

## Исследование ISAR-REACT 5:

### прямое сравнение прасугрела и тикагрелора 2019-09-26

На Европейском конгрессе кардиологов в Париже были доложены результаты исследования ISAR-REACT 5, первого прямого сравнительного исследования тикагрелора и прасугрела у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), направляемых на реваскуляризацию. Исследователи предполагали доказать более высокую эффективность тикагрелора, однако, исходная гипотеза оказалась далека от истины. «Мы были просто шокированы полученными результатами», заявила руководитель исследования, доктор (MD) Стефани Шюпке (Дойчес Херццентрум, Мюнхен, Германия) во время утренней пресс-конференции с представителями ресурса TCTMD (<https://www.tctmd.com/news/prasugrel-bests-ticagrelor-acs-patients-heading-pci-isar-react-5>). «В начале исследования мы выдвинули предположение о превосходстве тикагрелора, однако результаты оказались прямо противоположными». Через один год наблюдения, у 9,3% пациентов, рандомизированных в группу тикагрелора, произошли инфаркт миокарда, инсульт, или смерть, по сравнению с 6,9% пациентов, рандомизированных в группу прасугрела; это различие было статистически значимым ( $P=0,006$ ). Д-р Шюпке, представившая результаты исследования на конгрессе, также отметила, что эффект прасугрела в отношении снижения риска ишемических осложнений не сопровождался увеличением частоты кровотечений, которые номинально преобладали в группе пациентов, получавших тикагрелор. Всего в исследовании ISAR-REACT 5 было рандомизировано более 4000 пациентов: 2012 в группу тикагрелора и 2006 в группу прасугрела. Необходимо отметить, что стратегии назначения исследуемых препаратов различались в зависимости от состояния пациента и схемы применения конкретных препаратов согласно клиническим рекомендациям (исследование было не ослепленным). Пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСП ST) начинали получать исследуемые препараты в момент рандомизации, в то время как, пациенты с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема ST получали тикагрелор в нагрузочной дозе в момент рандомизации, а прасугрел при проведении ангиографии; участники обеих исследуемых групп дополнительно получали поддерживающие дозы препаратов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Практически у 85% пациентов было проведено ЧКВ. Через 12 месяцев частота событий первичной комбинированной конечной точки, т.е. случаев инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или летальных исходов, значительно преобладали у пациентов, получавших тикагрелор по сравнению с пациентами, получавшими прасугрел, с отношением рисков 1,36 (95% ДИ 1,09-1,70). Частота каждого отдельного из событий комбинированной конечной точки оказалась сопоставимой или номинально меньшей в группе прасугрела – точки, которая по словам д-ра Шюпке, использовалась для формирования гипотезы. Первичная и вторичные конечные точки в исследовании ISAR-REACT 5 Показатели частоты тромбозов стента статистически значимо не различались между исследуемыми группами, но, тем не менее, этот показатель был количественно лучше в группе прасугрела (0,6%), чем в группе тикагрелора (1,1%). Важно отметить, что уменьшение частоты ишемических осложнений не сопровождалось увеличением частоты кровотечений: частота кровотечений 3-5 степени по классификации Академического исследовательского консорциума по кровотечениям (BARC) (первичная конечная точка оценки безопасности) составила 5,4% и 4,8% в группах тикагрелора и прасугрела, соответственно. В заключение пресс-конференции по результатам исследования д-р Шюпке отметила, что «Исследование ISAR-REACT 5 служит обоснованием выбора терапевтической стратегии на основе прасугрела в качестве антиагрегантной терапии первой линии у пациентов с острым коронарным синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСБП ST) при отсутствии предварительной антиагрегантной терапии». В своих комментариях прессе д-р Шюпке выразила уверенность в достаточной статистической мощности полученных результатов для внесения изменений в клинические рекомендации. Однако, со-модератор пресс-конференции профессор Стин Далби Кристенсен (Steen Dalby Kristensen), (Центр исследований сердечно-сосудистой патологии, Университет Аарус, Скежби, Дания) добавил, что для этого «необходимо подробное обсуждение в различных комитетах по клиническим рекомендациям». Но, по словам д-ра Шюпке, эти результаты уже оказали влияние на ее клиническую практику. «Для меня результаты очевидны», заявила она. Реакция на результаты исследования ISAR-REACT 5 Комментируя результаты исследования, озвученные в ходе пресс-конференции, а также в интервью ресурсу TCTMD, д-р Роксана Мейран (Roxana Mehran, Медицинская школа Икан в Маунт Синай, Нью Йорк) озвучила ряд сомнений, касающихся методологии исследования, включая его открытый дизайн, отсутствие тщательного контроля приема исследуемых препаратов, отмены и потерь при дальнейшем наблюдении в отношении анализов частоты кровотечений, сложности определения пользы и риска у пациентов с ОКС различной степени тяжести и различные режимы приема исследуемых препаратов. «Нам необходимо больше исследований подобного типа, однако позвольте мне начать с горячих поздравлений исследователям», заявила д-р Мейран ресурсу TCTMD. «Подобные прямые сравнительные исследования имеют огромное значение, и благодаря им мы можем обеспечить нашим пациентам лучшую из доступной на сегодняшний день медицинскую помощь, однако финансовая поддержка таких исследований крайне низка. Я призываю Национальный центр исследования здоровья (NIH), правительства разных стран и некоммерческие организации принять участие в финансировании исследований подобного типа, поскольку

при недостаточной поддержке исследователям приходится ограничиваться открытым дизайном, а также они вынуждены преодолевать проблемы, связанные с дальнейшим наблюдением. Кроме того, дизайн исследования без ослепления приводит к повышению риска ошибки восприятия». «Организаторы исследования ISAR REACT 5», продолжила д-р Мейран, «сделали все возможное в условиях имеющегося финансирования, однако, на мой взгляд, они попытались охватить слишком много нерешенных вопросов в рамках одного исследования. Популяция участников исследования была смешанной с разной степенью выраженности заболевания, и в некоторых случаях пациенты в группе прасугрела получали нестандартные поддерживающие дозы», добавила она. «Это звучит очень провокационно, но это очень важный момент. Несомненно, это знаковое исследование, однако его необходимо повторить и проверить». Д-р Жилль Монталеско (Gilles Montalescot, Клинический центр при университете Пити-Сальпетриер, Париж, Франция), участник обсуждения результатов исследования, также назвал его «знаковым», но высказал те же замечания, касающиеся его недостатков. Тем не менее, он обратил внимание на сильные стороны исследования, включая его «академический, жесткий и прагматический дизайн». В заключение он отметил, что исследование ISAR-REACT 5 является «очень информативным», однако требуется дополнительное изучение результатов в различных подгруппах его участников. «Что же такое исследование ISAR-REACT 5?» Задает вопрос д-р Монталеско и отвечает на него: «Исследование ISAR-REACT 5 – это знаковое исследование, которое, несомненно, повлияет на нашу практику, а также на клинические рекомендации, которые выйдут в свет в следующем, 2020, году».

#### **Источники:**

- <https://www.tctmd.com/news/prasugrel-bests-ticagrelor-acs-patients-heading-pci-isar-react-5>
- Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2019; Электронная публикация до выхода печатной версии.