

THEMIS

влияние тикагрелора на прогноз
пациентов со стабильной ИБС и
сахарным диабетом



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes

P.G. Steg, D.L. Bhatt, T. Simon, K. Fox, S.R. Mehta, R.A. Harrington, C. Held,
M. Andersson, A. Himmelmann, W. Ridderstråle, M. Leonsso-Zachrisson,
Y. Liu, G. Opolski, D. Zateyshchikov, J. Ge, J.C. Nicolau, R. Corbalán, J.H. Cornel,
P. Widimský, and L.A. Leiter, for the THEMIS Steering Committee and Investigators*

Цель исследования и ее обоснование

- Неблагоприятный прогноз у пациентов со стабильной ИБС несмотря на монотерапию аспирином
- Основная причина острых событий – тромбоз, обусловленный агрегацией тромбоцитов
- Тикагрелор, добавленный к аспирину, снижает риск ишемических осложнений у пациентов с ИБС высокого риска (ИМ, перенесенный 1-3 года назад + доп. фактор риска) ценой существенного повышения риска кровотечений (PEGASUS TIMI 54)
- **Насколько целесообразно добавление тикагрелора к аспирину у еще одной категории пациентов высокого риска – у больных с сопутствующим сахарным диабетом?**

THEMIS: дизайн



Перспективное рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

Критерии включения	<ul style="list-style-type: none">• Стабильная ИБС• СД 2 типа (лекарства \geq 6 мес)• \geq 50 лет
Критерии не включения	<ul style="list-style-type: none">• ИМ в анамнезе• Инсульт в анамнезе
Исследуемая терапия	<p><u>1 группа:</u> тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки (в начале исследования – 90 мг 2 раза в сутки) + аспирин 75-150 мг</p> <p><u>2 группа:</u> плацебо + аспирин 75-150 мг</p>



THEMIS: дизайн

Длительность наблюдения	Медиана 39,9 месяцев
Первичные конечные точки	<ul style="list-style-type: none">• Смерть + ИМ + инсульт• Большие кровотечения (TIMI)
Число участников	N=19,220

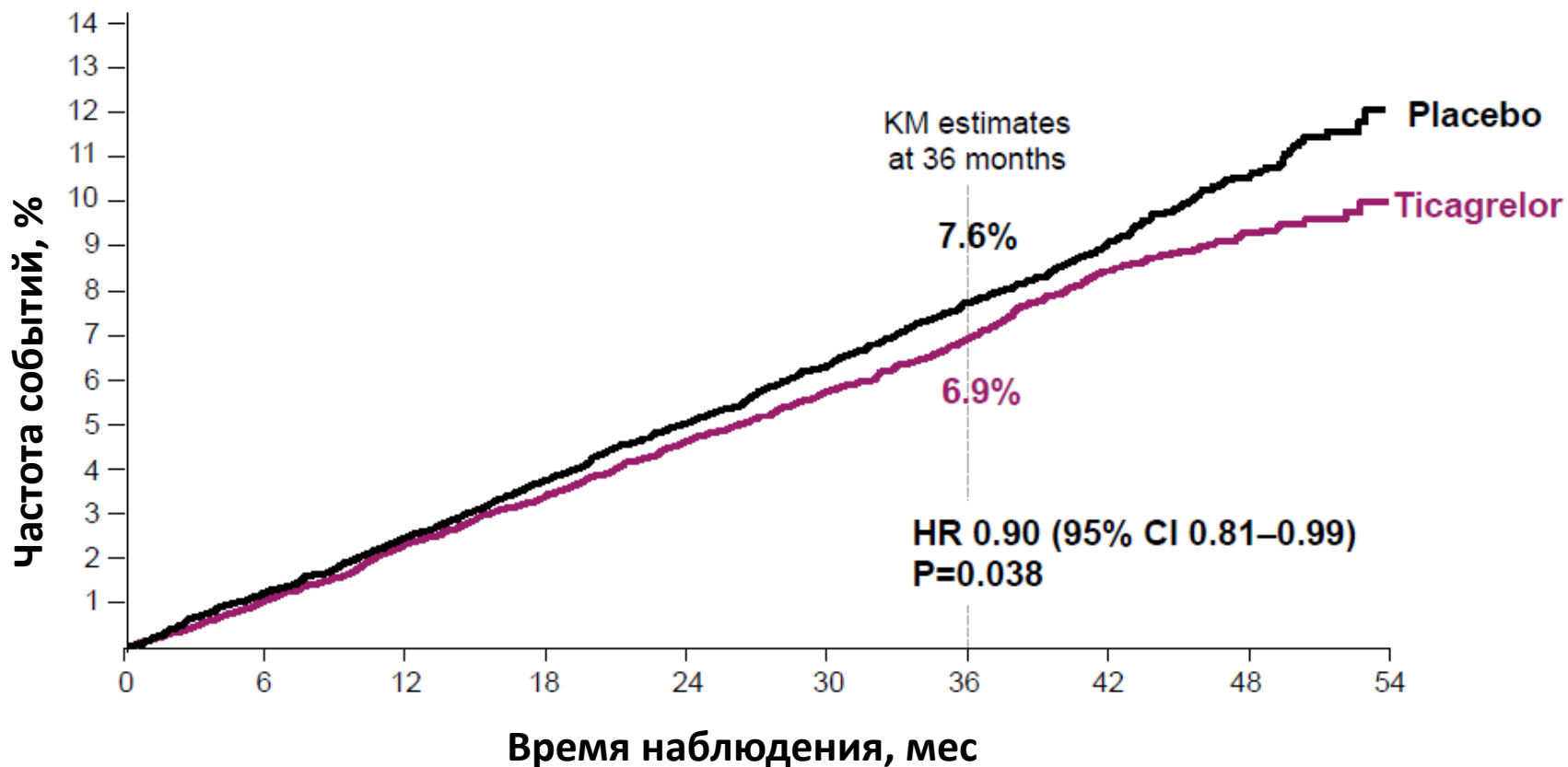


THEMIS: дизайн

Характеристика пациентов	Возраст, медиана	66 лет	
	Женщины	31,4%	
	ЧКВ	58%	
	ЧКВ, АКШ	7,0%	
	АКШ	21,8%	
	Без реваскуляризации	21,2%	
	Длительность СД, медиана	10 лет	
	Периферический атеросклероз	8,8%	
	КлКр, медиана	75 мл/мин	
Длительная отмена препаратов	Тикагрелор	33,8%	p<0,0001
	Плацебо	24,1%	

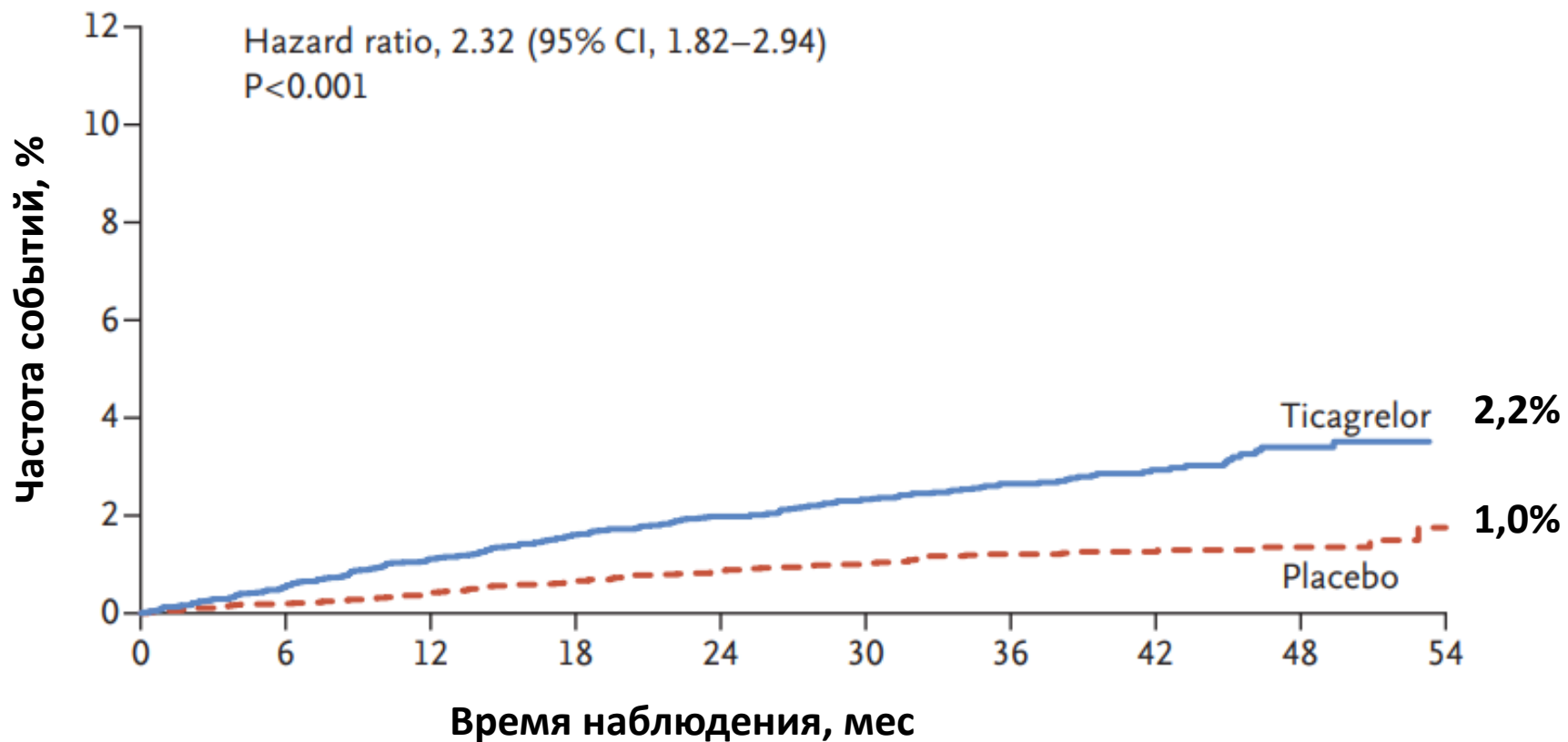
Первичная конечная точка

Частота смерти, ИМ, инсульта



Первичная конечная точка по безопасности

Большие кровотечения (TIMI)



Вторичные конечные точки

	Тикагрелор (n=9619) %	Плацебо (n=9601) %	ОШ (95% ДИ)
Смерть от всех причин	6,0%	6,2%	0,98 (0,87-1,1)
Сердечно-сосудистая смерть	3,8%	3,7%	
Инфаркт миокарда	2,8%	3,4%	0,84 (0,71-0,98)
Ишемический инсульт	1,6%	2,0%	0,80 (0,64-0,99)
Острая ишемия конечности/ампутация	0,1%	0,3%	0,45 (0,23-0,86)
Необратимые события (смерть от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт, фатальные кровотечения, внутричерепные кровотечения)	10,1%	10,8%	0,93 (0,86-1,02)

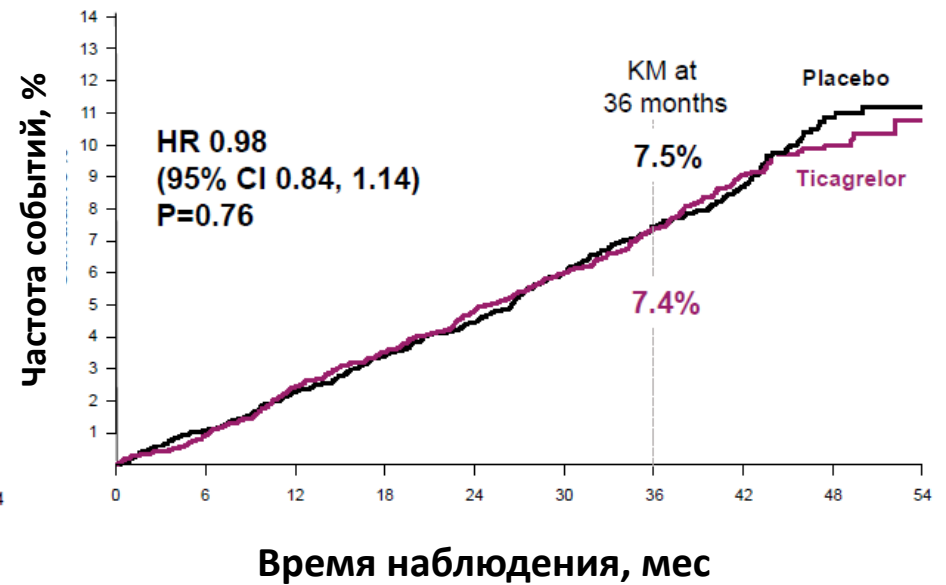
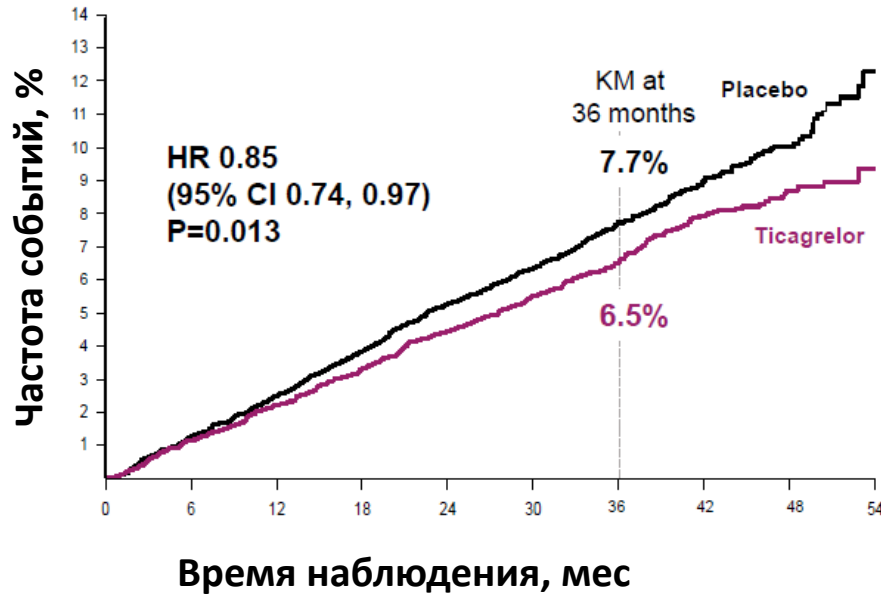
Субанализ THEMIS – PCl: пациенты с ЧКВ в анамнезе

Частота смерти, ИМ, инсульта

ЧКВ в анамнезе

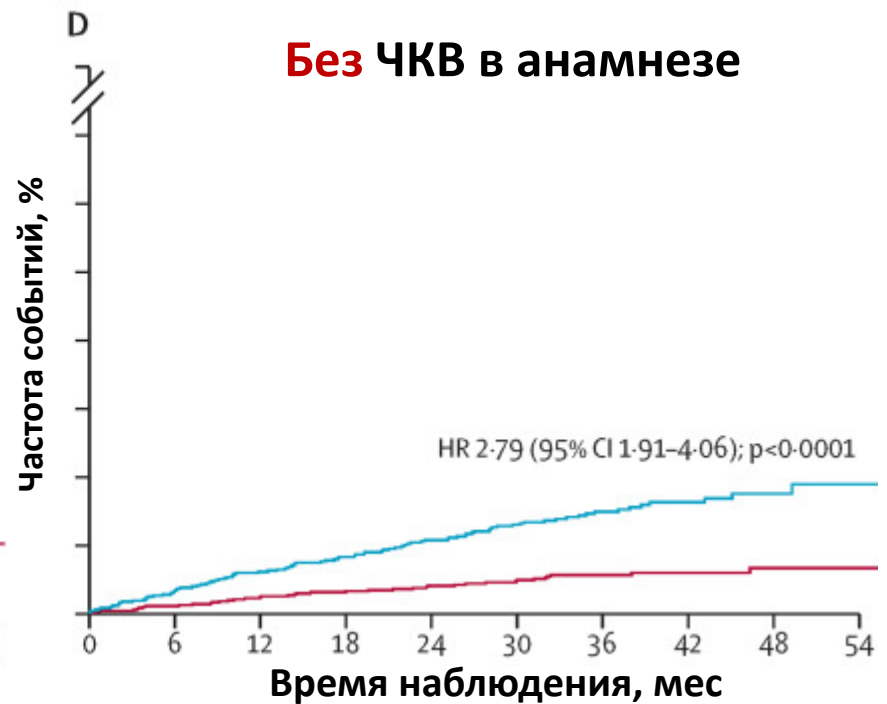
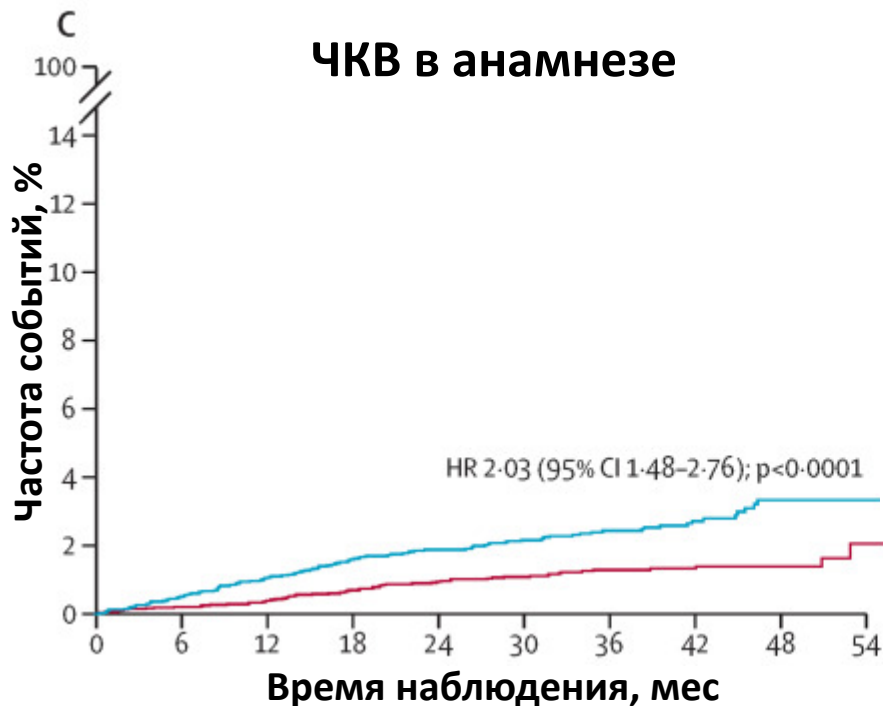
Interaction p=0.16

Без ЧКВ в анамнезе



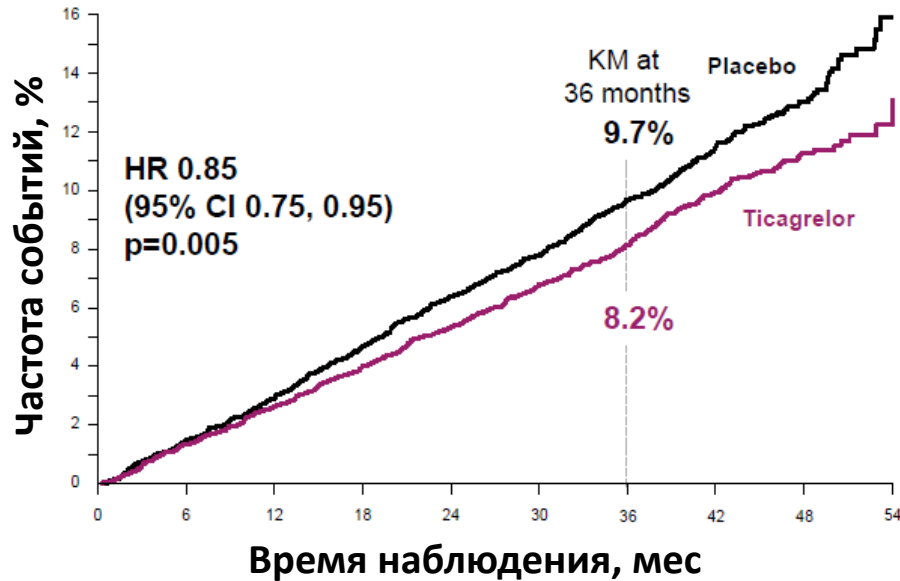
Первичная конечная точка по безопасности

Большие рывотечения (TIMI)



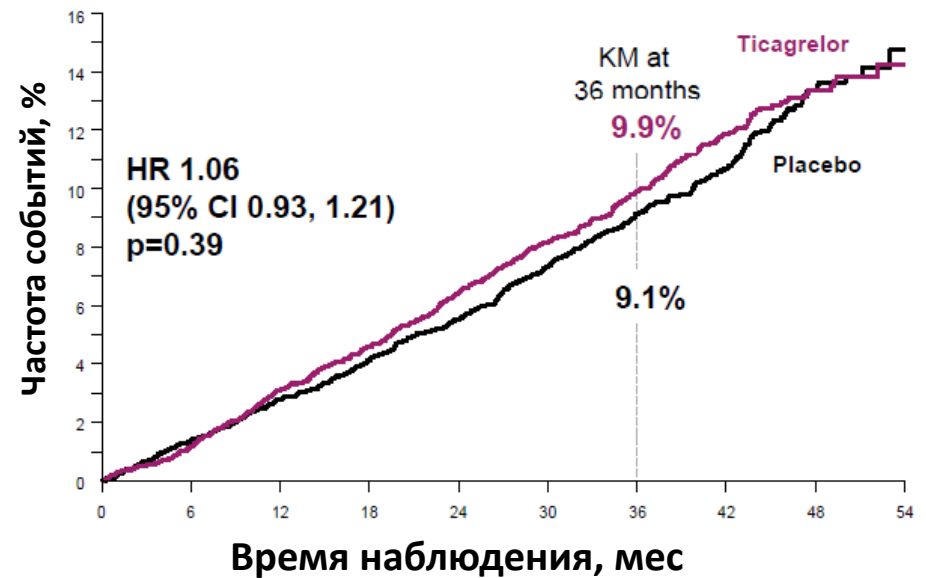
Необратимые события: смерть от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт, фатальные кровотечения, внутричерепные кровотечения

ЧКВ в анамнезе



Interaction p=0.012

Без ЧКВ в анамнезе



Каким пациентам со стабильной ИБС целесообразно добавление тикагрелора к аспирину?

	PEGASUS TIMI 54 60 мг N=21162	THEMIS PCI (субанализ) N=11154	THEMIS N=19220
Характеристика пациентов	<ul style="list-style-type: none"> • ИМ 1-3 года назад • Дополнительный фактор риска • Хорошая переносимость ДАТ в течение года • Без инсульта 	<ul style="list-style-type: none"> • СД 2 типа • ЧКВ в анамнезе (медиана – 3 г. назад) • Без ИМ • Без инсульта 	<ul style="list-style-type: none"> • СД 2 типа • Без ИМ • Без инсульта
Снижение частоты MACE	16%	15%	10%
↑ частоты больших кровотечений	В 2,32 раза	В 2,03 раза	В 2,32 раза

M.P. Bonaca, et al. N Engl J Med 2015; 372:1791-1800

D.L. Bhatt, et al. Lancet 2019;394:1169-80

P.G. Steg, et al. N Engl J Med 2019; 381:1309-1320

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

Добавление к аспирину второго антитромботического препарата для длительной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов с высоким риском ишемических осложнений , без высокого риска кровотечений	IIa	A
Добавление к аспирину второго антитромботического препарата для длительной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с умеренным риском ишемических осложнений , без высокого риска кровотечений	IIb	A

Drug option	Dose	Indication
Clopidogrel	75 mg o.d.	Post-MI in patients who have tolerated DAPT for 1 year
Prasugrel	10 mg o.d or 5 mg o.d.; if body weight <60 kg or age >75 years	Post-PCI for MI in patients who have tolerated DAPT for 1 year
Rivaroxaban	2.5 mg b.i.d.	Post-MI >1 year or multivessel CAD
Ticagrelor	60 mg b.i.d.	Post-MI in patients who have tolerated DAPT for 1 year