

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ТИКАГРЕЛОР И ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА. ЧТО ИЗМЕНИТСЯ ПОСЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TREAT?

Аверков О. В., Вечорко В. И.

Первичное ЧКВ считается предпочтительным методом реперфузии у больных с ИМпСТ. В случае невозможности своевременного первичного ЧКВ, рекомендуется фармакоинвазивный подход, включающий немедленный системный тромболитис. Несмотря на широкое применение тикагрелора у больных с ИМ, безопасность его использования в сочетании с тромболитисом (в первые 24 часа от начала ИМпСТ) до 2018 года оставалась неизвестной. В исследовании TREAT больные от 18 до 75 лет с ИМпСТ (с началом симптомов в пределах 24 часов), получившие тромболитик, рандомизированы к лечению тикагрелором или клопидогрелом. Через 30 дней после рандомизации показано, что геморрагическая безопасность тикагрелора, оцененная на уровне частоты крупных кровотечений, была не хуже, чем у клопидогрела. Таким образом результаты исследования TREAT, вместе с ранее полученными результатами исследования PLATO, позволяют распространить показания к применению тикагрелора (или переходу на его прием с приема клопидогрела) в пределах первых 24 часов от начала ИМ у больных, получивших в качестве начальной реперфузии тромболитическую терапию.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):65–70<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-65-70>**Ключевые слова:** тромболитис, реперфузионная терапия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тикагрелор.**Конфликт интересов:** не заявлен.¹ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, Москва; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Аверков О. В.* — д.м.н., заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, профессор кафедры Госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3010-755X, Вечорко В. И. — к.м.н., главный врач, доцент кафедры Госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3568-5065.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
oleg.averkov@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, РФ — Российская Федерация, ЧКВ — чрезкожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Рукопись получена 16.07.2018

Рецензия получена 27.07.2018

Принята к публикации 03.08.2018

TICAGRELOR AND THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION: WHAT DOES THE TREAT STUDY CHANGE?

Averkov O. V., Vechorko V. I.

Primary percutaneous intervention (PCI) is a preferable reperfusion method in patients with STEMI. If on-time PCI is not possible, pharmacoinvasive approach is recommended that includes urgent systemic thrombolysis. Regardless the broad usage of ticagrelor in MI patients, its safety in combination with thrombolysis (first 24 hours from STEMI onset) before the year 2018 was unknown. In the TREAT study the patients 18-75 year old with STEMI (symptom onset within 24 hours), received thrombolytic drug, were randomized to ticagrelor or clopidogrel group. In 30 days from randomization it was shown that hemorrhagic safety of ticagrelor, at the level of major bleedings, was non-inferior than of clopidogrel. Therefore the TREAT study results, together with PLATO, make it to widen the indications for ticagrelor (and shift from clopidogrel) within first 24 hours of MI onset in patients received thrombolysis as a method of primary reperfusion.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):65–70<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-65-70>**Key words:** thrombolysis, reperfusion therapy, ST elevation myocardial infarction, ticagrelor.**Conflicts of Interest:** nothing to declare.¹O. M. Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Averkov O. V. ORCID: 0000-0002-3010-755X, Vechorko V. I. ORCID: 0000-0003-3568-5065

Главным в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) является неотложная реперфузионная терапия. Современные рекомендации по ведению больных с ИМпСТ в качестве оптимального метода реперфузии рассматривают первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [1, 2]. У больных ИМпСТ с невозможностью получить своевременное первичное ЧКВ, достаточно эффективная реперфузия может быть достигнута при системном тромболитисе [3–6]. Задержка с выполне-

нием первичного ЧКВ больше чем на 2 часа (относительно возможного начала лечения тромболитиком) фактически отменяет приоритетное положение первичного ЧКВ, т.к. смертность больных при двух обсуждаемых стратегиях реперфузии оказывается сходной [7, 8]. В последние годы своеобразным компромиссом в противостоянии первичного ЧКВ и тромболитиса при ИМ считается фармакоинвазивное лечение: если первичное ЧКВ не может быть выполнено в пределах 2 часов после первого меди-

цинского контакта, проводится немедленная тромболитическая терапия с последующей слегка отсроченной коронарной ангиографией/ЧКВ или со спасительным ЧКВ (при отсутствии признаков реперфузии) [1, 2]. Успешность комбинированного (фармакоинвазивного) подхода подтверждена результатами исследования STREAM [1]: суммарная частота смертельных исходов, случаев кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности или повторного инфаркта миокарда в течение 30 дней была одинаковой в группах первичного ЧКВ и фармакоинвазивного подхода. В обеих группах при наблюдении до 1 года отмечены сходная общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин [9].

В условиях реальной клинической практики доступность первичного ЧКВ может быть сильно ограниченной. Нередко учреждения, призванные выполнять первичные ЧКВ, не работают в режиме “24 часа/7 дней в неделю”, в том числе и в достаточно развитых Европейских странах [10]. При транспортировке больных из дома на большие расстояния или в условиях тяжелой дорожной ситуации, например, пробок, а также при переводе из стационара без возможностей для выполнения ЧКВ, задержка с выполнением процедуры может быть очень существенной [8].

В результате потребность в тромболитической терапии при инфаркте миокарда остается достаточно высокой, даже в странах с неплохой организацией помощи таким больным [10, 11].

Антитромбоцитарная терапия во время и после реперфузии

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) сочетанием аспирина и клопидогрела (антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) используется для поддержки реперфузии в виде тромболитической терапии [1, 2] на основании результатов исследований CLARITY-TIMI 28 (NCT00714961) и COMMIT-CCS2 (NCT00222573) [12, 13]. В исследовании CLARITY больные в пределах 12 часов от появления симптомов ИМпСТ были рандомизированы к приему клопидогрела (300 мг нагрузочная доза, затем 75 мг в день) или к приему плацебо. Все они получили тромболитическую терапию, а через 2-8 дней большинство из них прошло ангиографическое обследование. По сравнению с плацебо лечение клопидогрелом приводило к 36% снижению риска развития совокупности событий в виде окклюзии артерии, кровоснабжающей зону инфаркта миокарда, смерти или рецидива инфаркта миокарда к моменту выполнения коронарографии [13]. В исследовании COMMIT больные уже в пределах 24 часов от начала ИМпСТ были рандомизированы к приему клопидогрела (75 мг в день без нагрузочной дозы) или к приему плацебо; около половины боль-

ных получили тромболитическую терапию. Лечение клопидогрелом (по сравнению с плацебо) в этом исследовании приводило к статистически значимому снижению суммы событий, определенных как первичная конечная точка (смертность, рецидив инфаркта или инсульт в течение периода лечения (медиана у выживших — 15 дней) [12]. В группе клопидогрела не отмечено заметного увеличения риска смертельных кровотечений, внутричерепных кровотечений или кровотечений, требующих переливания препаратов крови [12].

Возможность успешной замены клопидогрела на более мощный современный блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов тикагрелор у широкого спектра больных с острым коронарным синдромом показана в исследовании PLATO (NCT00391872) [14]. Выяснилось, что назначение его в пределах 24 часов от начала симптомов острого коронарного синдрома снижает суммарный риск ишемических событий (ИМ, инсульта или смерти от сосудистых причин): отношение рисков — 0,84, 95% доверительный интервал 0,77-0,92, p<0,001) и сопровождается снижением риска смерти от всех причин за 12 месяцев наблюдения [14]. Преимущество тикагрелора наблюдалось и в подгруппе больных с ИМпСТ [14, 15]. Использование тикагрелора не увеличивало суммарный риск крупных кровотечений (по сравнению с использованием клопидогрела), но его применение было связано с большей частотой т.н. спонтанных крупных кровотечений (крупных кровотечений, не связанных с операцией шунтирования коронарных артерий), включая фатальные внутричерепные кровотечения [14].

Результаты исследования PLATO, применительно к больным ИМпСТ, касаются исключительно больных с планируемым первичным ЧКВ. Больные, получившие фибринолитическую терапию в пределах 24 часов до рандомизации, согласно протоколу исследования PLATO, не включались в исследование [14]. Результатом подобной селекции стал пробел в доказательствах возможности безопасного раннего применения тикагрелора у больных, получивших фибринолитическую терапию. Несмотря на это, действующая инструкция к тикагрелору допускает возможность его использования в первые 24 часа после введения тромболитика в связи с ИМпСТ, но призывает действовать с осторожностью [16]. Европейские рекомендации по ведению больных ИМпСТ выпуска 2017 года предлагают использовать клопидогрел перед, во время и сразу после тромболитика; а переход на более мощные блокаторы P2Y₁₂ допускают только после своеобразного периода безопасности, ограниченного 48 часами (после введения тромболитика) [2]. Действительно, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики рекомендуемых тромболитиков не дают оснований ожидать, что

более мощный блокатор P2Y₁₂ повысит риск кровотечения после прекращения действия тромболитика. С другой стороны, также нет поводов сомневаться, что тикагрелор сможет показать клинически значимое преимущество, экстраполируемое из результатов исследования PLATO. Таким образом, для больных, которые получают тромболитик и впоследствии подвергаются ЧКВ (фармакоинвазивный подход), в действующих рекомендациях допускается переход от клопидогрела к прасугрелу или тикагрелору только через 48 часов после начала тромболитизиса.

Исследование TREAT

Замысел и методология. Исследование TREAT (NCT02298088) было задумано, чтобы оценить геморрагическую безопасность тикагрелора (в сравнении с клопидогрелом) у больных ИМпСТ, получавших тромболитик [17, 18]. Номинально исследование TREAT — международное исследование III фазы, инициированное исследовательским институтом больницы de Coação (Сан-Паулу, Бразилия). Оно было начато в августе 2015г и в итоге включало 3799 больных из лечебных учреждений, расположенных в Аргентине, Австралии, Бразилии, Канаде, Китае, Колумбии, Новой Зеландии, Перу, России и Украине.

Больные в возрасте от 18 до 75 лет с ИМпСТ, с появлением симптомов в ближайшие 24 часа, получившие тромболитик, были рандомизированы к лечению тикагрелором или клопидогрелом. Выбор временной границы в 24 часа (после начала симптомов) был сознательным: требовалось ликвидировать обозначенный выше пробел в доказательной базе тикагрелора, обусловленный тем, что больные, получившие фибринолитическую терапию в пределах 24 часов, не включались в исследование PLATO.

В исследовании TREAT включенные в него пациенты на этапе рандомизации получали нагрузочную дозу исследуемого препарата (тикагрелор: 180 мг, клопидогрел: 300 мг) как можно раньше после индексного события и не позднее, чем через 24 часа после начала симптомов (так же, как это было в исследовании PLATO), с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (тикагрелор: 90 мг дважды ежедневно, клопидогрел: 75 мг один раз в день). Фармакоинвазивный подход (первоначальное введение тромболитика с дальнейшим выполнением процедуры ЧКВ) использовался у 56,7% пациентов, получивших тикагрелор, и у 55,6% — клопидогрел. Временные точки для сравнения частоты событий в данном исследовании были определены как выписка из стационара или седьмой день в стационаре (что наступало раньше), а затем 30 дней, 6 месяцев и 12 месяцев после рандомизации.

Основным результатом исследования TREAT, согласно его первоначальному замыслу, является сравнение частоты крупных кровотечений, определенных

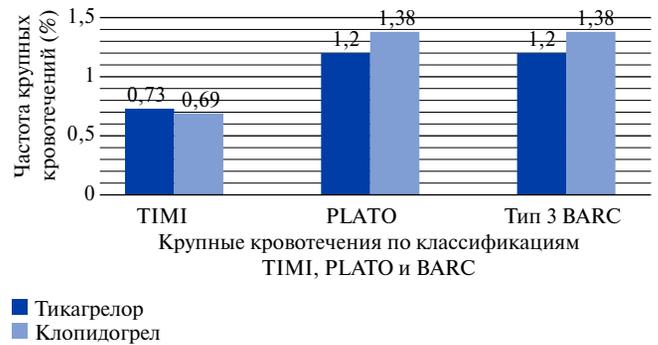


Рис. 1. Частота крупных кровотечений за 30 дней наблюдения при сравнении тикагрелора и клопидогрела в исследовании TREAT [18].

по критериям группы TIMI. Вторичные конечные точки при оценке геморрагической безопасности — кровотечения в соответствии с критериями TIMI, PLATO и Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Кроме этого, сравнивали суммарную частоту рецидивов инфаркта миокарда, случаев инсульта или смерти от сосудистых причин, а также сумму этих событий, дополненных случаями повторной ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий. Эти же события были проанализированы отдельно, так же как и смертность от всех причин.

Результаты исследования TREAT. Итоги наблюдения в течение 30 дней опубликованы весной 2018г [18]. Среднее время между введением тромболитика и рандомизацией к лечению тикагрелором или клопидогрелом составило 11,4 часа (в группе тикагрелора: 11,4 часа, в группе клопидогрела — 11,5 часа). Абсолютное большинство больных (89,4%) до рандомизации успели получить клопидогрел, как правило — в рамках лечения, сопровождающего тромболитизис. Доля больных, получавших различные тромболитики, составила 39,6% для тенектеплазы, 19,7% для альтеплазы, 16,8% для ретеплазы, 7,0% для проурокиназы, 6,9% для урокиназы, 5,7% для стрептокиназы и 4,2% для других тромболитиков, среди которых была и стафилокиназа.

Основной результат исследования: показано, что терапия тикагрелором на уровне первичной конечной точки исследования по сравнению с терапией клопидогрелом у пациентов с ИМпСТ, получивших тромболитическую терапию, сопоставима по безопасности и не сопровождалась увеличением частоты развития крупных кровотечений. Частота крупных кровотечений по критериям группы TIMI за 30 дней наблюдения в сравниваемых группах была очень близкой: 0,73% больных, получавших тикагрелор, и 0,69% больных, получавших клопидогрел (абсолютная разница 0,04%; 95% доверительный интервал: -0,49-0,58, $p < 0,001$ для не-превосходства) (рис. 1). Отсутствие различий по частоте крупных кровоте-

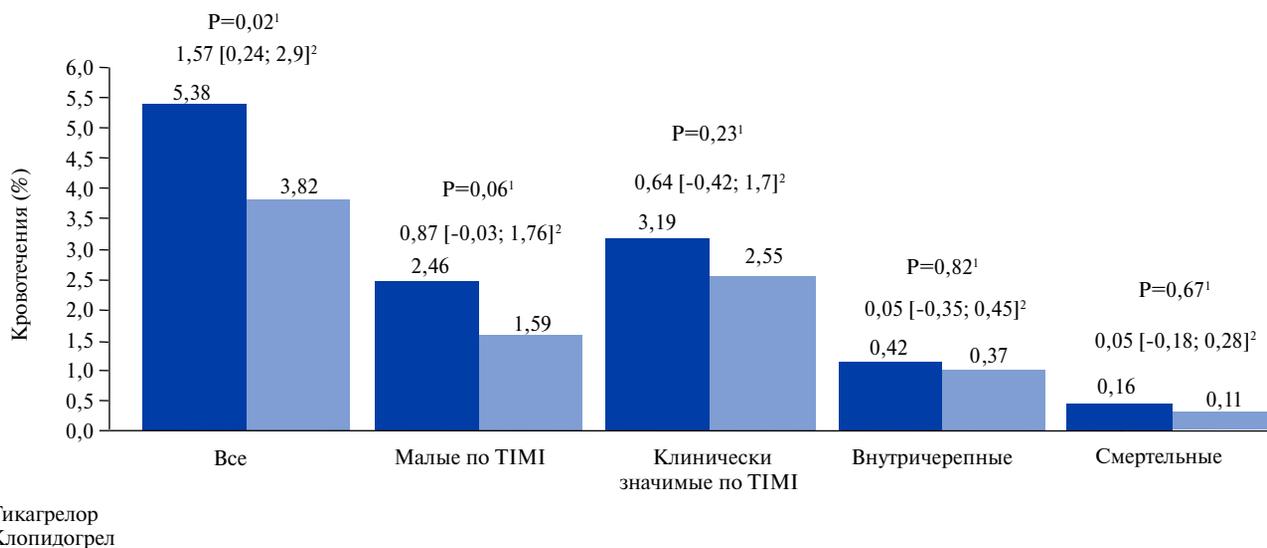


Рис. 2. Частота кровотечений за 30 дней наблюдения при сравнении тикагрелора и клопидогрела в исследовании TREAT [18].
Примечание: ¹ — P — статистическая значимость различий, ² — абсолютная разница (%) и 95%-ный доверительный интервал.

ний отмечено и при сравнении частоты кровотечений с использованием других критериев (PLATO и для кровотечений 3-го типа по классификации BARC) (рис. 1).

У больных в группах тикагрелора и клопидогрела отмечена сходная частота фатальных (0,16% против 0,11%, соответственно, $p=0,67$) и внутричерепных кровотечений (0,42% против 0,37%, соответственно, $p=0,82$) (рис. 2). Тем не менее, ожидаемо большее подавление активности тромбоцитов при применении тикагрелора, привело к явно большей, чем при использовании клопидогрела, частоте всех зарегистрированных кровотечений (по критериям TIMI — 5,38% против 3,82%, соответственно, $p=0,02$) и большей частоте мелких кровотечений по критериям PLATO (3,24% против 2,01%, соответственно, $p=0,02$) (рис. 2).

Обсуждая клиническую эффективность сравниваемых в TREAT подходов, следует подчеркнуть, что исследование по своему размеру и замыслу не предназначалось для оценки преимущества тикагрелора в сравнении с клопидогрелом в снижении повторных атеротромботических событий, что было ранее продемонстрировано в исследовании PLATO. В исследовании TREAT совокупная частота смертей от сосудистых причин, ИМ или инсультов к 30 дню в группах тикагрелора и клопидогрела была сопоставимой (4,0% против 4,3% соответственно, $p=0,57$). Результаты годичного наблюдения в исследовании TREAT ожидаются только весной 2019г.

Значение результатов исследования TREAT для практики. Неоспоримое преимущество тикагрелора при сравнении его с клопидогрелом, было продемонстрировано в исследовании PLATO, в том числе у больных, подвергнутых первичному ЧКВ. Сопоста-

вимая геморрагическая безопасность тикагрелора была продемонстрирована в исследовании TREAT, когда тикагрелор был применен в первые 24 часа с момента развития симптомов ИМпСТ. Учитывая вышесказанное, длительность периода, в течение которого рекомендуется воздерживаться от применения тикагрелора у больных ИМпСТ, получивших тромболитик (48 часов, согласно действующим европейским рекомендациям [2]), должна быть пересмотрена. В исследовании TREAT достаточно убедительно показана возможность очень раннего безопасного назначения тикагрелора или перехода с клопидогрела на тикагрелор у больных, получавших тромболитик в связи с ИМпСТ.

Следует отметить два значимых аспекта в исходном замысле исследования TREAT. Во-первых, применение исследуемых препаратов (тикагрелора и клопидогрела) происходило не в момент введения тромболитика и не сразу после него. Медиана времени от начала тромболитизиса до рандомизации составила около 11,4 часов. В этот временной промежуток у большинства больных (89,4%) в качестве стартового сопровождения тромболитизиса открыто (вне исследуемого сравнения) был применен клопидогрел [18]. Для больных, которые получали клопидогрел с тромболитиком, впоследствии рандомизированных к приему клопидогрела, протокол исследования TREAT допускал применение повторной нагрузочной дозы 300 мг (на усмотрение лечащего врача). Важно, что даже в подгруппе пациентов, которые были рандомизированы в пределах 4 часов после тромболитизиса, не было обнаружено существенной разницы между тикагрелором и клопидогрелом в частоте крупных кровотечений по шкалам TIMI и PLATO, а также в частоте кровотечений 3-5 типа



ДЛЯ ПАЦИЕНТА
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
ПРЕВОСХОДСТВО
БРИЛИНТЫ
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ
ЭТО
ВОПРОС
ЖИЗНИ



Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на 21% по сравнению с клопидогрелом к 12 месяцу¹ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**НОВЫЕ
ДАННЫЕ!**

По результатам исследования TREAT Брилинта® обладает схожей безопасностью с клопидогрелом в отношении развития больших кровотечений* у пациентов с ИМнСТ после тромболиза²

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения БРИЛИНТА® 90 мг (тикагрелор). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)), включая больных, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ)). ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутречерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СУР3А4 (например, кетоназолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечения (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае переносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил и хиинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушадь и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $1/1000$). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко — гиперурикемия. Нервная система: нечасто — внутречерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные). Органы слуха: редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. Лицеварительная система: часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. Кожа и подкожные ткани: часто — поджожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко — гемартроз. Мочевыводящая система: нечасто — кровотечения из мочевыводящих путей. Репродуктивная система: нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко — увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. Постмаркетинговое применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения — 01.12.2016. Подробную информацию разделов смотрите в полном варианте инструкции

ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. * Большие кровотечения по классификации TIMI

1. Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; 2. Berwanger O, et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612. Assessed Mar 18th, 2018.

Материал предназначен для работников здравоохранения. Дальнейшая информация предоставляется по требованию:

ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru
BRI RU-4011 27/04/2018

AstraZeneca

по шкале BARC [18]. Во-вторых, сравнение частоты событий, характеризующих эффективность двух блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, носило только поисковый характер и исходно не имело цели подтвердить доказанные ранее в исследовании PLATO преимущества тикагрелора в сравнении с клопидогрелом в снижении риска развития повторных атеротромботических событий. Замысел исследования TREAT не предполагал достаточной статистической мощности для проведения такого рода сравнения (сравнительно небольшое число включенных больных, краткосрочное наблюдение).

Заключение

Учитывая, что в мире и в РФ сохраняется большое число больных, для которых своевременное лечение с помощью первичного ЧКВ остается недоступным, потребность в улучшении клинических результатов тромболитической терапии остается предельно важной [11]. Результаты исследования TREAT обозначают возможность такого улучшения. Широкий гео-

графический охват и разнородность популяции больных в исследовании TREAT, без предпочтительного использования конкретного фибринолитика, с разными последующими тактиками ведения (инвазивная или консервативная) применявшимися исходя из локальной доступности и освоенности, позволяет говорить о широкой применимости результатов исследования.

Результаты исследования TREAT представляют собой очевидный шаг вперед в оптимизации лечения больных ИМпСТ. Принимая во внимание результаты исследований PLATO и TREAT, начало приема или переход с клопидогрела на лечение тикагрелором в пределах 24 часов с момента развития симптомов ИМпСТ у больных, получавших тромболитик, можно рассматривать как подход, нуждающийся в скорейшем внедрении.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 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:e362-425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- Ibanez B, James S, Agewall S, 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). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
- Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771-5. doi:10.1016/S0140-6736(96)02514-7.
- Roule V, Ardouin P, Blanchart K, et al. Prehospital fibrinolysis versus primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20:359. doi:10.1186/s13054-016-1530-z.
- Vora AN, Holmes DN, 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;175:207-15. doi:10.1001/jamainternmed.2014.6573.
- Pinto DS, Frederick PD, Chakraborti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124:2512-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018549.
- Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779-88. doi:10.1093/eurheartj/ehi810.
- Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014;130:1139-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570.
- Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014;35:1957-70. doi:10.1093/eurheartj/ehx529.
- Rossello X, Huo Y, Pocock S, et al. Global geographical variations in ST-segment elevation myocardial infarction management and post-discharge mortality. *Int J Cardiol*. 2017;245:27-34. doi:10.1016/j.ijcard.2017.07.039.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89. doi:10.1056/NEJMoa050522.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Steg PG, James S, Harrington RA, et al. 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;122:2131-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582.
- European Medicines Agency: Summary of product characteristics. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf. Accessed Feb 2, 2018.
- Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, 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 Mar 3;202:89-96. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612.
- Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, et al. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018 May 1;3(5):391-9. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.017.