

## Выбор блокатора P2Y<sub>12</sub> у больных инфарктом миокарда, получивших тромболитическую терапию. По итогам годового наблюдения за больными в исследовании TREAT

Аверков О. В.<sup>1,2</sup>, Вечорко В. И.<sup>1,2</sup>

Двойная антиагрегационная терапия, призванная улучшить клинические результаты тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, до недавнего времени состояла из ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. У этой категории больных тикагрелор, широко используемый при остром коронарном синдроме как более эффективный чем клопидогрел препарат, не имел серьезных доказательств эффективности и безопасности. Исследование TREAT, обсуждаемое в данной статье, реализовано для устранения этого пробела в доказательной базе тикагрелора. Итоги наблюдения в течение 12 мес. после рандомизации к приему тикагрелора или клопидогрела больных, получивших тромболитик, показали, что геморрагическая безопасность тикагрелора на уровне крупных кровотечений сопоставима с таковой у клопидогрела. 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 ч от начала инфаркта у больных, получивших в качестве начальной реперфузии тромболитическую терапию.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):64–70  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-64-70

**Ключевые слова:** тромболитизис, реперфузионная терапия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тикагрелор.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва; <sup>2</sup>Российский 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

АСК — ацетилсалициловая кислота, БР2Y<sub>12</sub> — блокатор рецепторов P2Y<sub>12</sub>, ДАТТ — двойная антиагрегационная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОР — отношение рисков, ТЛ — тромболитизис, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RR — относительный риск.

Рукопись получена 29.07.2019

Рецензия получена 14.08.2019

Принята к публикации 21.08.2019



## Selection of P2Y<sub>12</sub> antagonist in patients with myocardial infarction who received thrombolytic therapy. Results of annual follow-up of TREAT study patients

Averkov O. V.<sup>1,2</sup>, Vechorko V. I.<sup>1,2</sup>

Dual antiplatelet therapy serves to improve the clinical results of thrombolytic therapy after STEMI, until recently consisted of acetylsalicylic acid and clopidogrel. In this category of patients, ticagrelor, widely used by acute coronary syndrome as more effective than clopidogrel, had no serious evidence of efficacy and safety. The TREAT study discussed in this article has been implemented to supply a gap in the evidence base of ticagrelor. The results of observation within 12 months after randomization to taking ticagrelor or clopidogrel of patients who received thrombolytic showed that the hemorrhagic safety regarding the major bleeding of ticagrelor is comparable with clopidogrel. The results of the TREAT study with the previously obtained results of the PLATO study make it possible to broaden indications for the use of ticagrelor (or switching from clopidogrel) in the first 24 hours from the onset of a myocardial infarction in patients who received thrombolytic therapy as an initial reperfusion.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):64–70  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-64-70

**Key words:** thrombolysis, reperfusion therapy, ST-elevated myocardial infarction, ticagrelor.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow; <sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

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

**Received:** 29.07.2019 **Revision Received:** 14.08.2019 **Accepted:** 21.08.2019

Системный тромболитизис (ТЛ) в рамках фармакоинвазивного подхода остается одной из двух, наряду с предпочтительным первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), основных стратегий начальной реперфузии при остром инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) [1, 2]. Двойная антиагрегационная терапия (ДАТТ), состоящая из ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (БР2Y<sub>12</sub>), при отсутствии противо-

показаний к ее компонентам, является фактически обязательной с момента начала реперфузии у всех больных этой категории [1, 2]. Существующая возможность выбора БР2Y<sub>12</sub> для сопровождения АСК у больных ИМнСТ, получивших реперфузию, до недавнего времени распространялась только на стратегию с первичным ЧКВ. Выбирать в этом случае приходится между тикагрелором и празугрелом, а их предшественник клопидогрел остается запасным вариантом на случай невоз-

возможности использования этих более мощных БР2У<sub>12</sub>. При этом клопидогрел на основании результатов двух крупных плацебо-контролируемых исследований CLARITY-TIMI 28 и COMMIT-CCS2 [3, 4], долгое время оставался основным БР2У<sub>12</sub> для больных, получивших ТЛ. Связано это с тем, что в исследованиях, посвященных оценке целесообразности предпочтительного (клопидогрелу) использования празугрела и тикагрелора при ИМпСТ, больные, получившие тромболитик, адекватно представлены не были [5, 6]. Устранить пробел в доказательствах возможности раннего применения тикагрелора у больных, получивших ТЛ, было призвано исследование TREAT [7], промежуточные результаты которого в виде сравнения эффектов тикагрелора и клопидогрела за 30 дней наблюдения у больных ИМпСТ, получивших ТЛ [7], обсуждались нами ранее [8]. До появления этих результатов Европейские рекомендации по ведению больных ИМпСТ от 2017г допускали переход на БР2У<sub>12</sub> только после своеобразного периода безопасности, ограниченного 48 ч (после введения тромболитика) [2]. Приемлемая геморрагическая безопасность без потери эффективности при более раннем переходе (в пределах 24 ч от начала симптомов) с клопидогрела на тикагрелор у больных ИМпСТ, получивших ТЛ, была показана в итогах 30-дневного наблюдения в исследовании TREAT [7]. Выяснилось, что у обсуждаемой категории больных серьезной геморрагической угрозы назначение тикагрелора вместо клопидогрела не несет. 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. Отмечена низкая и сходная частота фатальных (0,16% против 0,11%, соответственно,  $p=0,67$ ) и внутричерепных кровотечений (0,42% против 0,37%, соответственно,  $p=0,82$ ). Оправданность использования тикагрелора (на уровне 30-дневного наблюдения) у больных ИМпСТ, получивших тромболитик, детально обсуждена в аналитической статье [9] и представлена в результатах мета-анализа, включавшего помимо промежуточного результата исследования TREAT, данные еще четырех небольших исследований [10].

#### **Краткое изложение замысла и методологии исследования TREAT**

Больные в возрасте от 18 до 75 лет с ИМпСТ, с симптомами, появившимися в ближайшие 24 ч, получившие тромболитик, были рандомизированы к лечению тикагрелором или клопидогрелом. При рандомизации больные получали нагрузочную дозу исследуемого препарата (тикагрелор: 180 мг, клопидогрел: 300 мг) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (тикагрелор: 90 мг дважды ежедневно, клопидогрел: 75 мг 1 раз в день). Принципиально важно, что применение исследуемых препаратов (тикагрелора и клопидогрела) происходило не в момент введения тромболитика и не сразу после

него. Медиана времени от начала ТЛ до рандомизации составила около 11,4 ч. В этот временной промежуток у большинства больных (89,4%) в качестве стартового сопровождения ТЛ открыто (вне исследуемого сравнения) был применен клопидогрел. Для больных, которые получили клопидогрел с тромболитиком, впоследствии рандомизированных к приему клопидогрела, протокол исследования TREAT допускал применение повторной нагрузочной дозы 300 мг (на усмотрение лечащего врача). Основным результатом исследования TREAT было сравнение частоты крупных кровотечений, определенных по критериям группы TIMI. Временные точки для сравнения частоты событий в данном исследовании были определены как выписка из стационара или седьмой день в стационаре (что наступало раньше), затем 30 дней, 6 мес. и 12 мес. после рандомизации. Кроме крупных кровотечений по критериям TIMI протоколом исследования требовалось сравнить частоту кровотечения в соответствии с критериями TIMI, PLATO и Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Кроме этого, сопоставляли суммарную частоту рецидивов ИМ, 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.

Включение больных в 10 странах (159 учреждений) продолжалось с ноября 2015г по ноябрь 2017г. 12-месячное наблюдение за последним включенным больным продолжалось до ноября 2018г. Выяснить статус “жив или мертв” к окончанию наблюдения не удалось у 55 больных (1,45%).

#### **К кому относятся результаты исследования TREAT**

В исследование не включали больных с указаниями на непереносимость клопидогрела, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, с повышенным риском развития брадикардии и с сопутствующей терапией сильными индукторами и ингибиторами цитохрома P-450 3A. Важнейшим критерием не-включения был возраст старше 75 лет. В итоге средний возраст включенных в исследование составил 58 лет. Три четверти (77,1%) были мужского пола, почти половина (47,1%) — действующие курильщики. Лишь у 8,8% ИМ был повторным. Практически все (99,9%) получили тромболитик, но только 75,9% — фибринспецифичный. Аспирин получили 98,8% больных, клопидогрел до рандомизации — 89,4% больных. Прием исследуемых препаратов до окончания наблюдения (12 мес.) зафиксирован у 90,4% больных.

#### **Основания для отдельной оценки частоты геморрагических и ишемических событий в исследовании TREAT за 12 месяцев наблюдения**

У большинства больных ИМпСТ требуется применение ДАТТ в течение 1 года. Именно столько вре-

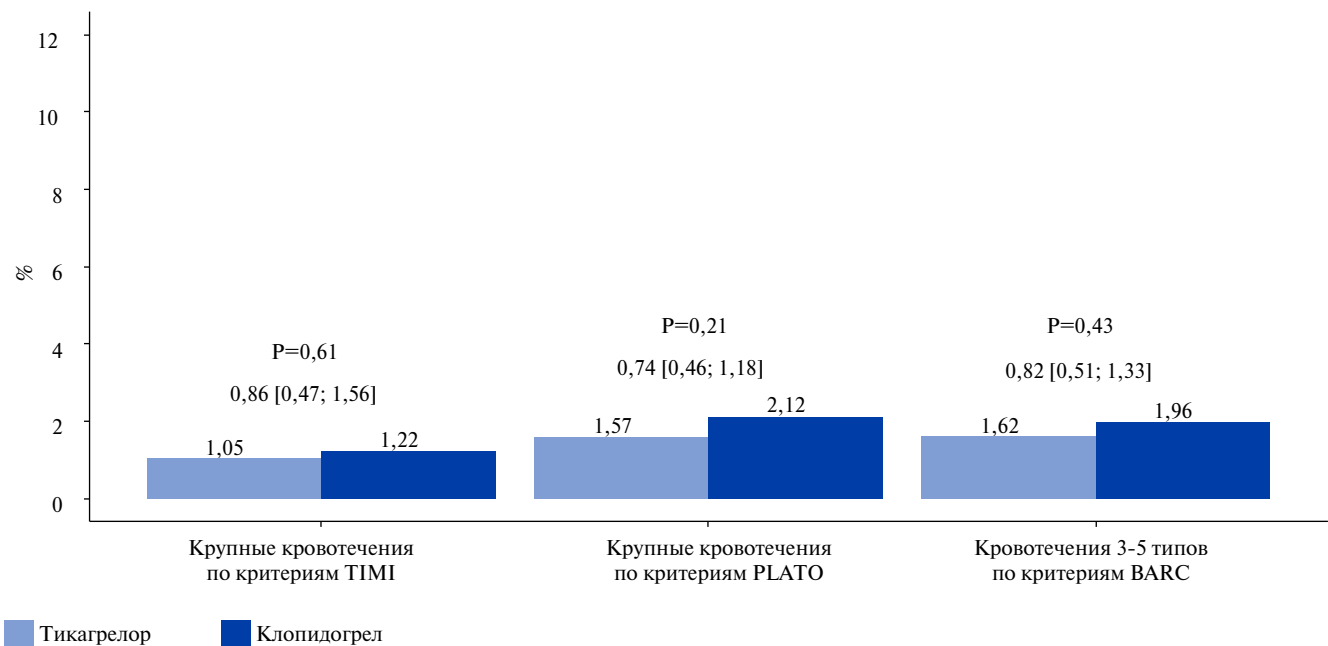


Рис. 1. Крупные кровотечения в исследовании TREAT.

Примечание: 12 месяцев наблюдения. Значения P и ОР (95% ДИ) рассчитаны с использованием регрессионного анализа Сок.

мении требовалось продолжать сравниваемое лечение в исследовании TREAT [7]. Вполне очевидно, что длительность экспозиции к более мощному  $\text{P2Y}_{12}$  тикагрелору, способная сказаться на риске кровотечения, определяла необходимость анализа безопасности и эффективности за весь период сравнения тикагрелора и клопидогрела. Дополнительным поводом к подобному анализу была информация в итогах 30-дневного наблюдения о большей, чем при использовании клопидогрела, частоте всех кровотечений и большей частоте мелких кровотечений по критериям PLATO. Избыток этих кровотечений на фоне лечения тикагрелором (при сравнении с лечением клопидогрелом) не рассматривается как показатель худшей геморрагической безопасности тикагрелора, т.к. небольшие кровотечения не несут с собой непосредственной угрозы для жизни. Тем не менее, теоретически, их избыток мог сказаться на досрочной отмене тикагрелора, а значит и на его итоговой эффективности.

#### Результаты исследования TREAT (12 месяцев вмешательства и наблюдения)

Итоги наблюдения в течение 12 мес. представлены и опубликованы в марте 2019г [8].

Крупные кровотечения (по критериям TIMI) за весь период исследования случились у 20 из 1913 больных (1,0%) в группе тикагрелора и у 23 из 1886 больных (1,2%) в группе клопидогрела (отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,47 до 1,56;  $P=0,61$ ). Крупное кровотечение по критериям PLATO произошло у 30 из 1913 пациентов (1,6%) в группе тикагрелора и у 40 из 1886 пациен-

тов (2,1%) в группе клопидогрела (ОР 0,74; ДИ 95%, 0,46-1,18;  $P=0,21$ ). Кровотечение 3-5 типа по классификации BARC произошло у 31 из 1913 (1,6%) больных в группе тикагрелора и у 37 из 1886 (2,0%) в группе клопидогрела (ОР 0,82; 95% ДИ от 0,51 до 1,33;  $P=0,43$ ). Таким образом, сравнение частоты крупных кровотечений не дает оснований для обсуждения худшей геморрагической безопасности тикагрелора. Независимо от критериев оценки крупных кровотечений (TIMI, PLATO, BARC), номинально число этих кровотечений было несколько выше в группе клопидогрела (рис. 1).

Единичные случаи смертельных кровотечений за 12 мес. наблюдения распределились между сравниваемыми группами практически одинаково: 4 в группе клопидогрела и 6 в группе тикагрелора. Равно как и внутримозговые кровотечения: 9 в группе клопидогрела и 10 в группе тикагрелора (рис. 2).

Сравнение общего числа случившихся кровотечений, как и при анализе 30-дневных исходов, показало более высокую частоту этих событий в группе тикагрелора: 196 (10,2%) против 116 (6,2%) в группе клопидогрела (ОР 1,69, 95% ДИ от 1,34 до 2,73,  $p=0,01$ ) (рис. 2).

Маловероятно, что разница в пользу клопидогрела в частоте минимальных кровотечений (по критериям TIMI и по критериям PLATO) отразилась на конечной эффективности сравниваемых средств.

Сумма таких неблагоприятных исходов, как смерть от сосудистых причин, ИМ или инсульт составила 129 (6,7%) у 1913 больных, получавших тикагрелор, и 137 (7,3%) у 1886 больных, получавших клопидогрел (ОР 0,93; 95% ДИ, 0,73 до 1,18;  $p=0,53$ ) — рисунок 3. Близкое к этому ОР 0,88; 95% ДИ от 0,71



**БРИЛИНТА®**  
включена в перечень  
ЖНВЛП • ОНЛС

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 месяцу терапии**<sup>1</sup>

(ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**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 пленочной 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, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** 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 CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **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 кровотечений (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-й 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 непереносимости, 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 тикагрелора 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, верапамилом и хинидином), 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, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $1/100$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $1/1000$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $1/10000$ ). 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. **Пищеварительная система:** часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из языка 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 — подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. **Опорно-двигательная система:** редко — гемартроз. **Мочевыводящая система:** нечасто — кровотечение 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

ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными препаратами,  
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

1. Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57;

2. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р. [Электронный ресурс]. 21.01.2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72-23-48/>

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата  
ООО «АстраЗенека Фармасытикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)  
BRI RU-5192 Дата одобрения: 14.03.2019 Дата истечения: 13.03.2021.

**AstraZeneca**

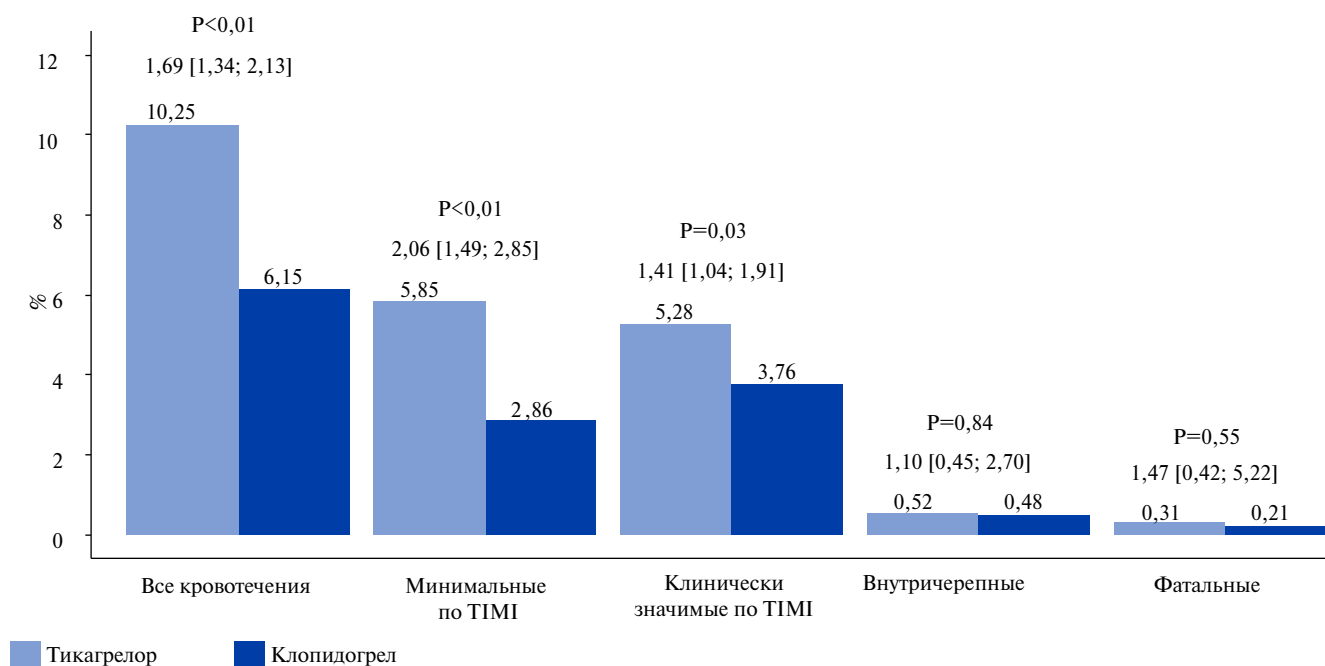


Рис. 2. Кровотечения в исследовании TREAT.

Примечание: 12 месяцев наблюдения. Значения P и ОП (95% ДИ) рассчитаны с использованием регрессионного анализа Cox.

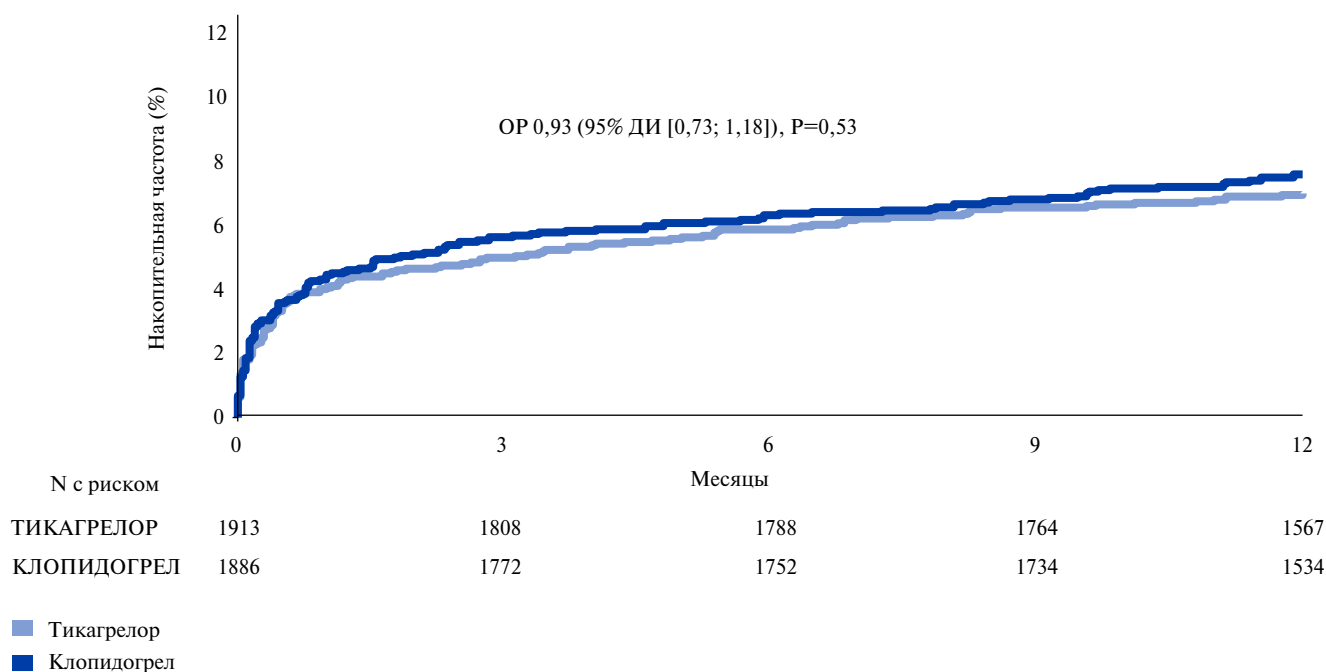
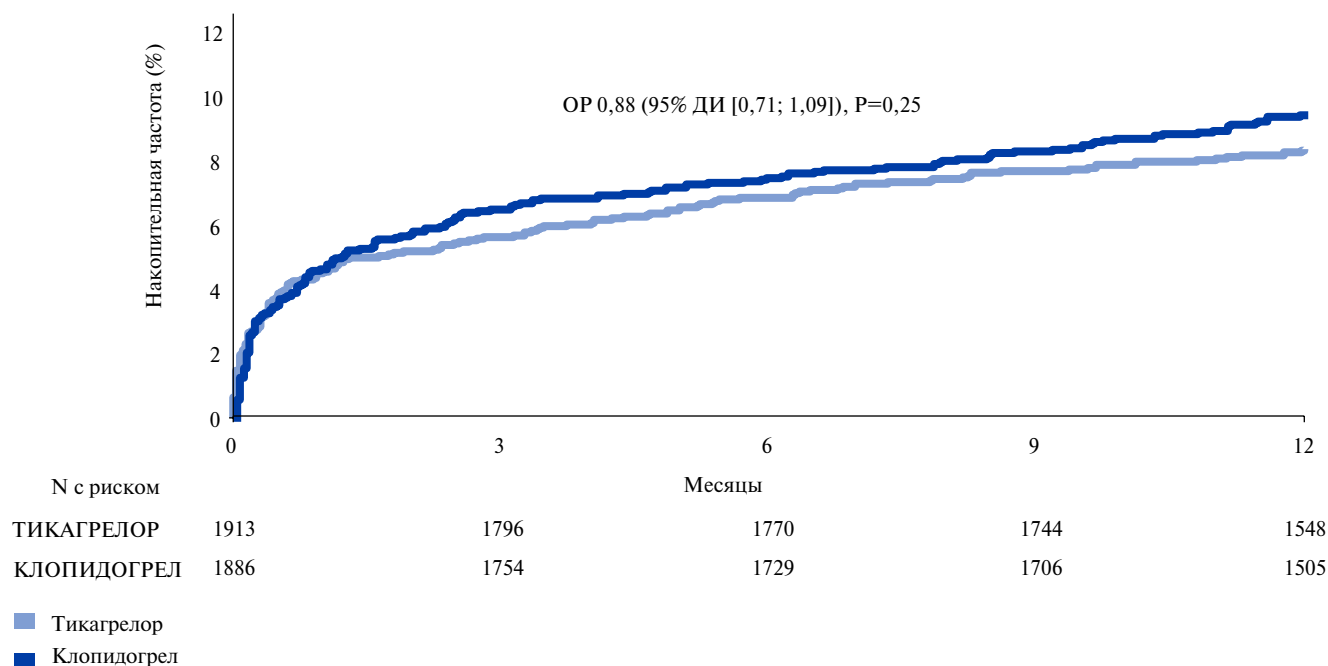


Рис. 3. Кривые Kaplan-Meier для накопления суммы событий (смерти от сосудистых причин, ИМ, инсультов) за 12 месяцев наблюдения в исследовании TREAT.

Сокращения: ОП — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.

до 1,09;  $p=0,25$  зарегистрировано для суммы случаев смерти от сосудистых причин, ИМ, инсульта, тяжелой рецидивирующей ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий, которые случились у 153 из 1913 больных (8,0%), получавших тикагрелор, и у 171 из 1886 больных (9,1%), получавших клопидогрел (рис. 4).

Следовало ли ожидать от окончательных результатов исследования TREAT подтверждения преимущества тикагрелора на уровне ишемических событий, зафиксированного ранее в исследовании PLATO. Очевидно, что нет. Замысел исследования TREAT, количество включенных в него больных и частота запланированных к анализу ишемических событий первоначально указывали на невозможность демон-



**Рис. 4.** Кривые Kaplan-Meier для накопления суммы событий (смерти от сосудистых причин, ИМ, инсультов, тяжелой рецидивирующей ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий) за 12 месяцев наблюдения в исследовании TREAT.

**Сокращения:** ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.

страции клинического преимущества тикагрелора в данном исследовании. Важно помнить, что главной целью исследования было сравнение геморрагической безопасности тикагрелора и клопидогрела к 30 дню наблюдения. В обсуждении полученных результатов в оригинальной статье приводятся дополнительные аргументы в пользу схожести результатов оценки сравнительной эффективности тикагрелора в исследованиях PLATO и TREAT. Различия в статистической значимости достигнутых результатов обусловлены в значительной степени разницей в так называемой статистической силе (или мощности) исследований. Последняя определяется прежде всего числом включенных в исследование больных и числом больных с событиями, подходящими для сравнительного анализа. В исследование PLATO были включены 18624 больных, у которых случилось 1878 событий (сердечно-сосудистая смертность, ИМ и инсульт). В отдельный анализ у больных ИМпST, подвергнутых первичному ЧКВ (PLATO-STEMI) включено 7544 пациентов, у которых произошло 715 событий [11]. В исследовании TREAT только 266 событий случились у 3799 включенных больных. Вполне очевидно, что в последнем случае показать статистически значимые различия на уровне традиционных ишемических событий было фактически нереально. Тем не менее, расположение кривых накопления неблагоприятных исходов в группах тикагрелора и клопидогрела в исследовании TREAT, как и амплитуда расхождения этих кривых на рисунках 3 и 4 вполне сопоставимы с отмеченными как в иссле-

довании PLATO в целом [6], так и в отдельном анализе PLATO STEMI [11]. Более того, результаты TREAT в части, касающейся комбинации неблагоприятных исходов в виде смерти от сосудистых причин, ИМ, инсульта, тяжелой рецидивирующей ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий, показали ту же амплитуду снижения риска этих событий при использовании тикагрелора (относительный риск (RR) 0,88), что и в результатах PLATO (RR 0,88) [6], и в субанализе PLATO-STEMI (RR 0,87) [11]. Отсутствие демонстрации статистически значимого снижения риска основных ишемических событий под влиянием тикагрелора в TREAT фактически связано исключительно с низкой статистической мощностью исследования. Наконец, когда данные исследований TREAT и PLATO были объединены в одном метаанализе, результаты показали снижение риска основных сердечно-сосудистых событий без статистической гетерогенности между исследованиями [9].

#### **Значение результатов исследования TREAT для практики**

Убедительная демонстрация приемлемой геморрагической безопасности тикагрелора у больных, получивших в связи с ИМ тромболитическую терапию, как в период времени близкий к введению тромболитика (30 дней), так и при достаточно длительном наблюдении (12 мес.), позволяет без сомнений экстраполировать обозначенный в исследовании PLATO эффективный подход к назначению тикагрелора

у больных с разными вариантами острого коронарного синдрома и разными стратегиями ведения таких больных на получивших тромболитическую терапию больных ИМпСТ. Речь идет о назначении тикагре-лора в дозе 180 мг в пределах 24 ч от начала симптомов ИМ и независимо от факта, дозы и времени использования клопидогрела на догоспитальном или

раннем госпитальном этапах. Нужно помнить, что в случае с получившими тромболитик больными данный подход оценен только у лиц 75 лет и моложе.

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

### Литература/References

- 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.
- 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.
- Wiviott ST, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
- 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.
- 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:10.1016/j.ahj.2018.02.017.
- Averkov OV, Vechorko VI. Ticagrelor and thrombolysis in myocardial infarction: what does the TREAT study change? *Russ J Cardiol*. 2018;23(9):65-70. (In Russ.) Аверков О.В., Вечорко В.И. Тикагрелор и тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Что изменится после исследования TREAT. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):65-70. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-65-70.
- Berwanger O, Abdelhamid M, Alexander T, et al. Use of ticagrelor alongside fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Practical perspectives based on data from the TREAT study. *Clin Cardiol*. 2018;41:1322-7. doi:10.1002/clc.23043.
- Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(3):299-303. doi:10.1007/s11239-018-1706-2.
- Velders MA, Abtan J, Angiolillo DJ, et al. Safety and efficacy of ticagrelor and clopidogrel in primary percutaneous coronary interventions. *Heart*. 2016;102:617-25. doi:10.1136/heartjnl-2015-308963.