 5–9.
5. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Comparing ticagrelor versus clopidogrel in patients with a history of cerebrovascular disease: a net clinical harm? // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43 (12). – P. 3409–3410.
6. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Exploring the reduction in myocardial infarction in the PLATO trial: which patients benefited on ticagrelor vs. clopidogrel? // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 165 (3). – P. 396–397.
7. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Exploring the ticagrelor – statin interplay in the PLATO trial // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 124 (2). – P. 105–107.
8. DiNicolantonio J.J., Can M.M., Serebruany V.L. Lost in follow-up rates in TRACER, ATLAS ACS 2, TRITON and TRA 2P trials: challenging PLATO mortality rates // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 164 (3). – P. 255–258.
9. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L., Tomek A. Refuting the ticagrelor-aspirin black box warning: and proposing a ticagrelor early-PCI black box warning // *Int. J. Cardiol.* – 2013.
10. FDA ticagrelor review of complete response — drug approval package // Administration UFA / Ed. Silver Spring: US Department of Health and Human Services, 2011.
11. Serebruany V.L. Viewpoint: paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 105 (5). – P. 752–759.
12. Serebruany V.L., DiNicolantonio J.J., Can M.M. Mortality in the TRACER and ATLAS ACS 2 trials: two more reasons to audit vital records in PLATO // *Cardiology.* – 2012. – Vol. 123. – P. 11–14.
13. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1045–1057.

Надійшла 05.02.2015 р.

**Клопидогрель – безопаснее, чем тикагрелор, относительно кровотечений: детальный анализ исследования PLATO**J. DiNicolantonio<sup>1</sup>, F. D'Ascenzo<sup>2</sup>, A. Tomek<sup>3</sup>, S. Chatterjee<sup>4,5</sup>, A. Niaz<sup>6</sup>, G. Biondi-Zoccai<sup>7</sup><sup>1</sup> *Wegmans Pharmacy, Ithaca, Нью-Йорк, США*<sup>2</sup> *Città Della Salute e della Scienza, Division of Cardiology, University of Turin, Италия*<sup>3</sup> *Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Чехия*<sup>4</sup> *Brown University, США*<sup>5</sup> *Providence VAMC, США*<sup>6</sup> *Shifa College of Medicine, Исламабад, Пакистан*<sup>7</sup> *Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Италия*

**Цель работы** – сравнить частоту возникновения геморрагических событий на фоне применения клопидогреля и тикагрелора в исследовании Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO).

**Материал и методы.** Проанализированы данные Медицинского обзора Управления продовольствия и медикаментов США (FDA Medical Review).

**Результаты.** По сравнению с клопидогрелем на фоне приема тикагрелора наблюдали достоверно большее количество кровотечений: спонтанных, крупных, крупных и небольших вместе, а также крупных, небольших и минимальных вместе. Тикагрелор также способствовал увеличению числа случаев и больших, и фатальных / угрожающих жизни кровотечений по сравнению с клопидогрелем, если коронарное шунтирование (КШ) выполняли в промежутке 24–96 ч после прекращения приема препаратов, что также сопровождалось большими объемами дренирования плевральной полости и трансфузий. Более того, тикагрелор сравнению с клопидогрелем способствовал увеличению числа случаев кровотечений, ассоциированных с КШ, у тех пациентов, у которых на момент проведения вмешательства не был выдержан срок 5 дней после прекращения приема препаратов. Наряду с этим прием тикагрелора сравнению с клопидогрелем ассоциировался с повышением риска гематурии (отношение рисков (ОР) 1,91; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,95–3,83); внутричерепных кровотечений, возникновения субдуральных или других гематом (ВР 1,87; 95 % ДИ 1,02–3,42); подкожных кровотечений, экхимозов, гематом (ВР 1,63; 95 % ДИ 0,84–3,17); носовых кровотечений (ОР 1,49; 95 % ДИ 0,67–3,32); забрюшинных гематом (ОР 1,49; 95 % ДИ 0,53–4,19), гастроинтестинальных/анальных кровотечений (ОР 1,23; 95 % ДИ 0,93–1,64), а также кровотечений/гематом в целом (ОР 1,21; 95 % ДИ 1,02–1,43).

**Выводы.** Клопидогрель безопаснее, чем тикагрелор, относительно возникновения кровотечений. Кроме этого, для тикагрелора характерно более быстрое развитие эффекта «нейтрализации» тромбоцитов, который длится гораздо дольше, чем указано в фармакокинетическом профиле. В последнее время пересматривается польза тикагрелора относительно возникновения таких конечных точек, как смерть, тромбоз стентов и инфаркт миокарда. Недавно показано, что повышение риска возникновения инсульта на фоне приема тикагрелора более значимое, чем изначально было представлено. Учитывая эти данные, не рекомендуется отдавать предпочтение тикагрелору перед клопидогрелем в контексте повышенного риска возникновения кровотечений.

**Ключевые слова:** тикагрелор, клопидогрель, геморрагические события, кровотечения.

## Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: a closer look at the PLATO trial

J. DiNicolantonio<sup>1</sup>, F. D'Ascenzo<sup>2</sup>, A. Tomek<sup>3</sup>, S. Chatterjee<sup>4,5</sup>, A. Niazi<sup>6</sup>, G. Biondi-Zoccai<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Wegmans Pharmacy, Ithaca, New York, USA

<sup>2</sup> Città Della Salute e della Scienza, Division of Cardiology, University of Turin, Italy

<sup>3</sup> Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Czech Republic

<sup>4</sup> Brown University, USA

<sup>5</sup> Providence VAMC, USA

<sup>6</sup> Shifa College of Medicine, Islamabad, Pakistan

<sup>7</sup> Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Italy

**The aim** – to compare hemorrhagic events between clopidogrel and ticagrelor in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial.

**Material and methods.** We examined the FDA Medical Review.

**Results.** Compared to clopidogrel, ticagrelor significantly increased spontaneous bleeds, major bleeds, major plus minor bleeds, and major plus minor plus minimal bleeds. Ticagrelor also increased both major and fatal/life-threatening bleeds versus clopidogrel when CABG was performed between 24 and 96 h after stopping medication, which was also accompanied by a larger volume of chest tube drainage and transfusions. Moreover, ticagrelor increased CABG-related bleeding versus clopidogrel in those patients who did not wait until day 5 after stopping treatment to have CABG. Additionally, compared to clopidogrel, ticagrelor increased the risk of hematuria (RR 1.91; 95 % CI 0.95–3.83), intracranial hemorrhage or subdural or other hematoma (RR 1.87; 95 % CI 1.02–3.42), subcutaneous hemorrhage, ecchymosis, hematoma (RR 1.63; 95 % CI 0.84–3.17), epistaxis (RR 1.49; 95 % CI 0.67–3.32), retroperitoneal hematoma or hemorrhage (RR 1.49; 95 % CI 0.53–4.19), gastrointestinal/anal bleed (RR 1.23; 95 % CI 0.93–1.64) and bleed/hematoma (RR 1.21, 95 % CI 1.02–1.43).

**Conclusions.** Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeding. Additionally, ticagrelor's purported faster antiplatelet 'offset' is substantially longer than its pharmacokinetics indicate. Considering the fact that the mortality, stent thrombosis and myocardial infarction 'benefit' of ticagrelor have recently been challenged, and that the increase in stroke on ticagrelor has recently been shown to be worse than originally published, the decision to use ticagrelor over clopidogrel in the face of a higher risk for bleeds is not advised.

**Key words:** ticagrelor, clopidogrel, hemorrhagic events, bleeds.