

## СРАВНЕНИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ 2-ГО И 3-ГО ПОКОЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И НАЗНАЧЕНИЕМ ТИКАГРЕЛОРА НЕ ПОЗДНЕЕ 3 ЧАСОВ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ФИБРИНОЛИЗА ПО ЧАСТОТЕ И ТЯЖЕСТИ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Бочаров А.В.\*<sup>1</sup>, Сидоров Д.В.<sup>1</sup>, Попов Л.В.<sup>2</sup>

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.15.42.004

<sup>1</sup> ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Королева Е.И.», Кострома

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Резюме.** Цель: сравнить по частоте и тяжести кровотечений тромболитические препараты 2 (альтеплаза) и 3 поколений (рекомбинантная проурокиназа) у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и назначением тикагрелора не позднее 3 часов после окончания фибринолиза. Материалы и методы: В исследование был включен 101 больной: группа альтеплазы (n=71) — в качестве тромболитического препарата применялась актилизе и группа проурокиназы (n = 30) — использовалась пулолаза. проведено сравнение групп альтеплазы (n = 71) и рекомбинантной проурокиназы (n = 30) у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и назначением тикагрелора не позднее 3 часов после окончания фибринолиза. Срок наблюдения за пациентами составил 30 суток после выполнения тромболитического препарата. Первичной конечной точкой являлись кровотечения любой локализации и тяжести. Оценка тяжести геморрагических осложнений осуществлялась по шкалам TIMI и BARC. Результаты: в сравниваемых группах не было случаев возникновения смертельных и внутричерепных кровотечений, в группах альтеплазы и пулолазы зафиксировано незначительных кровотечений 5 (7%) и 2 (6,7%), соответственно, кровотечений умеренной тяжести — 2 (2,8%) и 0, соответственно, а также больших кровотечений — 1 (1,4%) и 0, соответственно. Не было получено достоверных различий по частоте и тяжести кровотечений между группами альтеплазы и проурокиназы, а именно: частоте кровотечений (ОШ = 1,78; 95% ДИ = 0,35+8,91; p = 0,73), частоте «тяжелых» кровотечений (p = 0,66) и частоте «нетяжелых» кровотечений (ОШ = 1,53; 95% ДИ = 0,3+7,84; p = 0,9). Заключение: отсутствуют достоверные различия по критериям геморрагической безопасности между группами пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и ранним назначением тикагрелора после тромболитической терапии альтеплазой или рекомбинантной проурокиназой.

**Ключевые слова:** тикагрелор, тромболитический, острый коронарный синдром, альтеплаза, проурокиназа.

### Введение

В настоящее время с географическим распространением катетеризационных лабораторий позволяет выполнять первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) все большему количеству пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и подъемом сегмента ST (ОКСспST). Однако в России имеется множество населенных пунктов, удаленность которых не позволяет доставить вышеназванных пациентов в ближайшую катетеризационную лабораторию в течение 2 часов от

### COMPARISON OF 2 AND 3 GENERATIONS OF THROMBOLYTIC DRUGS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST SEGMENT ELEVATION AND TICAGRELOR ADMINISTRATION NO LATER THAN 3 HOURS AFTER THE END OF FIBRINOLYSIS BY FREQUENCY AND SEVERITY OF BLEEDING

Bocharov A.V.\*<sup>1</sup>, Sidorov D.V.<sup>1</sup>, Popov L.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kostroma Regional Clinical Hospital named after Korolev E.I., Kostroma

<sup>2</sup> Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

**Abstract.** Objective: compare the frequency and severity of bleeding thrombolytic drugs 2 (alteplase) and 3 generations (recombinant prourokinase) in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation and the appointment of ticagrelor no later than 3 hours after the end of fibrinolysis. Material and methods: The study included 101 patients: the alteplase group (n = 71) — actilizate was used as a thrombolytic drug, and the prourokinase group (n = 30) — purolase was used. A comparison of the groups of alteplase (n = 71) and recombinant prourokinase (n = 30) in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation and ticagrelor administration no later than 3 hours after the end of fibrinolysis was performed. The follow-up period for patients was 30 days after thrombolysis. The primary endpoint was bleeding of any localization and severity. The severity of hemorrhagic complications was assessed using TIMI and BARC scales. Results: in the compared groups, there were no cases of fatal and intracranial bleeding; in the alteplase and purolase groups, minor bleeding was recorded 5 (7%) and 2 (6.7%), respectively, moderate bleeding — 2 (2.8%) and 0, respectively, and large bleeding — 1 (1.4%) and 0, respectively. There were no significant differences in the frequency and severity of bleeding between the groups of alteplase and prourokinase, namely: the frequency of bleeding (OR = 1.78; 95% CI = 0.35+8.91; p = 0.73), the frequency of "heavy" bleeding (p = 0.66) and the frequency of "light" bleeding (OR = 1.53; 95% CI = 0.3+7.84; p = 0.9). Conclusion: there are no significant differences in the criteria for hemorrhagic safety between groups of patients with acute ST-segment elevation coronary syndrome and early administration of ticagrelor after thrombolytic therapy with alteplase or recombinant prourokinase.

**Keywords:** ticagrelor, thrombolysis, acute coronary syndrome, alteplase, prourokinase.

первого медицинского контакта. В подобных случаях оптимальным является фармакоинвазивный подход, что согласуется с настоящими рекомендациями Европейского общества кардиологов [1]. Эффективность и безопасность фармакоинвазивного подхода была доказана в крупном рандомизированном исследовании STREAM [2].

Основными требованиями, предъявляемыми к препаратам для тромболитической терапии (ТЛТ), являются эффективность, возможность и удобство применения

\* e-mail: bocharovav@mail.ru

**Табл. 1.** Сравнительная характеристика тромболитических препаратов Актилизе и Пулолаза

Характеристика	Актилизе	Пулолаза
Поколение	2	3
Тип плазминогена	Тканевой	Урокиназный
Период полувыведения, мин.	4–8	30–42
Способы внутривенного введения	Болюс + инфузия	Болюс + инфузия
Эффективность через 90 мин., %	75	Нет данных
Частота реокклюзий, %	10–15	4–5

бригадами скорой медицинской помощи, безопасность, а также приемлемая стоимость. Наиболее опасными и частыми осложнениями ТЛТ являются кровотечения.

Сегодня для проведения ТЛТ у больных ОКСспST наиболее часто применяются тромболитические препараты 2 и 3 поколений, в частности альтеплаза (Актилизе) и рекомбинатная проурокиназа (Пулолаза), соответственно. Сравнительная характеристика вышеназванных препаратов приведена в таблице 1.

Широкое применение стентирования коронарных артерий у больных ОКСспST после ТЛТ сделало актуальным вопрос назначения антитромбоцитарной терапии. Доказано снижение сердечно-сосудистой смертности и повторных инфарктов миокарда в группе пациентов ЧКВ при назначении тикагрелора по сравнению с клопидогрелем [3], однако исключались пациенты после ТЛТ. И если раннее назначение после ТЛТ клопидогреля изучено во многих исследованиях, наиболее крупными из них являются COMMIT и CLARITY [4; 5], то назначение тикагрелора, за исключением исследования TREAT [6], практически не изучалось.

В рандомизированном исследовании PLATO [3], которое доказало абсолютное преимущество тикагрелора над клопидогрелем у пациентов с ОКС, однако критерием исключения являлся проведенный фибринолиз.

Единственное крупное рандомизированное исследование, изучавшее назначение тикагрелора у больных ОКСспST после ТЛТ, было исследование TREAT [6], которое доказало одинаковые риски геморрагических осложнений между отсроченным назначением тикагрелора и клопидогреля в вышеназванной когорте пациентов согласно критериям TIMI [7] и BARC [8]. Однако время от момента ТЛТ до рандомизации больных по назначению тикагрелора или клопидогреля в данном исследовании составило более 11 часов.

В нем по критериям геморрагической безопасности сравнили тромболитические препараты 2 и 3 поколений (актилизе и пулолаза, соответственно) у больных ОКСспST после проведения тромболитического препарата при раннем назначении тикагрелора.

## Материалы и методы

Данное исследование является одноцентровым ретроспективным нерадомизированным исследованием. Набор осуществлялся в период с 2014 по 2019 годы.

Включались пациенты с ОКСспST, которым была проведена неэффективная ТЛТ альтеплазой или рекомбинатной проурокиназой и после ее окончания назначен тикагрелор, также не позднее 6 часов выполнено ЧКВ. Осуществлялся следующий режим назначения тикагрелора — нагрузочная доза 180 мг не позднее 3 часов от момента окончания тромболитического препарата, затем — 90 мг 2 раза в сутки ежедневно.

В исследование был включен 101 больной: группа альтеплазы (n = 71) — в качестве тромболитического препарата применялась актилизе и группа проурокиназы (n = 30) — использовалась пулолаза.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 75 лет, отсутствие приверженности к лекарственной терапии, противопоказания к приему дезагрегантов, наличие заболеваний, лимитирующих выживаемость, онкологические заболевания, хроническая почечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка менее 30%, выполненное ранее ЧКВ или аортокоронарное шунтирование, предшествующий постоянный прием блокаторов P2Y12 рецепторов или пероральных антикоагулянтов.

Наблюдение проводилось на госпитальном и амбулаторном этапах на протяжении 30 суток после выполнения ТЛТ.

Конечными точками наблюдения являлись любые учитываемые кровотечения по шкалам TIMI [7] и BARC [8]. Оценка влияния стратегий на «большие» кардиоваскулярные события не проводилась.

Все пациенты дали согласие на обработку персональных данных и медицинские вмешательства. Исследование соответствовало стандартам Хельсинской декларации. Согласно законодательства РФ одобрения локального этического комитета не требовалось.

Статистическую обработку проводили при помощи программы Statistica версии 13.3 (TIBCO Software Inc., 2017, <http://statistica.io>). Результаты представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25% и 75% перцентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных применяли U — критерий Манна — Уитни с поправкой непрерывности. Для сопоставления качественных переменных использовали Хи-квадрат с поправкой Йетса. Отношение шансов (ОШ) развития неблагоприятных событий рассчитывали по четырехпольным таблицам. При расчете ОШ также определяли 95% доверительный интервал (95% ДИ). Достоверными различия между группами считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Достоверных различий между группами по клинико-демографическим выявлено не было (табл. 2).

Анализ результатов не выявил достоверных различий между группами по частоте и рискам возникновения геморрагических осложнений (табл. 3).

Табл. 2. Клинико-демографическая характеристика групп

Показатель	Группа альтеплаза (n = 71)	Группа проурокиназа (n = 30)	p
Возраст, лет	61 [52,8; 65,1]	60 [51,4; 66,2]	0,64
Женский пол, чел (%)	11 (15,5)	4 (13,3)	0,98
Артериальная гипертензия, чел (%)	71 (100)	30 (100)	1,0
Дислипидемия, чел (%)	68 (95,8)	30 (100)	0,62
Сахарный диабет, чел (%)	17 (23,9)	6 (20)	0,86
Мультифокальный атеросклероз, чел (%)	32 (45,1)	17 (56,7)	0,4
Курение, чел (%)	24 (33,8)	9 (30)	0,89
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, чел (%)	26 (36,6)	10 (33,3)	0,93
Постоянный прием нестероидных противовоспалительных средств, чел (%)	28 (39,4)	8 (26,7)	0,32
Время от момента окончания ТЛТ до назначения тикагрелора, мин.	124 [60; 178]	135 [71; 177]	0,73

Табл. 3. Результаты исследования

Показатель	Группа альтеплаза (n = 71)	Группа проурокиназа (n = 30)	p
<b>Классификация кровотечений TIMI</b>			
Незначительные кровотечения, чел (%)	5 (7)	2 (6,7)	0,72
Умеренные кровотечения, чел (%)	2 (2,8)	0 (0)	0,88
Большие кровотечения, чел (%)	1 (1,4)	0 (0)	0,66
<b>Классификация кровотечений BARC</b>			
Тип 1, чел (%)	4 (5,6)	1 (3,33)	0,99
Тип 2, чел (%)	3 (4,2)	1 (3,33)	0,73
Тип 3–5, чел (%)	1 (1,4)	0 (0)	0,66
Внутричерепные кровотечения, чел (%)	0 (0)	0 (0)	1,0
Смертельные кровотечения, чел (%)	0 (0)	0 (0)	1,0
Все кровотечения, чел (%)	8 (11,3)	2 (6,7)	0,73

## Обсуждение

Единственным крупным исследованием, посвященным изучению геморрагической безопасности раннего назначения тикагрелора у больных ОКСспST после ТЛТ, было исследование TREAT [6; 9]. Согласно условиям проведения вышеназванного исследования оценивались частота и тяжесть кровотечений по шкалам TIMI, PLATO и BARC. Сроки наблюдения составляли согласно следующим периодам: выписка из стационара или седьмые сутки нахождения в стационаре, 30 суток, 6 месяцев и 12 месяцев после включения в исследование. Пациенты, включенные в исследование, получали разные тромболитические препараты: тенектеплаза, альтеплаза, ретеплаза, проурокиназа, стрептокиназа, однако оценки по частоте возникающих осложнений и нежелательных сердечно-сосудистых событиях в зависимости от поколения тромболитика не проводились. Среднее время от

момента начала фибринолиза до нагрузки клопидогрелем или тикагрелором составило чуть менее 11,5 часов. Оно доказало безопасность раннего применения тикагрелора после проведенной ТЛТ у пациентов ОКСспST, а именно в группах тикагрелора и клопидогреля частота крупных кровотечений составляла 0,73% и 0,69%, соответственно, (абсолютная разница 0,04%, 95% доверительный интервал 0,49–0,58,  $p < 0,001$  для HE-превосходства), частота фатальных кровотечений — 0,16% и 0,11%, соответственно, ( $p = 0,67$ ) и внутричерепных кровотечений — 0,42% и 0,37%, соответственно, ( $p = 0,82$ ). Однако в группе тикагрелора было достоверно большее количество «малых» кровотечений по сравнению с группой клопидогреля — 3,24% и 2,01%, соответственно, ( $p = 0,02$ ), что объясняется более сильным подавлением активности тромбоцитов тикагрелором и коррелирует с результатами исследования PLATO [3]. Тем не менее, следует обратить внимание на то, что исследование TREAT не предназначалось для оценки преимущества терапии тикагрелором над клопидогрелем, оценки безопасности назначения тикагрелора в срок не позднее 3 часов от момента окончания фибринолиза, а также для сравнения безопасности тромболитических агентов различных поколений при раннем назначении тикагрелора.

В доступной нам литературе мы не нашли ни одного исследования сравнения геморрагической безопасности тромболитических препаратов 2 и 3 поколений у пациентов ОКСспST после ТЛТ при раннем назначении тикагрелора.

Главной целью исследования было сравнение альтеплазы и рекомбинатной проурокиназы в группе больных ОКСспST после ТЛТ при раннем назначении тикагрелора по критериям геморрагической безопасности.

В исследовании нами не было получено достоверных различий по всем критериям геморрагической безопасности между группами альтеплазы и проурокиназы, а именно: частоте кровотечений (ОШ=1,78; 95% ДИ = 0,35–8,91;  $p = 0,73$ ), частоте «тяжелых» кровотечений ( $p = 0,66$ ) и частоте «нетяжелых» кровотечений (ОШ = 1,53; 95% ДИ = 0,3–7,84;  $p = 0,9$ ).

Таким образом, результаты исследования говорят об отсутствии достоверных различий по критериям геморрагической безопасности между тромболитическими препаратами 2 и 3 поколений у больных ОКСспST после ТЛТ при раннем назначении тикагрелора. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению геморрагической безопасности стратегии раннего назначения тикагрелора у больных с ОКСспST после проведения фибринолиза тромболитическими препаратами различных поколений.

## Вывод

Отсутствуют достоверные различия по критериям геморрагической безопасности между группами пациентов с ОКСспST и ранним назначением тикагрелора после ТЛТ альтеплазой или рекомбинатной проурокиназой.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-117. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:1379-1387. Doi: 10.1056/NEJMoa1301092.
3. 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.
4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in patients with STEMI: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-1621. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
5. 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;352:1179-1189. Doi: 10.1056/NEJMoa050522.
6. 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. *Am. Heart J.* 2018;202:89-96. Doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.17.
7. Rao SV, Pratt C, Berk A, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial-phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen system and fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *JACC*. 1988;11(1):1-11. Doi: 10.1016/0735-1097(88)90158-1.
8. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
9. Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with STEMI treated with fibrinolysis. TREAT Trial. *JACC*. 2019;73(-22):2819-2828. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.011.