

ПРИМЕНЕНИЕ ЭДОКСАБАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАЛИЧИЕМ РАКА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *HOKUSAI VTE CANCER*

Источник: *Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al.* Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–624.

Предпосылки к проведению исследования

Венозные тромбозы (ВТЭ) относятся к частым осложнениям рака и его терапии. Лечение пациентов с ВТЭ, связанными с наличием рака, представляет собой трудную задачу, а риск развития повторных тромбозов и кровотечений выше у больных, страдающих раком, по сравнению с неонкологическими больными. Оба осложнения играют большую роль, так как они влияют на смертность и развитие осложнений, могут взаимодействовать с лечением рака, а также приводят к увеличению частоты госпитализаций.

Результаты ранее выполненных исследований, включавших больных раком, у которых были ВТЭ, свидетельствовали о том, что частота развития повторных тромбозов была меньше при использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ) в течение 6 мес по сравнению с приемом антагонистов витамина К, а риск развития кровотечения был сходным при использовании этих двух тактик лечения. Следовательно, в соответствии с современными клиническими рекомендациями в таких случаях считается обоснованным применение НМГ. Однако оставалось неизвестным, в какой степени такая терапия эффективна после 6 мес лечения; кроме того, лечение с помощью НМГ неудобно, так как при нем требуются ежедневные подкожные инъекции, что ограничивает использование подобной тактики.

Применение прямых пероральных антикоагулянтов (ППАК) не менее эффективно для лечения пациентов с ВТЭ и сопровождается менее частым развитием кровотечений, а также меньшей тяжестью кровотечений. Однако не была установлена эффективность и безопасность применения ППАК по сравнению с длительным использованием НМГ для лечения пациентов с ВТЭ, обусловленными раком.

Цель исследования

Сравнить применение двух режимов антикоагулянтной терапии — ППАК или НМГ в течение не менее 6 мес и до 12 мес с целью проверки гипотезы об обоснованности применения антикоагулянтной терапии в течение более 6 мес.

Структура исследования

Международное многоцентровое открытое рандомизированное исследование; медиана продолжительности наблюдения в группе эдоксабана 211 дней (межквартильный диапазон — МҚД, — от 76 до 357 сут), в группе далтепарина — 184 дня (МҚД от 85 до 341 сут; $p=0,01$).

Больные

В исследование включали взрослых больных при наличии у них остро развившегося тромбоза глубоких вен — ТГВ (как с клиническими проявлениями, так и выявленного в ходе обследования) с локализацией в подколенной, бедренной, подвздошной вене или в нижней полой вене; при наличии остро развившейся эмболии легочной артерии (ЭЛА) с вовлечением сегментарных или более проксимальных легочных артерий. В соответствии с протоколом требовалось, чтобы

у лечащего врача было намерение применять НМГ в течение не менее 6 мес.

Для включения в исследование у больного должны были быть подтверждения рака в активной форме или рака, диагностированного в течение предшествующих 2 лет, но за исключением базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи. Считалось, что у больного была активная форма рака, если рак был диагностирован в течение предшествующих 6 мес, также в случае рецидива рака, местно распространенного или метастатического рака; или в случае злокачественных гематологических заболеваний, при которых не достигнута полная ремиссия.

Вмешательство

Больных распределяли в группу применения НМГ в течение не менее 5 сут с последующим назначением эдоксабана по 60 мг 1 раз в день (группа эдоксабана) или в группу подкожного введения далтепарина по 200 МЕ/кг массы тела 1 раз в сут в течение 1 мес с последующим введением далтепарина по 150 мг/кг массы тела (группа далтепарина). Такая терапия продолжалась в течение не менее 6 мес и до 12 мес.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель — частота развития повторных ВТЭ или тяжелых кровотечений. Повторные ВТЭ диагностировали при впервые развившемся ТГВ или ЭЛА с клиническими проявлениями, а также при случайно впервые выявленных ТГВ или ЭЛА с вовлечением сегментарной или более проксимальной ветви легочной артерии или при развитии смертельной ЭЛА, а также в случае смерти с установленной причиной, при которой нельзя было исключить ЭЛА как причину смерти. Случайно выявленную ЭЛА диагностировали в случаях, когда тромбоз эмболия была установлена с помощью методов визуализации, которые применяли не в связи с предположением о развитии ВТЭ. Тяжелые кровотечения диагностировали по критериям Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу при развитии клинически явного кровотечения, которое сопровождалось снижением концентрации гемоглобина в крови на 2 г/дл или более или обусловливало необходимость переливания 2 ед крови или более, а также при развитии кровоизлияния в жизненно важные органы или кровотечения, приводящего к смерти.

Результаты

В целом были рандомизированы 1050 больных. В модифицированный анализ, выполненный исходя из допущения, что у всех больных применяли назначенное лечение, были включены данные о 1046 больных. Клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель частоты развития повторных ВТЭ или тяжелых кровотечений, в группе эдоксабана и группе далтепарина развились у 12,8% и 13,5% больных соответственно (отношение риска 0,97 при 95% доверительного интервала (ДИ) от 0,70 до 1,36; $p=0,006$ для проверки гипотезы о том, что применение эдок-

сабана не менее эффективно, чем далтепарина; $p=0,87$ для проверки гипотезы о более высокой эффективности эдоксабана). Повторные ВТЭ в группе эдоксабана и в группе далтепарина развились у 7,9% и 11,3% больных соответственно (различие по абсолютному риску достигало $-3,4$; при 95% ДИ от -7 до $0,2$; отношение риска $0,71$ при 95% ДИ от $0,48$ до $1,06$; $p=0,09$). Тяжелые кровотечения в группе эдоксабана и группе далтепарина развились у 6,9% и 4% соответственно (различие по абсолютному риску $2,9$ при 95% ДИ от $0,1$ до $5,6$; отношение риска $1,77$ при 95% ДИ от $1,03$ до $3,04$; $p=0,04$).

В целом в группах эдоксабана и далтепарина умерли 39,5% и 36,6% больных соответственно. Большая

часть смертельных исходов была обусловлена раком; 6 больных в каждой группе умерли от причин, связанных с ВТЭ или кровотечением.

Выводы

1. Прием эдоксабана был не менее эффективен по сравнению с подкожными инъекциями далтепарина по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития повторных венозных тромбозов или тяжелых кровотечений.

2. В группе эдоксабана по сравнению с группой далтепарина была меньше частота развития повторных венозных тромбозов, но выше частота развития тяжелых кровотечений.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПРИЕМА ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ И 12 МЕСЯЦЕВ ИЛИ БОЛЕЕ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ SMART-DATE

Источник: *Hahn J.Y., Song Y.B., Oh J.H., et al.* 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30493-8. [Epub ahead of print]

Предпосылки к проведению исследования

В соответствии с современными рекомендациями, применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ), включающей аспирин и ингибитор P2Y₁₂, считается обоснованным после имплантации стента с лекарственным покрытием пациенту с острым коронарным синдромом (ОКС). Однако имеются лишь ограниченные данные об оптимальной продолжительности ДКАТ у больных с ОКС, у которых было выполнено чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧВКА).

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных с ОКС, которым выполнили ЧВКА, применение ДКАТ в течение 6 мес будет не менее эффективно по сравнению с ДКАТ в течение 12 мес или более.

Структура исследования

Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование, выполненное в 31 исследовательском центре Южной Кореи для проверки гипотезы о не менее высокой эффективности ДКАТ в течение 6 мес по сравнению с ДКАТ в течение 12 мес или более; продолжительность наблюдения — 18 мес.

Больные

В исследование включали пациентов с такими формами ОКС, как нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST и острый ИМ с подъемом сегмента ST. Для включения в исследование у больных должен был быть хотя бы один участок поражения коронарной артерии с диаметром в диапазоне от 2,25 до 4,25 мм и стенозированием на 50% и более по данным визуальной оценки, при котором можно было выполнить ЧВКА со стентированием.

Главные критерии исключения: непереносимость или противопоказания к применению аспирина, кло-

пидогрела, гепарина, биолимуса, эверолимуса, зотаролимуса или контрастного вещества; наличие активного патологического кровотечения; тяжелого кровотечения в течение предшествующих 3 мес; перенесенная хирургическая операция с большим объемом вмешательства в течение предшествующих 2 мес; наличие в анамнезе геморрагического диатеза или коагулопатии; предполагаемая продолжительность жизни — менее 2 лет; предполагаемое плановое хирургическое вмешательство — в течение 12 мес, а также участие в других исследованиях по оценке эффективности лекарственных препаратов или устройств.

Вмешательство

Во время выполнения ЧВКА больных в соотношении 1:1 распределяли в группу применения ДКАТ в течение 6 мес (группа ДКАТ 6 мес) и группу применения ДКАТ в течение 12 мес или более. В период выполнения исследования в Южной Корее стал доступен прасугрел и тикагрелор, так что с определенного момента рандомизацию выполняли с использованием стратификации в зависимости от типа применяемого ингибитора P2Y₁₂. Кроме того, для уменьшения возможности систематической ошибки, связанной с использованием стентов определенного типа, больных также в соотношении 1:1:1 рандомизировали в группы использования стентов одного из трех типов: стенты с лекарственным покрытием зотаролимусом (*Resolute Integrity, Medtronic Vascular*, Санта Роза, штат Калифорния, США), эверолимусом (*Xience Prime, Abbott Vascular*, Санта Клара, штат Калифорния, США) или биолимусом A9 (*BioMatrix Flex, Biosensors Inc*, Ньюпорт Бич, Калифорния, США). В пораженные участки КА можно было имплантировать только стенты определенного типа в соответствии с результатами рандо-

сабана не менее эффективно, чем далтепарина; $p=0,87$ для проверки гипотезы о более высокой эффективности эдоксабана). Повторные ВТЭ в группе эдоксабана и в группе далтепарина развились у 7,9% и 11,3% больных соответственно (различие по абсолютному риску достигало $-3,4$; при 95% ДИ от -7 до $0,2$; отношение риска $0,71$ при 95% ДИ от $0,48$ до $1,06$; $p=0,09$). Тяжелые кровотечения в группе эдоксабана и группе далтепарина развились у 6,9% и 4% соответственно (различие по абсолютному риску $2,9$ при 95% ДИ от $0,1$ до $5,6$; отношение риска $1,77$ при 95% ДИ от $1,03$ до $3,04$; $p=0,04$).

В целом в группах эдоксабана и далтепарина умерли 39,5% и 36,6% больных соответственно. Большая

часть смертельных исходов была обусловлена раком; 6 больных в каждой группе умерли от причин, связанных с ВТЭ или кровотечением.

Выводы

1. Прием эдоксабана был не менее эффективен по сравнению с подкожными инъекциями далтепарина по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития повторных венозных тромбозов или тяжелых кровотечений.

2. В группе эдоксабана по сравнению с группой далтепарина была меньше частота развития повторных венозных тромбозов, но выше частота развития тяжелых кровотечений.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПРИЕМА ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ И 12 МЕСЯЦЕВ ИЛИ БОЛЕЕ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ SMART-DATE

Источник: *Hahn J.Y., Song Y.B., Oh J.H., et al.* 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30493-8. [Epub ahead of print]

Предпосылки к проведению исследования

В соответствии с современными рекомендациями, применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ), включающей аспирин и ингибитор P2Y₁₂, считается обоснованным после имплантации стента с лекарственным покрытием пациенту с острым коронарным синдромом (ОКС). Однако имеются лишь ограниченные данные об оптимальной продолжительности ДКАТ у больных с ОКС, у которых было выполнено чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧВКА).

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных с ОКС, которым выполнили ЧВКА, применение ДКАТ в течение 6 мес будет не менее эффективно по сравнению с ДКАТ в течение 12 мес или более.

Структура исследования

Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование, выполненное в 31 исследовательском центре Южной Кореи для проверки гипотезы о не менее высокой эффективности ДКАТ в течение 6 мес по сравнению с ДКАТ в течение 12 мес или более; продолжительность наблюдения — 18 мес.

Больные

В исследование включали пациентов с такими формами ОКС, как нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST и острый ИМ с подъемом сегмента ST. Для включения в исследование у больных должен был быть хотя бы один участок поражения коронарной артерии с диаметром в диапазоне от 2,25 до 4,25 мм и стенозированием на 50% и более по данным визуальной оценки, при котором можно было выполнить ЧВКА со стентированием.

Главные критерии исключения: непереносимость или противопоказания к применению аспирина, кло-

пидогрела, гепарина, биолимуса, эверолимуса, зотаролимуса или контрастного вещества; наличие активного патологического кровотечения; тяжелого кровотечения в течение предшествующих 3 мес; перенесенная хирургическая операция с большим объемом вмешательства в течение предшествующих 2 мес; наличие в анамнезе геморрагического диатеза или коагулопатии; предполагаемая продолжительность жизни — менее 2 лет; предполагаемое плановое хирургическое вмешательство — в течение 12 мес, а также участие в других исследованиях по оценке эффективности лекарственных препаратов или устройств.

Вмешательство

Во время выполнения ЧВКА больных в соотношении 1:1 распределяли в группу применения ДКАТ в течение 6 мес (группа ДКАТ 6 мес) и группу применения ДКАТ в течение 12 мес или более. В период выполнения исследования в Южной Корее стал доступен прасугрел и тикагрелор, так что с определенного момента рандомизацию выполняли с использованием стратификации в зависимости от типа применяемого ингибитора P2Y₁₂. Кроме того, для уменьшения возможности систематической ошибки, связанной с использованием стентов определенного типа, больных также в соотношении 1:1:1 рандомизировали в группы использования стентов одного из трех типов: стенты с лекарственным покрытием зотаролимусом (*Resolute Integrity, Medtronic Vascular*, Санта Роза, штат Калифорния, США), эверолимусом (*Xience Prime, Abbott Vascular*, Санта Клара, штат Калифорния, США) или биолимусом A9 (*BioMatrix Flex, Biosensors Inc*, Ньюпорт Бич, Калифорния, США). В пораженные участки КА можно было имплантировать только стенты определенного типа в соответствии с результатами рандо-

мизации. Однако допускалась имплантация и других стентов в случае недоступности стента соответствующего типа или в случаях, когда, по мнению врача, в интересах больного более обоснована имплантация другого стента.

Все больные принимали нагрузочную дозу аспирина по 300 мг и клопидогрела по 300 или 600 мг не позднее, чем за 12 ч до ЧВКА, за исключением больных, которые ранее уже принимали такие антиагреганты. Причем, если больной не мог принять нагрузочную дозу в течение 12 ч до вмешательства, нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг назначали как можно раньше до выполнения ЧВКА. После завершения ЧВКА аспирин (по 100 мг 1 раз в день) и клопидогрел (по 75 мг 1 раз в день) назначали на неопределенно длительный период в соответствии с результатами рандомизации (6 мес или 12 мес или более). Как указывалось ранее, прасугрел и тикагрелор стали доступны в Южной Корее в ходе выполнения исследования. В связи с этим с декабря 2014 г. прием нагрузочной дозы прасугрела, равной 60 мг с последующим приемом 10 мг в сутки или нагрузочной дозы тикагрелора, равной 180 мг, с последующим приемом 90 мг 2 раза в сутки можно было использовать вместо клопидогрела. После вмешательства всем больным рекомендовали применение оптимальной лекарственной терапии, включающей статины, β -блокаторы и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, при наличии показаний, соответствующих современным клиническим рекомендациям. После выполнения исходного ЧВКА больных обследовали через 1, 6, 12 и 18 мес.

Критерии оценки/Клинические исходы

— Основной комбинированный показатель — общая смертность, частота развития ИМ или инсульта в течение 18 мес после ЧВКА, выполненного по поводу ОКС у больных, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что у всех больных применялось назначенное лечение.

— Дополнительные показатели: индивидуальные компоненты основного показателя; частота определенного или вероятного тромбоза стента и частота развития кровотечения 2–5-го типа по критериям академического консорциума исследователей в течение 18 мес после выполнения исходного вмешательства.

Основные результаты

В период между 5 сентября 2012 г. и 31 декабря 2015 г. в исследование были включены 2712 больных: в группу ДКАТ 6 мес и группу ДКАТ 12 мес или более 1357 и 1355 больных соответственно. В группе ДКАТ 6 мес и группе ДКАТ 12 мес или более в качестве ингибитора P2Y₁₂ клопидогрел принимали 79,7% и 81,8% больных соответственно.

— Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель общей смертности, частоты развития ИМ или инсульта в течение 18 мес после ЧВКА, выполненного по поводу ОКС у больных, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что у всех

больных применяли назначенное лечение, в группе ДКАТ 6 мес и ДКАТ 12 мес или более развились у 63 и 56 больных соответственно (кумулятивная частота таких исходов достигала 4,7% и 4,2% соответственно; различие по абсолютному риску составляло 0,5%; верхняя граница 95% одностороннего доверительного интервала (ДИ) достигала 1,8%; $p=0,03$ для анализа, выполненного для проверки гипотезы о не менее высокой эффективности ДКАТ в течение 6 мес по сравнению с ДКАТ в течение 12 мес или более при заранее принятой границе 95% ДИ для такого анализа 2,0).

— Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между результатами в группах ДКАТ 6 мес и ДКАТ 12 мес или более по общей смертности (2,6% и 2,9% соответственно; отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,57 до 1,42; $p=0,90$) и частоте развития инсульта (0,8% и 0,9% соответственно; отношение риска 0,92 при 95% ДИ от 0,41 до 2,08; $p=0,84$), ИМ статистически значимо чаще развивался в группе ДКАТ 6 мес по сравнению с ДКАТ 12 мес или более (1,8% и 0,8% соответственно; отношение риска 2,41 при 95% ДИ от 1,15 до 5,05; $p=0,02$). Причем тромбоз стента в группе ДКАТ 6 мес и группе ДКАТ 12 мес или более развился у 1,1% и 0,7% больных соответственно (отношение риска 1,50 при 95% ДИ от 0,68 до 3,35; $p=0,32$).

— Частота развития кровотечений 2–5-го типов по классификации и критериям академического консорциума исследователей в группе ДКАТ 6 мес и группе ДКАТ 12 мес или более составляла 2,7% и 3,9% соответственно (отношение риска 0,69 при 95% ДИ от 0,45 до 1,05; $p=0,09$).

— Результаты анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, были сходны с результатами анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение.

Выводы

1. Повышенный риск развития инфаркта миокарда при использовании двухкомпонентной антиагрегантной терапии в течение 6 мес и широкие границы доверительного интервала по данным анализа, выполненного для проверки гипотезы о не меньшей эффективности применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии в течение 6 мес по сравнению с двухкомпонентной антиагрегантной терапией в течение 12 мес и более не позволяют сделать вывод о том, что укороченный период применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии безопасен у больных с острым коронарным синдромом, у которых было выполнено чрескожное вмешательство на коронарных артериях при использовании современных стентов с лекарственным покрытием.

2. Продленный период двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом в отсутствие чрезмерно повышенного риска кровотечения должен оставаться стандартным подходом к лечению подобных больных.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПРИЕМА ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА ПОСЛЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ТРОМБОЛИЗИСА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ TREAT (TICAGRELOR IN PATIENTS WITH ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION TREATED WITH PHARMACOLOGICAL THROMBOLYSIS)

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

Предпосылки к проведению исследования

Выполнение первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях считается предпочтительной тактикой достижения реперфузии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Однако в мире имеется много мест, где отсутствует возможность своевременного лечения больных ОИМпST в соответствии с современными клиническими рекомендациями. В связи с этим у многих больных ОИМпST в качестве начальной тактики достижения реперфузии применяют фибринолитическую терапию (ФТ). Результаты двух крупных рандомизированных клинических исследований свидетельствовали о том, что применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом приводит к снижению частоты развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Тикагрелор представляет собой обратимый и длительно действующий антагонист рецептора аденозина дифосфата P2Y₁₂, применение которого приводит к более быстрому выраженному и устойчивому подавлению рецепторов P2Y₁₂ по сравнению с клопидогрелом. В ходе выполнения исследования PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) прием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом приводил к статистически значимому снижению смертности от осложнений сосудистых заболеваний, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта в отсутствие увеличения риска развития тяжелых кровотечений в целом.

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

Цель исследования

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

Структура исследования

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

Больные

В исследование включали больных (моложе 75 лет) ОИМпST по данным электрокардиограммы (у мужчин повышение сегмента ST от изоэлектрической линии на 1 мм или более в двух последовательных отведениях от

конечностей или грудных отведениях, у женщин при повышении на 1,5 мм в отведениях V₁-V₃ и на 1 мм в отведениях от конечностей), которые обращались за медицинской помощью в течение 24 ч после развития клинических проявлений заболевания и у которых была проведена ФТ.

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

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу приема тикагрелора с применением нагрузочной дозы 180 мг (группа тикагрелора) или клопидогрела с применением нагрузочной дозы от 300 до 600 мг (группа клопидогрела) в как можно более ранние сроки после развития ОИМпST и не позднее, чем через 24 ч после развития ОИМпST. Рандомизацию выполняли с использованием слепого метода с помощью программы, имеющейся в сети Интернет. Применяли блоковую рандомизацию с перемещенными блоками по 6 больных в каждом блоке, а также стратификацию в зависимости от исследовательского центра. Допускалось включение в исследование больных, которые до рандомизации принимали клопидогрел.

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

Все больные в случае переносимости принимали ацетилсалициловую кислоту по 75–100 мг в день. У больных, которые ранее ее не принимали, рекомендовалось применение нагрузочной дозы ацетилсалициловой кислоты по 162–325 мг. Решение о применении другого вида лечения ИМ и последующей реваскуляризации принимали по усмотрению лечащего врача.

Критерии оценки/Клинические исходы

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

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

Основные результаты

Средний возраст больных составлял $58 \pm 9,5$ года; 71,1% составили мужчины; 57,3% — представители европеоидной расы.

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

Частота тяжелых кровотечений по критериям *PLATO* и кровотечений 3–5-го типа по критериям консорциума академических исследователей в группе тикагрелора и группе клопидогрела составляла 1,2% и 1,38% соответственно (абсолютное различие $-0,18\%$ при 95% ДИ от $-0,89$ до $0,54\%$; $p = 0,001$ для анализа, выполненного для проверки гипотезы о не менее высокой безопасности тикагрелора). В группе тикагре-

лора и группе клопидогрела была сходная частота развития смертельных кровотечений (0,16% и 0,11% соответственно; $p = 0,67$) и ВЧК (0,42% и 0,37% соответственно; $p = 0,82$). Частота развития слабовыраженных и минимальных кровотечений была выше в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела.

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

Вывод

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