Сравнение эффективности приема тикагрелора и клопидогрела после фармакологического тромболизиса у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты рандомизированного исследования TREAT (Ticagrelor in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Pharmacological Thrombolysis)

Источник: *Berwanger O., Nicolau J.C., Carvalho A.C., et al.* Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol 2018 Mar 11. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0612. [Epub ahead of print].

У больных моложе 75 лет с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST отсроченное назначение тикагрелора после фибринолитической терапии было не менее безопасно по сравнению с клопидогрелом по влиянию на риск развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI в течение 30 дней наблюдения.

АСК — ацетилсалициловая кислота
ВЧК — внутричерепное кровоизлияние
ИМ — инфаркт миокарда
ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТЛТ — тромболитическая терапия
ФТ — фибринолитическая терапия
ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях
PLATO — Platelet Inhibition and Patient Outcomes
TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction

Предпосылки к проведению исследования

Выполнение первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) считается предпочтительной тактикой достижения реперфузии у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Однако в мире много мест, где отсутствует возможность своевременного лечения больных с ОИМпST в соответствии с современными клиническими рекомендациями [1, 2]. В связи с этим у многих больных с ОИМпST в качестве начальной тактики достижения реперфузии применяют фибринолитическую терапию (ФТ) [3, 4]. Результаты 2 крупных РКИ [5, 6] свидетельствовали о том, что применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом приводит к снижению частоты развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Тикагрелор представляет собой обратимый и длительно действующий антагонист рецептора аденозиндифосфата $P2Y_{12}$ [7, 8], применение которого приводит к более быстрому, выраженному и устойчивому подавлению рецепторов $P2Y_{12}$ по сравнению с клопидогрелом. В ходе выполнения исследования PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [9] прием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом приводил к статистически значимому снижению смертности от осложнений сосудистых заболеваний, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта в отсутствие увеличения риска развития тяжелых кровотечений в целом.

Несмотря на такие преимущества приема тикагрелора, в исследование PLATO не включались больные, у которых в течение предшествующих 24 ч была выполнена ФТ. Опасения по поводу использования тикагрелора в такой ситуации касаются возможного увеличения риска развития тяжелых кровотечений, особенно внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) или смертельного кровотечения. У больных с ОИМпST при возникновении кровотечения увеличивается риск развития тяжелых осложнений ССЗ и смерти.

Цель исследования

Оценить эффективность применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОИМпST, которым выполняли тромболизис.

Структура исследования

Международное многоцентровое открытое рандомизированное исследование с использованием слепого метода при оценке неблагоприятных клинических исходов; продолжительность наблюдения 30 дней.

Больные

В исследование включали больных моложе 75 лет с ОИМпST по данным электрокардиограммы (подъем сегмента ST от изоэлектрической линии на 1 мм или более в двух последовательных отведениях от конечностей или грудных отведениях у мужчин и при повышении на 1,5 мм в отведениях V_1—V_3 и на 1 мм в отведениях от конечностей у женщин), которые обращались за медицинской помощью в течение 24 ч после развития клинических проявлений заболевания и у которых была выполнена ФТ.

Главные критерии исключения: наличие любых противопоказаний к приему клопидогрела, прием антикоагулянтов, повышенный риск развития брадикардии и сопутствующая терапия сильными ингибиторами или индукторами цитохрома Р-450 3А.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу приема тикагрелора с применением нагрузочной дозы 180 мг (группа тикагрелора) или клопидогрела с применением нагрузочной дозы от 300 до 600 мг (группа клопидогрела) как можно в более ранние сроки после развития ОИМпST и не позднее чем через 24 ч после развития ОИМпST. Рандомизацию выполняли с использованием слепого метода с помощью программы, расположенной в Интернете. Применяли блоковую рандомизацию с перемещенными

блоками по 6 больных в каждом блоке, а также стратификацию в зависимости от исследовательского центра. Допускалось включение в исследование больных, которые до рандомизации принимали клопидогрел.

В случае рандомизации в группу тикагрелора рекомендовалось применение насыщающей дозы, а при рандомизации в группу клопидогрела в случае выполнения ЧВКА больные могли по усмотрению исследователя и в соответствии с местными рекомендациями дополнительно принимать 300 мг клопидогрела. Поддерживающая доза тикагрелора составляла 90 мг 2 раза в день, клопидогрела — 75 мг 1 раз в день.

Все больные в случае переносимости принимали АСК по 75—100 мг в день. У больных, которые ранее не принимали АСК, рекомендовалось применение нагрузочной дозы АСК по 162—325 мг. Решение о применении другого лечения ИМ и последующей реваскуляризации принималось по усмотрению лечащего врача.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель безопасности: частота развития тяжелого кровотечения по классификации TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

Дополнительные показатели безопасности: частота развития тяжелых или слабовыраженных кровотечений по критериям PLATO и критериям консорциума академических исследователей, а также клинически значимых нетяжелых кровотечений или слабовыраженных кровотечений по критериям TIMI.

Основные результаты

Средний возраст больных составлял 58±9,5 года; 77,1% — мужчины; 57,3% — представители европеоидной расы.

В течение 30 дней после рандомизации тяжелые кровотечения по классификации TIMI в группе тикагрелора и группе клопидогрела наблюдалось у 0,73 и 0,69% больных соответственно (абсолютное различие 0,04% при 95% ДИ от –0,49 до 0,58%; p<0,001 для анализа, выполненного для проверки гипотезы о не менее высокой безопасности тикагрелора).

Частота тяжелых кровотечений по критериям PLATO и кровотечений 3—5-го типа по критериям консорциума академических исследователей в группе тикагрелора и группе клопидогрела составляла 1,2 и 1,38% соответственно (абсолютное различие –0,18% при 95% ДИ от –0,89 до 0,54%; p=0,001 для анализа, выполненного для проверки гипотезы о не менее высокой безопасности тикагрелора). В группе тикагрелора и группе клопидогрела была сходная частота развития смертельных кровотечений (0,16 и 0,11% соответственно; p=0,67) и ВЧК (0,42 и 0,37% соответственно; p=0,82). Частота развития слабовыраженных и минимальных кровотечений в группе тикагрелора была выше, чем в группе клопидогрела.

Комбинированный показатель смертности от осложнений сосудистых заболеваний, частоты развития ИМ или инсульта в группе тикагрелора и группе клопидогрела составил 4 и 4,3% соответственно (отношение риска 0,91 при 95% ДИ от 0,67 до 1,25; p=0,57).

Выводы

У больных моложе 75 лет с ОИМпST отсроченное назначение тикагрелора после ФТ было не менее безопасно по сравнению с клопидогрелом по влиянию на риск развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI в течение 30 дней наблюдения.

Вопросы и комментарии

1. Каковы основные результаты исследования TREAT?

В ходе выполнения исследования TREAT были получены данные о том, что у больных моложе 75 лет с ОИМпST, у которых применялась ФТ в качестве начальной тактики достижения реперфузии, отсроченное назначение тикагрелора было не менее безопасно по сравнению с клопидогрелом по влиянию на риск развития тяжелых кровотечений (по критериям TIMI, PLATO и консорциума академических исследователей) в течение 30 дней после рандомизации. Причем результаты были сходными по данным анализа, выполненного как исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение, так и в зависимости от реально применявшегося лечения. Следует отметить, что частота развития смертельных кровотечений и ВЧК была сходной в группе тикагрелора и группе клопидогрела. Напротив, число слабовыраженных, минимальных и любых кровотечений было больше в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела. Поскольку большинство больных до рандомизации принимали клопидогрел, полученные результаты, скорее, свидетельствуют о том, что перевод больных с приема клопидогрела на прием тикагрелора не менее безопасен, чем продолжение приема клопидогрела.

2. Не противоречат ли результаты исследования TREAT результатам ранее выполненных исследований?

Полученные в ходе выполнения исследования TREAT результаты не противоречат результатам ранее выполненных небольших исследований по сравнительной оценке применения тикагрелора и клопидогрела у больных с ОИМпST, которым проводили ФТ. В исследование P. Dehghani и соавт. [10] были включены 144 больных, у которых в ранние сроки после реперфузионной терапии с помощью тенектеплазы выполнялось ЧВКА. Все больные до рандомизации принимали клопидогрел, а медиана продолжительности периода между началом тромболитической терапии (ТЛТ) и рандомизацией (и начало приема тикагрелора или клопидогрела) составляла около 6 ч. В обеих группах частота развития кровотечений 3—5-го типа, по критериям консорциума академических исследователей, в течение 30 дней после рандомизации составляла около 1,3%. Таким образом, частота развития таких кровотечений в ходе выполнения данного исследования была сходной с таковой в исследовании TREAT.

В исследовании SAMPA (Sampling $P2Y_{12}$ Receptor Inhibition With Prasugrel and Ticagrelor in Patients Submitted to Thrombolysis) [11], в ходе выполнения которого сравнива-

ли эффекты приема тикагрелора и прасугрела у больных с ОИМпST после применения ФТ, как и в исследовании TREAT, все больные принимали клопидогрел до рандомизации, а медиана продолжительности периода между началом ТЛТ и рандомизацией достигала 12,2 ч. В ходе выполнения этого исследования в течение 30 дней наблюдения не было отмечено случаев развития тяжелого кровотечения. Результаты еще одного небольшого исследования также свидетельствовали о низкой частоте развития кровотечения при применении тикагрелора после ТЛТ [12].

3. Какими факторами можно объяснить низкую частоту развития кровотечений в исследовании TREAT?

Авторы данного исследования выделяют несколько факторов, которые могли обусловливать низкую частоту развития кровотечений в ходе его выполнения. Во-первых, исключение из исследования больных старше 75 лет, во-вторых, преимущественно мужской пол больных и, в-третьих, относительно низкий риск развития осложнений. Кроме того, несмотря на стандартизованный подход к подтверждению неблагоприятных клинических исходов, низкая частота переливания крови в некоторых странах могла обусловливать снижение числа диагностированных тяжелых кровотечений. Однако, как бы там ни было, частота развития тяжелых кровотечений в ходе выполнения исследования TREAT была сходной с таковой в исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) [13]: частота развития смертельных кровотечений, а также кровотечений, при которых требовалось переливание крови, или ВЧК в подгруппе применения ФТ составляла 0,65%.

4. Какие можно отметить недостатки исследования TREAT?

Сравнение частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в показатели безопасности, между исследованием TREAT и другими крупными исследованиями по оценке эффектов тикагрелора у больных с острым коронарным синдромом затруднено различиями в схемах исследований, характеристиках включенных в них больных, а также продолжительности наблюдения. Тем не менее, по данным анализа данных об участниках исследования PLATO с ОИМпST [14], частота развития ВЧК была очень небольшой и не различалась между группами (в группе тикагрелора и группе клопидогрела 0,4 и 0,2% соответственно). Такие данные в целом совпадают с частотой развития ВЧК в исследовании TREAT. Учитывая низкую частоту развития тяжелых кровотечений, еще одним ограничением данного исследования можно считать слишком широкие границы ДИ (1%) для анализа, выполненного с целью проверки гипотезы о не менее высокой безопасности приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, которая отражает небольшой размер выборки. Такая граница была выбрана на основании мнения экспертов и сходна с границей, которая использовалась в ранее выполненных исследованиях, включавших больных с острым коронарным синдромом [15, 16], но результаты исследований, включавших сходную с исследованием TREAT популяцию, не были доступны в период разработки протокола исследования. В то же время верхняя граница ДИ для риска развития тяжелых кровотечений в соответствии с различными классификациями во всех случаях была меньше 0,6; так что такая граница была намного меньше, чем заранее определенная граница 1%. Наконец, как и в ранее выполненных исследованиях по оценке эффектов тикагрелора, несмотря на более высокую частоту развития одышки при приеме тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, частота прекращения приема препарата из-за такого нежелательного явления была небольшой в ходе выполнения исследования TREAT.

5. Какова была частота развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в исследования TREAT?

В ходе выполнения исследования TREAT частота развития тяжелых осложнений ССЗ в течение 30 дней в группе тикагрелора и группе клопидогрела была сходной. Ввиду небольшого числа неблагоприятных исходов статистическая мощность исследования для оценки преимуществ приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелом была ограниченной, так что полученные результаты по частоте развития осложнений ССЗ следует интерпретировать с осторожностью, а сам анализ частоты развития таких исходов следует рассматривать как поисковый. Отсутствие различий между группами по частоте развития осложнений ССЗ при небольшом периоде наблюдения совпадает с результатами ранее выполненных исследований. Так, по результатам анализа данных об участниках исследования PLATO с ОИМпST (n=7544) [14], влияние приема тикагрелора на риск развития тяжелых осложнений ССЗ начинало проявляться со временем, а анализ кривых, отражающих частоту развития неблагоприятных исходов, подтверждал появление преимуществ только при длительной терапии. Кроме того, полученные результаты могли быть обусловлены, по крайней мере отчасти, строгими критериями, которые использовали члены комитета по подтверждению клинических исходов, в частности при подтверждении повторного ИМ; иногда такие исходы подтверждались только в случае развития ОИМпST и повышения концентрации кардиоспецифичных биомаркеров в крови.

6. Как могла влиять на результаты исследования продолжительность периода между выполнением тромболизиса и рандомизацией?

Медиана продолжительности периода между применением ФТ и рандомизацией, как и во многих менее крупных исследованиях, достигала примерно 11 ч, что превышает время полувыведения фибринспецифичных фибринолитических препаратов. Таким образом, можно предполагать, что больные, у которых в ранние сроки после применения ФТ развилось кровотечение, не включались в исследование. Тем не мене следует отметить, что в исследование TREAT больных можно было включать в течение первых 4 ч после применения ТЛТ. Как и предполагалось, частота развития тяжелых кровотечений по критериям TIMI в течение 30 дней после рандомизации была выше (1,37% как при использовании тикагрелора, так и использовании клопидогрела) в подгруппе больных, которые рандомизировались в более ранние сроки после ФТ, по сравнению с больными, рандомизированными в более поздние сроки. Несмотря на то что данное исследование не имело достаточной статистической мощности для проверки гипотезы о не менее высокой безопасности приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в подгруппах больных с определенными характеристиками, включая больных, которые приняли тикагрелор в более ранние сроки после ФТ, число тяжелых кровотечений бы-

ло сходным в группе приема тикагрелора и группе приема клопидогрела независимо от продолжительности периода между применением ТЛТ и рандомизацией. Следует также напомнить, что в исследовании TREAT не изучались эффекты терапии у больных старше 75 лет.

7. Каково значение результатов исследований TREAT для клинической практики?

Большинство больных, включенных в исследование TREAT, до рандомизации принимали клопидогрел. В связи с этим, учитывая рекомендации по тактике лечения больных с ОИМпST [4], указывающие на возможность приема тикагрелора не ранее 48 ч после выполнения ФТ, а также то, что больных, у которых в течение предшествующих 24 ч выполнялась ФТ, не включали в исследование PLATO, по мнению авторов данного исследования, его результаты предоставляют практикующим врачам новую информацию о тактике лечения больных с ОИМпST. Кроме того, в исследовании PLATO более 50% больных до рандомизации принимали клопидогрел и после этого были распределены в группу приема тикагрелора или группу приема клопидогрела, но риск развития кровотечений у таких больных был сопоставим с таковым у больных, которые не принимали клопидогрел без использования слепого метода. Таким образом, на основании полученных в исследовании TREAT данных, можно считать, что больных моложе 75 лет с ОИМпST, которые на начальном этапе лечения приняли клопидогрел, можно безопасно перевести на прием тикагрелора в течение первых 24 ч после выполнения ФТ. Приведет ли такая тактика к уменьшению частоты развития осложнений ССЗ в отдаленные сроки после вмешательства, еще предстоит установить. Данное исследование было начато по инициативе исследователей и имело ограниченное финансирование, что не позволяло выполнить его как двойное слепое двойное плацебо-контролируемое. Авторы данного исследования старались уменьшить риск возникновения систематических ошибок, связанный с открытым характером исследования, за счет использования слепого метода при подтверждении клинических исходов.

Таким образом, можно считать, что у больных моложе 75 лет с ОИМпST отсроченный прием тикагрелора после выполнения ФТ не менее безопасен по сравнению с приемом клопидогрела по влиянию на риск развития тяжелых кровотечений по критериям TIMI в течение 30 дней наблюдения. Однако частота развития слабовыраженных кровотечений увеличивалась при использовании тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в отсутствие преимуществ по влиянию на частоту развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в показатели эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vora A.N., Holmes D.N., Rokos I., et al.* Fibrinolysis use among patients requiring interhospital transfer for ST-segment elevation myocardial infarction care: a report from the US National Cardiovascular Data Registry. JAMA Intern Med 2015;175:207—215.
2. *Gandhi S., Zile B., Tan M.K., et al*; Canadian ACS Reflective Group. Increased uptake of guideline-recommended oral antiplatelet therapy: insights from the Canadian acute coronary syndrome reflective. Can J Cardiol 2014;30:1725—1731.
3. *O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al*; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127:e362—e425.
4. *Ibanez B., James S., Agewall S., et al*; ESCScientific Document Group. 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). Eur Heart J 2018;39:119—177.
5. *Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., et al*; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607—1621.
6. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al*; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179—1189.
7. *Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S., et al.* Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. Eur Heart J 2006;27:1038—1047.
8. *Husted S., van Giezen J.J.J.* Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. Cardiovasc Ther 2009;27:259—274.
9. *Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al;* PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045—1057.
10. *Dehghani P., Lavoie A., Lavi S., et al.* Effects of ticagrelor versus clopidogrel on platelet function in fibrinolytic-treated STEMI patients undergoing early PCI. Am Heart J 2017;192:105—112.
11. *Guimarães L.F., Généreux P., Silveira D., et al.* P2Y12 receptor inhibition with prasugrel and ticagrelor in STEMI patients after fibrinolytic therapy: Analysis from the SAMPA randomized trial. Int J Cardiol 2017;230:204—208. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.173. Epub 2016 Dec 27.
12. *Alexopoulos D., Perperis A., Koniari I., et al.* Ticagrelor versus high dose clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction patients with high platelet reactivity post fibrinolysis. J Thromb Thrombolysis 2015; 40:261—267.
13. *Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., et al*; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607—1621.
14. *Steg P.G., James S., Harrington R.A., et al*; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. Circulation 2010;122:2131—2141.
15. *Van De Werf F., Adgey J., Ardissino D., et al*; Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet 1999;354:716—722.
16. *Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G., et al*; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2218—2230.