

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТИКАГРЕЛОРА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ATLANTIC (ADMINISTRATION OF TICAGRELOR IN THE CATH LAB OR IN THE AMBULANCE FOR NEW ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION TO OPEN THE CORONARY ARTERY)

Источник: Montalescot G., van 't Hof A.W., Lapostolle F., et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 1016–1027.

Предпосылки к проведению исследования

Применение эффективной антиагрегантной терапии, приводящее к подавлению рецепторов тромбоксана обоих типов, необходимо у больных, которым выполняют чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА), особенно в случае развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Результаты исследований, включавших таких больных, свидетельствовали о том, что более интенсивное подавление рецепторов $P2Y_{12}$ за счет применения прасугрела, тикагрелора или кангрелора сопровождалось улучшением клинических исходов и снижением риска развития тромбоза стента (ТС) по сравнению с приемом клопидогрела. Преимущества использования таких препаратов отмечались при назначении их во время пребывания больных в стационаре, так что оставалось неизвестным, будет ли их более раннее начало применения не менее безопасным и возможно более эффективным.

Результаты нескольких исследований и мета-анализов позволяли предположить, что предварительное применение клопидогрела у больных с ОИМпST может снизить частоту развития осложнений, связанных с ишемией, в отсутствие увеличения риска развития кровотечений, но эффективность такой терапии может иметь ограниченную эффективность из-за медленного начала действия клопидогрела и вариабельности ответной реакции на его прием. Напротив, прием новых антагонистов рецепторов приводит к подавлению функции тромбоцитов в течение менее часа, т.е. в течение периода, который примерно соответствует продолжительности транспортировки больного для выполнения первичного ЧВКА. Несмотря на то, что результаты некоторых исследований позволяли предположить, что для достижения полного эффекта от применения прасугрела или тикагрелора на функцию тромбоцитов у больных с ОИМпST может потребоваться несколько часов, по мнению авторов исследования, до последнего времени не оценивали влияние таких характеристик на частоту развития неблагоприятных исходов у больных с ОИМпST.

Тикагрелор представляет собой прямой ингибитор тромбоцитарных рецепторов, после приема которого быстро развивается антитромбоцитарное действие. Результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали о том, что применение тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом приводит к снижению частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, а также может положительно влиять на перфузию миокарда и прогноз у пациентов с ОИМпST, которым выполняют первичное ЧВКА.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что прием тикагрелора в очень ранние сроки лечения больных ОИМпST в период транспортировки в лечебное учреждение для выполнения первичного ЧВКА будет безопасно и приведет к улучшению перфузии миокарда.

Структура исследования

Международное рандомизированное двойное слепое исследование IV фазы; продолжительность наблюдения 30 сут.

Больные

В исследование включали больных, у которых по данным обследования персоналом бригады скорой помощи был диагностирован ОИМпST, продолжительность клинических проявлений которого достигала более 30 мин, но была менее 6 ч, если предполагаемая продолжительность периода между регистрацией первой электрокардиограммы (ЭКГ) и первым раздуванием баллона была менее 120 мин.

Вмешательство

Больных рандомизированно распределяли в группу приема тикагрелора на догоспитальном этапе лечения (группа догоспитального приема — ДГП; прием препарата в машине скорой помощи) или группу приема тикагрелора после доставки больного в стационар (группа приема в стационаре — ПС; прием в рентгенооперационной) в дополнение к аспирину и стандартной терапии. Непосредственно после регистрации ЭКГ, на основании которой диагностировали ОИМпST, но до приема насыщающей дозы любого антагониста рецепторов $P2Y_{12}$, больных рандомизировали, и они принимали насыщающую дозу исследуемого препарата. После этого больных транспортировали в стационар для проведения коронарографии, после осуществления которой ЧВКА можно было выполнять или не выполнять.

В группе ДГП до начала транспортировки в стационар больные принимали насыщающую дозу тикагрелора — 180 мг, а затем в рентгенооперационной плацебо к тикагрелору. В группе ПС до начала транспортировки принимали плацебо, а затем в рентгенооперационной — насыщающую дозу тикагрелора. После этого все больные принимали тикагрелор по 90 мг 2 раза в сут в течение 30 сут, а также им рекомендовали продолжить применение тикагрелора до 12 мес. Введение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов (ГПР) $IIb/IIIa$ в машине скорой помощи не рекомендовалось, но допускалось по усмотрению врача. В рентгенооперационной решение об использовании ГПР $IIb/IIIa$ в качестве препаратов первого ряда или вынужденной тактики в ходе проведения ЧВКА следовало бы принимать после выполнения ангиографии. В ходе осуществления дополнительной части исследования в 5 исследовательских центрах оценивали фармакодинамические показатели; причем основным показателем в такой части исследования были результаты оценки индекса реактивности тромбоцитов после стимуляции вазодилататором фосфопротеином в момент начала катетеризации (т.е. до выполнения ЧВКА), который измеряли с помощью реактива для определения степени фосфорилирования.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основные: доля больных, у которых до проведения первичного ЧВКА а) регрессирование подъема сегмен-

та *ST* от изоэлектрической линии не достигало 70% или более и/или б) степень кровотока в коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (КАКЗИ), не соответствовала 3-й степени по классификации *TIMI*. Дополнительные: комбинированный показатель частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от любой причины, инфаркта миокарда, ТС, инсульта или выполнение неотложной реваскуляризации в течение 30 сут после рандомизации; частота развития определенного ТС в течение 30 сут после рандомизации; потребность в применении ингибиторов ГПР IIb/IIIa; частота достижения кровотока в КАКЗИ, которая соответствовала 3-й степени по классификации *TIMI* в конце ЧВКА; частота достижения полного (на 70% или более) регрессирования подъема сегмента *ST* от изоэлектрической линии к 60-й минуте после выполнения ЧВКА.

Показатели безопасности: частота развития тяжелого кровотечения; частота развития угрожающего жизни кровотечения; частота развития слабовыраженного кровотечения (кроме частоты кровотечений, связанных с выполнением коронарного шунтирования) в течение первых 48 ч и в течение 30 сут после рандомизации, которые оценивались по критериям *TIMI*, *ISTH* (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) и *BARC* (*Bleeding Academic Research Consortium*), а также по критериям, применявшимся в исследованиях *PLATO* (*Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes*), *STEEPLE* (*Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients*), *GUSTO* (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*).

Основные результаты

В период с 12 сентября 2011 г. по 3 октября 2013 г. в целом в исследование были включены 1875 больных, из которых 1862 подписали информированное согласие и были рандомизированно распределены в группу ДГП ($n=909$) и группу ПС ($n=953$). Рандомизацию выполняли в 102 службах скорой помощи, а затем больных доставляли в 112 исследовательских центров, расположенных в 13 странах.

Исходные характеристики больных двух групп в целом существенно не различались, за исключением небольшого и статистически незначимого различия между группой ДГП и группой ПС по числу больных, у которых оценка риска развития неблагоприятного исхода по шкале *TIMI* достигала 6 баллов или более (таких больных с группой ДГП и группой ПС было 2,2% и 1,6% соответственно). Медиана продолжительности периода между развитием клинических проявлений заболевания до установления диагноза ОИМпСТ, между рандомизацией и выполнением коронарографии, а также приемом двух нагрузочных доз исследуемых препаратов (т.е. между приемом на догоспитальном этапе лечения и во время пребывания в стационаре) достигала 73, 48 и 31 мин соответственно. Первую и вторую насыщающую дозу исследуемого препарата назначали 99% и 95% больных соответственно, и около 99% больных приняли хотя бы одну дозу аспирина. У большинства больных с подтвержденным диагнозом ОИМпСТ применяли поддерживающую терапию тикагрелором (у 85,6% больных) и аспирином (у 92,5% больных). Почти 30% больных вводили ингибитор ГПР IIb/IIIa.

Не было отмечено статистически значимых различий между группой ДГП и группой ПС и по доле больных, у которых не было достигнуто регрессирова-

ние подъема сегмента *ST* от изоэлектрической линии на 70% или более до выполнения ЧВКА (ОШ=0,93 при 0,69 до 1,25; $p=0,63$), и по доле больных, у которых по данным первой коронарографии в КАКЗИ не достигался кровоток, соответствующий 3-й степени по классификации *TIMI* (ОШ=0,97 при 95% ДИ от 0,75 до 1,25; $p=0,82$). Отсутствие регрессирования подъема сегмента *ST* на 70% или более через 1 ч после выполнения ЧВКА в группе ДГП и группе ПС достигало 42,5% и 47,5% больных соответственно ($p=0,055$), а отсутствие в КАКЗИ кровотока 3-й степени по классификации *TIMI* — у 17,8% и 19,6% больных соответственно ($p=0,34$). Такие результаты были устойчивыми для разных квартилей определенной продолжительности периода между приемом насыщающей дозы исследуемого препарата и регистрацией ЭКГ или выполнением коронарографии до ЧВКА, что соответствовало и различным периодам транспортировки больных. Кроме того, полученные результаты совпадали для обоих основных показателей и по данным анализа, выполненного в подгруппах больных с заранее определенными характеристиками, за исключением подгруппы больных, у которых применяли морфин. Причем было отмечено статистически значимое улучшение по основному показателю регрессирования сегмента *ST* при приеме тикагрелора на догоспитальном этапе лечения в подгруппе больных, у которых не применяли морфин ($p=0,005$ для взаимодействия).

Не отмечалось статистически значимых различий между группами по комбинированному показателю общей летальности, а также частоты развития таких неблагоприятных исходов, как ИМ, инсульт, выполнение неотложной реваскуляризации или ТС. Однако частота развития ТС статистически значимо снижалась в группе ДГП по сравнению с группой ПС как в течение первых 24 ч после стентирования (ТС в группе ДГП не развился ни у одного больного, а в группе ПС у 8 больных (0,8%), $p=0,008$ для точного критерия Фишера), так и в течение 30 сут после стентирования (ТС в группе ДГП развился у 2 больных (0,2%), а в группе ПС — у 11 больных (1,2%); $p=0,02$). В ходе выполнения анализа не удалось установить отчетливого взаимодействия между типом применяемого антикоагулянта и частотой развития тромбоза стента.

В целом в группе ДГП и группе ПС умерли 3,3% и 2% больных соответственно ($p=0,08$). Наиболее частой причиной смерти был кардиогенный шок, остановка кровообращения, механические осложнения и сердечная недостаточность.

Частота развития кровотечений, не связанных с выполнением коронарного шунтирования, была низкой в течение первых 48 ч после приема первой дозы, а также в течение периода между 48 ч и 30 сут, и она не различалась статистически значимо между группами. Результаты анализа частоты развития кровотечений были устойчивыми при использовании всех определений кровотечения и всех типов кровотечений, подтвержденных комитетом по подтверждению неблагоприятных клинических исходов. Не отмечалось существенных различий между группами и по частоте развития тяжелых нежелательных явлений.

Выводы

Прием тикагрелора на догоспитальном этапе лечения больных с ОИМпСТ представляется безопасным, но не приводит к улучшению реперфузии миокарда до выполнения первичного ЧВКА.