Бочаров А. В., Сидоров Д. В.

ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева», Кострома, Россия

ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ТИКАГРЕЛОРА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Цель	Оценка геморагической безопасности тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) после тромболитической терапии (ТАТ).
Материал и методы	Проведено нерандомизированное исследование с участием 183 пациентов со сроком наблюдения 30 дней. Выполнено сравнение результатов по параметрам геморагической безопасности между группой пациентов (n=71) с ОКСпСТ, получивших тромболитическую терапию препаратом алтеплаза и раннее назначение тикагрелора (180 мг с дальнейшим переходом на прием 90 мг 2 раза в сутки ежедневно), с группой пациентов (n=112) с ОКСпСТ, получивших ТАТ препаратом алтеплаза и назначение клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг с дальнейшим переходом на прием 75 мг ежедневно). Первичной конечной точкой были кровотечения, ассоциированные с ТАТ, пациентов наблюдали в течение 30 дней.
Результаты	За период наблюдения ассоциированные с ТАТ кровотечения отмечены в группе тикагрелора у 11,3% больных, в группе клопидогрела – у 10,7% (p=0,9; отношение шансов 1,06 при 95% доверительном интервале от 0,41 до 2,73). В обеих группах отсутствовали внутричерепные кровоизлияния и кровотечения, приведшие к смертельному исходу.
Заключение	Отсутствуют достоверные различия по критериям геморагической безопасности между группами пациентов с ОКСпСТ после ТАТ алтеплазой и ранним назначением тикагрелора или клопидогрела.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; тикагрелор; клопидогрел; тромболитическая терапия; кровотечения; геморагическая безопасность
Для цитирования	Bocharov A. V., Sidorov D. V. The Bleeding Safety of Ticagrelor in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Treated With Fibrinolytic Therapy. Kardiologiya. 2020;60(6):92–95. [Russian: Бочаров А. В., Сидоров Д. В. Геморагическая безопасность тикагрелора у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии. Кардиология. 2020;60(6):92–95]
Автор для переписки	Бочаров Александр Владимирович. E-mail: bocharovav@mail.ru

Применение фармакоинвазивного подхода в качестве реперфузионной стратегии является критически важным для больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) в случаях, когда первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) невозможно провести в ближайшие 120 мин от момента первого контакта с медицинскими работниками [1]. Исследование STREAM доказало эффективность фармакоинвазивного подхода – при сроке наблюдения 1 год общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была сопоставима с таковой в группе ЧКВ [2].

Впервые внутривенная тромболитическая терапия (ТАТ), при которой использовалась стрептокиназа, при остром инфаркте миокарда была выполнена в 1958 г. Значительно позже, в 80-е годы XX века, эффективность ТАТ при указанной патологии была доказана в крупном рандомизированном исследовании GISSI-I [3]. Через некоторое время появились тромболитики второго (алтеплаза, проурокиназа) и третьего (тенектеплаза, ретаплаза) поколений, которые показали хорошие результаты при сосудистых катастрофах (ОКСпСТ, острое наруше-

ние мозгового кровообращения по ишемическому типу, тромбоэмболия легочной артерии), но одновременно увеличивали количество кровотечений [4].

С широким распространением ЧКВ становится актуальным вопрос дополнительной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) после ТАТ. В двух крупных рандомизированных исследованиях (COMMIT, CLARITY) [5] доказано достоверное снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в группе пациентов с ОКСпСТ после выполнения фибринолиза, которым назначались клопидогрел и ацетилсалициловая кислота (АСК). Назначение тикагрелора в ранние сроки у больных ОКСпСТ после тромболитической терапии практически не изучалось.

В крупном рандомизированном исследовании PLATO [6] доказано абсолютное преимущество тикагрелора над клопидогрелом у пациентов с ОКС, однако одним из критериев исключения являлся проведенный фибринолиз.

Этому вопросу посвящено также современное рандомизированное исследование TREAT [7]. Целью дан-

ного исследования было доказательство гипотезы об отсутствии преимуществ клопидогрела над тикагрелором у больных с ОКСпСТ после ТЛТ. По результатам этого исследования сделан вывод об отсутствии в течение первых 30 дней достоверных различий между отсроченным назначением тикагрелора или клопидогрела по риску возникновения кровотечений, связанных с тромбозом [7, 8], а также по частоте развития фатальных и внутричерепных кровотечений согласно критериям TIMI [9] и BARC [10]. Следует отметить, что в этом исследовании рандомизация больных в группы тикагрелора или клопидогрела проводилась почти через 12 ч после фибринолиза.

Цель – оценить геморрагическую безопасность тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОКСпСТ после ТЛТ.

Материал и методы

Проведено одноцентровое нерандомизированное исследование в период с 2014 по 2019 г. В исследование включали пациентов с ОКСпСТ, которым была проведена неэффективная ТЛТ алтеплазой и затем, не позднее 3 ч после ее окончания, выполнено ЧКВ. Кроме того, не позднее 3 ч после завершения фибринолиза пациентам назначалась антиагрегантная терапия: АСК, тикагрелор или клопидогрел.

Критериями неэффективности ТЛТ являлись рецидивирующая ишемия миокарда, нестабильность гемодинамики, отсутствие снижения подъема сегмента ST на электрокардиограмме более чем на 50% через 60–90 мин от момента окончания фибринолиза.

В исследование включили 183 пациентов. В группу тикагрелора вошел 71 пациент, у которого в качестве блокатора рецепторов P2Y₁₂ применялся тикагрелор: нагрузочная доза 180 мг не позднее 3 ч от момента окончания тромболитической терапии, затем 90 мг 2 раза в сутки ежедневно. В группе клопидогрела (n=112) в качестве блокатора ре-

цепторов P2Y₁₂ назначался клопидогрел: нагрузочная доза 600 мг не позднее 3 ч от момента окончания тромболитической терапии, затем 75 мг/сут ежедневно.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 75 лет, отсутствие приверженности к лекарственной терапии, противопоказания к приему дезагрегантов, наличие заболеваний, лимитирующих выживаемость, онкологические заболевания, хроническая почечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка менее 30%, выполненное ранее ЧКВ или аортокоронарное шунтирование, предшествующий постоянный прием блокаторов рецепторов P2Y₁₂ или пероральных антикоагулянтов.

Наблюдение проводилось на госпитальном и амбулаторном этапах на протяжении 30 дней после ТЛТ.

Конечными точками наблюдения являлись любые учитываемые кровотечения по шкалам TIMI [9] и BARC [10].

Все пациенты дали согласие на обработку персональных данных и медицинские вмешательства. Исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica версии 13.3 (TIBCO Software Inc., 2017). Результаты представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных применяли критерий U Манна–Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Отношение шансов (ОШ) развития неблагоприятных исходов рассчитывали по четырехпольным таблицам. При расчете ОШ также определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Различия между группами считали достоверными при p<0,05.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп

Показатель	Группа тикагрелора (n=71)	Группа клопидогрела (n=112)	p
Возраст, годы	61 [52,8; 65,1]	63 [51,9; 66,3]	0,84
Женский пол, % (абс.)	15,5 (11)	16,1 (18)	0,92
Артериальная гипертензия, % (абс.)	100 (71)	100 (112)	1,0
Дислипидемия, % (абс.)	95,8 (68)	93,8 (105)	0,8
Сахарный диабет, % (абс.)	23,9 (17)	20,6 (23)	0,72
Генерализованный атеросклероз, % (абс.)	45,1 (32)	50 (56)	0,62
Фибрилляция предсердий, % (абс.)	1,4 (1)	1,79 (2)	0,69
Курение, % (абс.)	33,8 (24)	36,6 (41)	0,82
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, % (абс.)	36,6 (26)	34,8 (39)	0,93
Постоянный прием нестероидных противовоспалительных средств, % (абс.)	39,4 (28)	36,6 (41)	0,82
Время от момента окончания тромболитической терапии до назначения тикагрелора или клопидогрела, мин	124 [60; 178]	118 [70; 172]	0,72

Таблица 2. Результаты исследования

Показатель	Группа тикагрелора (n=71)	Группа клопидогрела (n=112)	p
Классификация кровотечений TIMI, % (абс.)			
Незначительные	7 (5)	8 (9)	0,86
Умеренные	2,8 (2)	0,9 (1)	0,69
Большие	1,4 (1)	1,8 (2)	0,69
Классификация кровотечений BARC, % (абс.)			
Тип 1	5,6 (4)	6,3 (7)	0,88
Тип 2	4,2 (3)	2,7 (3)	0,88
Типы 3–5	1,4 (1)	1,8 (2)	0,69
Внутричерепные кровотечения, % (абс.)	0	0	1,0
Смертельные кровотечения, % (абс.)	0	0	1,0
Все кровотечения, % (абс.)	11,3 (8)	10,7 (12)	0,90

Результаты

Достоверных различий между группами по клинико-демографическим выявлено не было (табл. 1).

Анализ результатов не выявил достоверных различий между группами по частоте и риску возникновения геморрагических осложнений (табл. 2).

Обсуждение

В настоящее время тикагрелор является наиболее распространенным прямым блокатором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов. В исследовании PLATO доказана целесообразность замены клопидогрела на тикагрелор у больных с ОКС. Подобная замена уменьшает риск развития ССО, одновременно не увеличивая риск кровотечений [6], однако группа пациентов после ТЛТ была исключена из исследования. В итоге доказательств безопасного раннего применения тикагрелора у больных, получивших ТЛТ, получено не было.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST от 2017 г. [1] приводится рекомендация об использовании клопидогрела в качестве блокатора рецепторов P2Y₁₂ у больных после фибринолиза, переход на тикагрелор или прасутрел показан только через 48 ч после введения тромболитика. Однако данная рекомендация базируется только на мнении экспертов – класс рекомендации IIb.

Единственным крупным рандомизированным исследованием, которое изучило вопрос геморрагической безопасности у больных с ОКСпСТ после тромболиза и раннего назначения тикагрелора, явилось исследование TREAT, результаты которого свидетельствуют о безопасности раннего (в пределах 24 ч) применения тикагрелора у данной группы пациентов [7, 11].

Основной целью нашего исследования была оценка геморрагической безопасности в подобных ситуациях в течение 30 дней после выполнения фибринолиза; оценка влияния данной стратегии на тяжелые («большие») ССО не проводилась.

В нашем исследовании не получено достоверных различий по частоте тяжелых кровотечений между группами раннего назначения тикагрелора и клопидогрела после ТЛТ (ОШ 0,79 при 95% ДИ от 0,07 до 8,83; p=0,69). Мы также не получили достоверных различий между группами по частоте возникновения нетяжелых кровотечений (ОШ 1,12 при 95% ДИ от 0,4 до 3,08; p=0,88), что противоречит результатам исследования TREAT, в котором данные кровотечения чаще отмечались в группе тикагрелора [7].

Следует обратить внимание на главное отличие нашего исследования от исследования TREAT – медиана между окончанием ТЛТ и назначением блокаторов рецепторов P2Y₁₂ в исследовании TREAT составляла 11,4 ч [8], в нашем исследовании назначение препаратов этой группы осуществлялось не позднее 3 ч от момента окончания тромболиза.

Итогом нашего исследования явилось доказательство отсутствия различий по критериям геморрагической безопасности между группами раннего назначения тикагрелора или клопидогрела (не позднее 3 ч от момента окончания ТЛТ) у больных с ОКСпСТ не старше 75 лет, что свидетельствует о безопасности такой стратегии фармакоинвазивного подхода в условиях клинической практики. Тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований по изучению результатов раннего применения тикагрелора после ТЛТ у больных с ОКСпСТ.

Заключение

Отсутствуют достоверные различия по критериям геморрагической безопасности между группами пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии алтеплазой и ранним применением тикагрелора или клопидогрела.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
2. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(15):1379–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1301092
3. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986;1(8478):397–402. PMID: 2868337
4. Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(11):1867–70. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00881.x
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9497):1607–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
7. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, Jiang L, Goodman S, Nicholls SJ et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the ticagrelor in patients with ST elevation myocardial infarction treated with thrombolysis (TREAT) trial. *American Heart Journal*. 2018;202:89–96. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.02.017
8. Yancy CW, Harrington RA. The TREAT Trial—Moving ST-Elevation Myocardial Infarction Care Forward, With More to Do. *JAMA Cardiology*. 2018;3(5):399–400. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0644
9. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial—Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(1):1–11. DOI: 10.1016/0735-1097(88)90158-1
10. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
11. Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF, Fonseca FA, Jiang L, Goodman SG et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(22):2819–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.011