



Григоренко Е.А.^{1,2} ✉, Высоцкая Е.А.¹, Антюх К.Ю.¹, Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Тикагрелор: выбор оптимальной антитромботической терапии для каждого пациента

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Григоренко Е.А.; написание текста – Высоцкая Е.А.; обзор литературы – Антюх К.Ю.; концепция и дизайн исследования – Митьковская Н.П.

Подана: 27.09.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: alegri@tut.by

Резюме

В последнее время рациональное использование антиагрегантов, в том числе связанное с вопросами продолжительности терапии, категории пациентов и выбора видов препаратов, является предметом оживленных дискуссий, поводом для проведения многочисленных исследований. В обзорной статье представлены современные данные о тикагрелоре – ингибиторе P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Проведен анализ актуальных клинических рекомендаций, касающихся данной темы, освещены результаты недавних клинических исследований и проведенных метаанализов, в которых изучались эффективность и безопасность антиагрегантного препарата тикагрелор. Среди исследований стоит обратить внимание на PLATO, PEGASUS-TIMI 54 и TREAT. В статье также акцентируется внимание на значимости правильного выбора лекарственных средств клиницистами и оценке их взаимодействия, а также на индивидуальном подборе терапии для каждого пациента.

Ключевые слова: антитромботическая терапия, тикагрелор, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, PLATO, PEGASUS-TIMI 54, TREAT

Grigorenko E.^{1,2} ✉, Vysotskaya E.¹, Antyukh K.¹, Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Ticagrelor: Selection of Optimal Antithrombotic Therapy for Each Patient

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collection, processing, text writing – Grigorenko E.; text writing – Vysotskaya E.; literature review – Antyukh K.; study concept and design – Mitkovskaya N.

Submitted: 27.09.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: alegri@tut.by

Abstract

Recently, the rational use of antiplatelet agents has been the subject of lively discussions, and the reason for numerous studies. The following issues are discussed: what is therapy duration, which category of patients and which types of drugs should be selected? This review article presents current data of ticagrelor, an inhibitor of platelet P2Y₁₂ receptors. The analysis of current clinical recommendations was carried out, the results of recent clinical trials and meta-analyses where antiplatelet drug ticagrelor efficacy and safety were examined have been highlighted. Noteworthy among the studies are PLATO, PEGASUS-TIMI 54, and TREAT. The article also emphasizes the importance of correct drug selection by clinicians and assessment of drug interactions, as well as individual therapy selection for each patient.

Keywords: antithrombotic therapy, ticagrelor, clopidogrel, acetylsalicylic acid, PLATO, PEGASUS-TIMI 54, TREAT

Несмотря на существующий прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они по-прежнему сохраняют лидирующие позиции по распространенности, занимая первое место по смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах.

Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС) представляет собой патологический процесс, в подавляющем большинстве случаев характеризующийся наличием атеросклеротических бляшек в эпикардальных артериях. Прогрессирующее течение коронарного атеросклероза может быть изменено путем модификации образа жизни, фармакологической терапии, инвазивных вмешательств в целях стабилизации или регресса ХИБС. Заболевание может иметь длительное стабильное течение, но в любой момент стать нестабильным, как правило из-за острого атеротромботического события, вызванного разрывом бляшки или ее эрозией. Тем не менее ХИБС является хроническим, чаще всего прогрессирующим и, следовательно, жизнеугрожающим заболеванием даже в периоды отсутствия клинических проявлений. Таким образом, с учетом динамического характера развития, ишемическая болезнь сердца имеет различные клинические проявления, которые удобно классифицировать как острый коронарный синдром (ОКС), ХИБС или хронические коронарные синдромы (ХКС).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. пересмотра по лечению ХИБС определены 6 наиболее часто встречающихся клинических сценариев [1]:

- пациенты с подозрением на ХИБС (с симптомами стабильной стенокардии) и/или одышкой;
- пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью или левожелудочковой дисфункцией и подозрением на ХИБС;
- бессимптомные и симптомные пациенты, у которых стабилизация симптомов произошла в сроки менее 1 года после острого коронарного синдрома, или пациенты с недавней реваскуляризацией;
- бессимптомные и симптомные пациенты в сроки более 1 года после первичной диагностики ХИБС или реваскуляризации;
- пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на ее вазоспастический или микрососудистый характер;
- бессимптомные лица, у которых при скрининге выявлена ХИБС.

Все эти варианты классифицируются как ХКС и имеют различные риски развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) (таких как смерть или инфаркт миокарда (ИМ)), и этот риск может со временем изменяться. Развитие ОКС способно резко дестабилизировать каждый из перечисленных клинических вариантов. Риск может также увеличиться вследствие недостаточного контроля факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), неадекватной модификации образа жизни и/или медикаментозной терапии или неудачной реваскуляризации. И наоборот, риск может снизиться при соответствующей вторичной профилактике и успешной реваскуляризации. Следовательно, ХКС может быть представлен различными вариантами развития, исключая ситуации, при которых острый тромбоз коронарной артерии (КА) выходит в клинической картине на первый план.

Тромботические осложнения относятся к наиболее опасным осложнениям при атеросклеротическом поражении сосудистого русла, которые приводят к развитию инфаркта миокарда, инсульта и способствуют наступлению преждевременной смерти. Антитромботическая терапия (АТТ) позволяет снизить риск осложнений, связанных с атеротромбозом, однако для проведения оптимального лечения следует учитывать множество факторов, обусловленных как специфическими характеристиками антитромботических препаратов, так и особенностями заболевания у конкретного пациента. Для успешной терапии не менее важным является организация контролируемого длительного ведения пациента с использованием, наряду с АТТ, всех комплексных возможностей, направленных на улучшение прогноза и качества жизни.

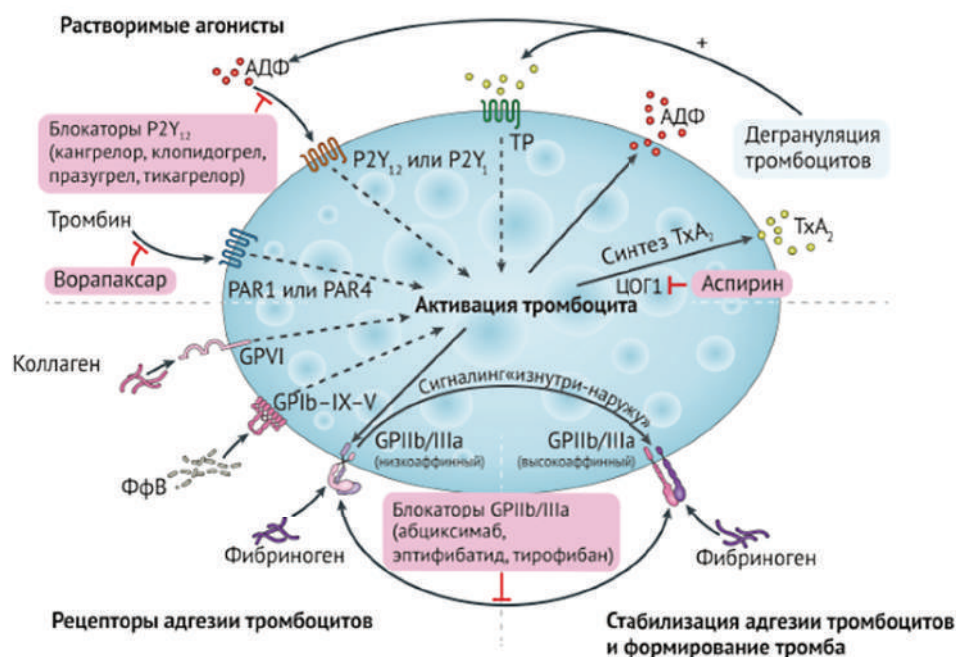
Оценка риска сердечно-сосудистых событий является важнейшим условием выбора оптимальной терапии. При ХИБС стратификация риска основана на показателях, используемых для постановки диагноза: клинической картине заболевания (выраженность ишемии миокарда), анатомической распространенности и выраженности атеросклероза коронарных артерий, систолической функции левого желудочка, наличии сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов риска.

Согласно Национальным рекомендациям 2020 г., для профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам с ХИБС рекомендуется принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–100 мг/сут. В случае непереносимости АСК

в качестве альтернативного антиагреганта показано назначение клопидогрела. В комментариях к рекомендациям предусматриваются случаи непереносимости и АСК, и клопидогрела: у таких пациентов необходимо рассмотреть применение тикагрелора [2].

Тикагрелор относится к ингибиторам $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов и, в отличие от тиенопиридинов, является производным циклопентилтриазолопиримидина (см. рисунок). Действие препарата начинается в течение 2 ч после приема; пик концентрации в плазме достигается через 2–3 ч. У пациентов с ХИБС тикагрелор эффективнее и быстрее, чем клопидогрел, ингибирует тромбоциты. Основное отличие тикагрелора от известных антиагрегантов состоит в обратимости действия на тромбоциты. Препарат препятствует АДФ-вызванной активации тромбоцитов только в период фиксации на рецепторе, после открепления от рецептора все живущие тромбоциты восстанавливают свою функцию.

Степень ингибирования функции тромбоцитов зависит от концентрации тикагрелора в плазме. При двукратном приеме препарата обеспечивается стабильный уровень активного соединения в плазме крови, в то время как продолжительность системного воздействия метаболитов тиенопиридинов существенно короче и не превышает 2–4 ч. Действие тикагрелора прекращается через 36–48 ч после однократного приема. Тикагрелор является активным соединением. В отличие от тиенопиридинов, для антитромбоцитарного действия ему не нужно активироваться до активного



Механизм действия тикагрелора [2]
Mechanism of action of ticagrelor [2]

метаболита в печени. Препарат непосредственно связывается с $P2Y_{12}$ -рецепторами тромбоцитов. Клопидогрелу для осуществления антитромбоцитарной функции необходимо двойное превращение в активный метаболит, что является причиной более медленного начала антитромбоцитарного эффекта и необходимости назначения нагрузочной дозы препарата.

Для улучшения прогноза у пациентов, страдающих ХИБС и имеющих высокий риск ишемических событий при отсутствии высокого риска кровотечений, рекомендовано рассмотреть длительную двойную антитромботическую терапию (класс показаний IIa, уровень доказательности A). Высокий риск ишемических событий определяется при наличии диффузной мультисосудистой коронарной болезни в сочетании по крайней мере с 1 из следующих факторов: сахарный диабет, требующий лекарственной терапии; рецидивирующий ИМ; атеросклеротическое заболевание периферических артерий (АПА) или хроническая болезнь почек (ХБП) с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м².

Высокий риск кровотечения определяется при наличии в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта, другой внутричерепной патологии, недавнего желудочно-кишечного кровотечения или анемии из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери, другой желудочно-кишечной патологии, связанной с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза или коагулопатии, в случае преклонного возраста или старческой хрупкости, почечной недостаточности, требующей диализа.

Кроме пациентов высокого риска ишемических событий, двойная антитромботическая терапия может быть назначена для улучшения прогноза и пациентам умеренного ишемического риска при отсутствии у них высокого риска кровотечений (класс показаний IIb, уровень доказательности A). Умеренно повышенный риск ишемических событий определяется при наличии по крайней мере 1 из следующих факторов: многососудистая/диффузная коронарная болезнь сердца; сахарный диабет, требующий лекарственной терапии; рецидивирующий ИМ; АПА; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или ХБП с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м².

Назначая пациенту двойную антитромботическую терапию, всегда нужно помнить, что ее продолжительность будет определяться соотношением пользы и риска, и это соотношение должно регулярно пересматриваться.

У пациентов, перенесших ИМ и не имевших кровотечений в первый год двойной терапии АСК 75–100 мг и ингибитором $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов, рекомендуется рассмотреть продление двойной терапии АСК и уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза в сутки) вплоть до 36 месяцев для улучшения прогноза и профилактики атеротромботических сердечно-сосудистых событий.

При выборе препарата для двойной АТТ мы обращаемся прежде всего к доказательной базе. Одну из лучших доказательных баз, свидетельствующую в пользу благоприятного влияния на прогноз у пациентов с ХИБС высокого и среднего риска ишемических событий при добавлении второго антитромбоцитарного препарата к АСК, имеет тикагрелор.

Исследование PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) было международным многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым, управляемым в зависимости от развития исходов, включавшим пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, у которых предполагалось выполнение первичного

Рекомендации Европейского общества кардиологов по назначению ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при острых и хронических коронарных синдромах [1, 7, 8]
Recommendations of the ESC for the prescribing of platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors in acute and chronic coronary syndromes [1, 7, 8]

Показание для назначения ингибиторов P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов	Рекомендации Европейского общества кардиологов	Уровень и класс доказанности
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST	ДАТ в виде аспирина в сочетании с тикагрелором или прасугрелом (или клопидогрел, если тикагрелор или прасугрел недоступны или противопоказаны) рекомендуется в течение 12 месяцев после ЧКВ, если нет противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения	I A
	У пациентов с высоким риском геморрагических осложнений следует отменить терапию ингибиторами P2Y ₁₂ через 6 месяцев	IIa B
	ДАТ в течение 12 месяцев у пациентов, которые не подвергались ЧКВ, показана при отсутствии противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения	IIa C
	У пациентов с высоким риском ишемических событий с хорошей переносимостью ДАТ без геморрагических осложнений ДАТ (тикагрелор 60 мг 2 раза в день и аспирин) может быть рекомендована на срок более 12 месяцев (до 3 лет)	IIb B
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST	Ингибитор рецептора P2Y ₁₂ рекомендуется в дополнение к аспирину в течение 12 месяцев, если нет противопоказаний или высокого риска кровотечения	I A
	Прасугрел рекомендован у пациентов, получающих ингибитор рецептора P2Y ₁₂ , кому показано выполнение ЧКВ: 60 мг нагрузочная доза, затем в стандартной дозе 10 мг/сут; 5 мг/сут – для пациентов в возрасте ≥75 лет или с массой тела <60 кг	I B
	Тикагрелор рекомендован независимо от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной): 180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг 2 раза в сутки	I B
	Клопидогрел (300–600 мг нагрузочная доза, затем 75 мг/сут) рекомендован, только когда прасугрел или тикагрелор недоступны, не переносятся или противопоказаны	I C
Хроническая ишемическая болезнь сердца	Клопидогрел 75 мг/сут ежедневно рекомендуется в качестве альтернативы аспирину у пациентов с непереносимостью аспирина	I B
	Клопидогрел в дозе 75 мг/сут ежедневно может быть рассмотрен в качестве предпочтительной альтернативы аспирину у симптомных или бессимптомных пациентов с атеросклерозом периферических артерий, или ишемическим инсультом, или транзиторной ишемической атакой в анамнезе	IIb B
	Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики должно быть рассмотрено у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений	IIa A
	Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов по крайней мере с умеренным риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений	IIb A

чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у которых предполагалась инвазивная или консервативная тактика лечения [3, 4]. Пациентов распределяли в группы приема тикагрелора ($n=9\,333$) или клопидогрела ($n=9\,291$) с использованием двойного слепого плацебоконтролируемого метода. Тикагрелор назначали в насыщающей дозе 180 мг 2 раза в сутки с последующим приемом 90 мг 2 раза в сутки. В группе клопидогрела у пациентов, которые не принимали насыщающую дозу и у которых клопидогрел не применялся в течение не менее 5 дней до рандомизации, использовали насыщающую дозу 300 мг с последующим приемом клопидогрела по 75 мг/сут. В остальных случаях в группе клопидогрела продолжали применение поддерживающей дозы 75 мг/сут. Пациенты, которым ЧКВ выполнялось после рандомизации, с использованием слепого метода принимали дополнительную дозу исследуемого препарата: клопидогрел 300 мг (по усмотрению исследователя) или тикагрелор 90 мг в случае выполнения ЧКВ более чем через 24 ч после рандомизации. Если предполагалось проведение коронарного шунтирования, рекомендовали прекращение приема исследуемых препаратов: в группе клопидогрела на 5 дней, в группе тикагрелора на 24–72 ч. Все пациенты принимали АСК по 75–100 мг/сут, за исключением случаев непереносимости. У лиц, которые ранее не принимали АСК, назначалась насыщающая доза 325 мг; кроме того, допускался прием АСК по 325 мг/сут в течение 6 месяцев после имплантации стента. Результаты исследования PLATO, в ходе выполнения которого сравнивали эффективность приема тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС, свидетельствовали о преимуществе применения тикагрелора для профилактики неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта.

В исследование PEGASUS-TIMI 54 включались пациенты 50 лет и старше высокого и среднего риска ишемических событий с ИМ в анамнезе, перенесенным за 1–3 года до рандомизации, в сочетании с такими факторами риска, как возраст более 65 лет, сахарный диабет 2-го типа (32% пациентов), повторный ИМ давностью не менее 1 года (~16%), многососудистое поражение коронарных артерий (59,4% пациентов), ХБП 3-й и более высокой стадии (клиренс креатинина менее 60 мл/мин, ~23%). Апробировалась продленная до 36 месяцев терапия 2 дозами тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки и 60 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК в сравнении с монотерапией АСК [5]. Исходно кроме АСК пациенты получали лечение, направленное на улучшение прогноза: статины (92,6% пациентов в группе АСК+тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки; 92,2% пациентов в группе АСК+тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки; 93,2% пациентов в группе АСК+плацебо); иАПФ или АРА (80,9% пациентов в группе АСК+тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки; 79,9% пациентов в группе АСК+тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки; 80,6% пациентов в группе АСК+плацебо). У 83% пациентов до включения в исследование было проведено ЧКВ. Несмотря на исходную адекватную терапию, обе дозы тикагрелора, добавленные к АСК у пациентов высокого и среднего ишемического риска, превзошли монотерапию АСК по эффективности. На двойной терапии получено статистически значимое снижение частоты событий комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт). Частота событий в течение 3 лет составила 7,85% в группе тикагрелора 90 мг, 7,77% в группе тикагрелора 60 мг и 9,04% в группе плацебо. Отношение рисков (ОР) для 90 мг тикагрелора по сравнению с плацебо 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,75 до 0,96;



$p=0,008$; ОР для 60 мг тикагрелора по сравнению с плацебо 0,84; 95% ДИ от 0,74 до 0,95; $p=0,004$. Отмечено статистически значимое снижение по сравнению с плацебо частоты развития ИМ на дозе тикагрелора как 90 мг, так и 60 мг, а также значительное снижение по сравнению с плацебо частоты ишемических инсультов на дозе тикагрелора 60 мг. При приеме тикагрелора наблюдалась тенденция к снижению уровня смертности от ССЗ, но эти данные не были статистически значимыми. Однако при проведении субанализа результатов в зависимости от времени, прошедшего от момента перенесенного ИМ до включения в исследование, получено статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти в группе тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо при давности ИМ менее 2 лет (ОР 0,68; 95% ДИ 0,53–0,89), что позволяет сделать вывод о целесообразности начала продленной терапии АСК в сочетании с тикагрелором 60 мг 2 раза в сутки сразу по завершении двойной терапии АСК и тикагрелором 90 мг 2 раза в сутки (терапия дозой тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки в течение года после ИМ).

Частота больших кровотечений была выше при использовании обеих дозировок тикагрелора в сравнении с плацебо и составила в течение 3 лет 2,60% в группе тикагрелора 90 мг, 2,30% в группе тикагрелора 60 мг и 1,06% в группе плацебо. В то же время частота фатальных кровотечений или внутричерепных кровотечений оставалась низкой и статистически значимо не отличалась между группами. Эффективность и безопасность тикагрелора были одинаковы во всех основных клинических подгруппах. В связи с более благоприятным соотношением пользы и риска по результатам исследования PEGASUS-TIMI 54 для клинического применения в сочетании с АСК у пациентов с ХИБС рекомендована доза тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки. В итоге исследование PEGASUS-TIMI 54 продемонстрировало, что длительная терапия тикагрелором 60 мг или 90 мг 2 раза в сутки, начатая у стабильных пациентов через 1 год после ИМ, уменьшает частоту развития ишемических событий при увеличении риска нефатальных кровотечений. Доза 60 мг оказалась лучше переносимой и одобрена во многих странах для данной категории пациентов. Субанализ продемонстрировал большее абсолютное снижение ишемических событий при длительном приеме тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки у пациентов высокого риска после ИМ с сахарным диабетом, АПА или многососудистой коронарной болезнью сердца.

Исследование TREAT было запланировано для оценки геморрагической безопасности тикагрелора (в сравнении с клопидогрелом) у пациентов с ИМnST, получавших тромболитическую терапию. Номинально исследование TREAT – это международное исследование III фазы, инициированное исследовательским институтом больницы de Coração (Сан-Паулу, Бразилия) [6]. Оно было начато в августе 2015 г. и в итоге включало 3 799 больных из лечебных учреждений, расположенных в Аргентине, Австралии, Бразилии, Канаде, Китае, Колумбии, Новой Зеландии, Перу, России и Украине.

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

В исследовании TREAT пациенты на этапе рандомизации получали нагрузочную дозу исследуемого препарата (тикагрелор 180 мг либо клопидогрел 300 мг) как

можно раньше после индексного события и не позднее чем через 24 ч 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 1 раз в день). Фармакоинвазивный подход (первоначальное введение тромболитика с дальнейшим выполнением 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, являлось сравнение частоты крупных кровотечений, определенных 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.

Итоги наблюдения в течение 30 дней были опубликованы весной 2018 г. Среднее время между введением тромболитика и рандомизацией для назначения тикагрелора или клопидогрела составило 11,4 ч (в группе тикагрелора – 11,4 ч, в группе клопидогрела – 11,5 ч). Абсолютное большинство больных (89,4%) до рандомизации успели получить клопидогрел, как правило в рамках лечения, сопровождающего тромбозис. 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.

Показано, что терапия тикагрелором на уровне первичной конечной точки исследования TREAT по сравнению с терапией клопидогрелом у пациентов с ИМnST, 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% ДИ 0,49–0,58, $p < 0,001$ для превосходства). Отсутствие различий по частоте крупных кровотечений отмечено и при сравнении частоты кровотечений с использованием других критериев (PLATO и для кровотечений 3-го типа по классификации BARC).

У пациентов 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, $p = 0,82$). 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, $p = 0,02$).



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-му дню в группах тикагрелора и клопидогрела была сопоставимой (4,0% против 4,3% соответственно, $p=0,57$).

Неоспоримое преимущество тикагрелора при сравнении с клопидогрелом было продемонстрировано в исследовании PLATO, в том числе у пациентов, подвергнутых первичному ЧКВ. Сопоставимая геморрагическая безопасность тикагрелора была продемонстрирована в исследовании TREAT, когда тикагрелор был применен в первые 24 ч с момента развития симптомов ИМнСТ. Учитывая вышесказанное, длительность периода, в течение которого рекомендуется воздерживаться от применения тикагрелора у больных ИМнСТ, получивших тромболитик (48 ч, согласно действующим европейским рекомендациям), должна быть пересмотрена. В исследовании TREAT достаточно убедительно показана возможность раннего безопасного назначения тикагрелора или перехода с клопидогрела на тикагрелор у пациентов, получавших тромболитическую терапию в связи с ИМнСТ.

Следует отметить 2 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 завершения тромболитической терапии. Медиана времени от начала тромболизиса до рандомизации составила около 11,4 ч. В этот временной промежуток у большинства пациентов (89,4%) в качестве стартового сопровождения тромболизиса открыто (вне исследуемого сравнения) был применен клопидогрел. 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 ч после тромболизиса, не было обнаружено существенной разницы между тикагрелором и клопидогрелом в частоте возникновения крупных кровотечений по шкалам TIMI и PLATO, а также в частоте кровотечений 3–5-го типа по шкале BARC. Кроме того, сравнение частоты событий, характеризующих эффективность 2 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).

Таким образом, антитромботическая терапия остается краеугольным камнем в лечении острых и хронических форм ишемической болезни сердца, вторичной профилактики, лечении пациентов с использованием возможностей современных рентгенэндоваскулярных технологий. Роль АТТ в кардиологии существенно возросла в последние десятилетия. С одной стороны, результаты мониторинга причин смертности, проводимого как отдельными странами, так и глобально под эгидой Всемирной организации здравоохранения, свидетельствуют о ведущей роли тромбоза как

патогенетического механизма, лежащего в основе большинства преждевременных летальных исходов. С другой стороны, широкое применение АТТ связано не только с необходимостью профилактики первичных и повторных сердечно-сосудистых событий, но и с распространением рентгенэндоваскулярных методов реваскуляризации, ставших эффективными и безопасными благодаря современной антитромботической терапии. Доказательная база применения АТТ основана на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, включавших десятки тысяч пациентов. Ее высокая эффективность, возможность значительного снижения риска ишемических событий идут рука об руку с вероятным риском развития кровотечения. Индивидуализированный подход к выбору антитромботического препарата с учетом результатов многоцентровых рандомизированных исследований, положений актуальных клинических рекомендаций является основой эффективного и безопасного лечения пациентов кардиологического профиля.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41:407–77.
2. Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25:4076. (in Russian)
3. Steg PG, James S, Harrington RA. 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.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
5. Bonaka MP, Bhatt DJ, Braunwald E. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *American Heart Journal*. 2014;167(4):4437–444.
6. Averkova O.V., Vechorko V.I. Selection of P2Y12 antagonist in patients with myocardial infarction who received thrombolytic therapy. Results of annual follow-up of TREAT study patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):64–70. (in Russian)
7. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42:1367–1289.
8. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39:177–119.