

***Пути преодоления недостаточной реакции
на антитромбоцитарную терапию. Увеличение дозы
клопидогрела. Новые антитромбоцитарные агенты***

Н.А.Грацианский

| | |
|---|----|
| У больных, подвергаемых ЧКВ, удвоение нагрузочной дозы клопидогрела, а также (на короткое время) его поддерживающей дозы сопровождается улучшением клинических результатов..... | 47 |
| Шаг вперед – результаты клинического изучения обратимого блокатора P2Y ₁₂ -рецептора тикагрелора..... | 50 |
| Испытание PLATO: тикагрелор превзошел клопидогрел, применявшийся преимущественно по уже устаревшей (после исследования CURRENT) схеме | 50 |
| PLATO. Тикагрелор у больных острым ИМПСТ..... | 53 |
| PLATO. Тикагрелор у больных с запланированной инвазивной стратегией...54 | |
| Тикагрелор и общая смертность..... | 55 |
| Метод преодоления резистентности к клопидогрелю существует..... | 57 |
| Литература..... | 59 |

У больных, подвергаемых ЧКВ, удвоение нагрузочной дозы клопидогрела, а также (на короткое время) его поддерживающей дозы сопровождается улучшением клинических результатов

Согласно результатам многочисленных исследований последних лет, применение клопидогрела в дозировках, более высоких, чем его дозы при стандартной схеме применения (300 мг одномоментно, затем 75 мг/сут), оказывает более выраженное действие на агрегацию тромбоцитов и увеличивает число людей, реагирующих ее значительным уменьшением в ответ на этот ингибитор рецепторов тромбоцитов к АДФ. На практике многие инвазивные кардиологи уже стали использовать клопидогрел в нагрузочных дозах 600 и 900 мг и поддерживающей дозе 150 мг/сут в связи с проведением ЧКВ. Однако доказательства того, что больший «лабораторный» эффект более высоких доз клопидогрела сказывается на клинических результатах лечения и выражается в меньшем числе неблагоприятных ишемических событий, до недавнего времени не было.

На Конгрессе ЕКО 2009 г. доложены результаты CURRENT-OASIS-7 – рандомизированного испытания, в котором проверена гипотеза о возможном клиническом превосходстве высокой («двойной») дозы клопидогрела (600 мг нагрузочная доза с последующим краткосрочным применением 150 мг/сут) (Mehta S.R. et al.) [53]⁵³.

В этом испытании больные ОКС, распределенные к высокой дозе клопидогрела, принимали его нагрузочную дозу 600 мг, после которой в течение следующих 7 дней получали 150 мг/сут, а затем до 30-го дня – по 75 мг/сут. Больные, распределенные к получению клопидогрела по стандартной схеме, после нагрузочной дозы 300 мг в течение 30 дней принимали препарат в дозе 75 мг/сут. Кроме того, в CURRENT-OASIS-7 сравнивались два режима применения аспирина – в обычных, рекомендуемых в настоящее время (75–100 мг) и более высоких (300–325 мг) дозах (рис. 27).

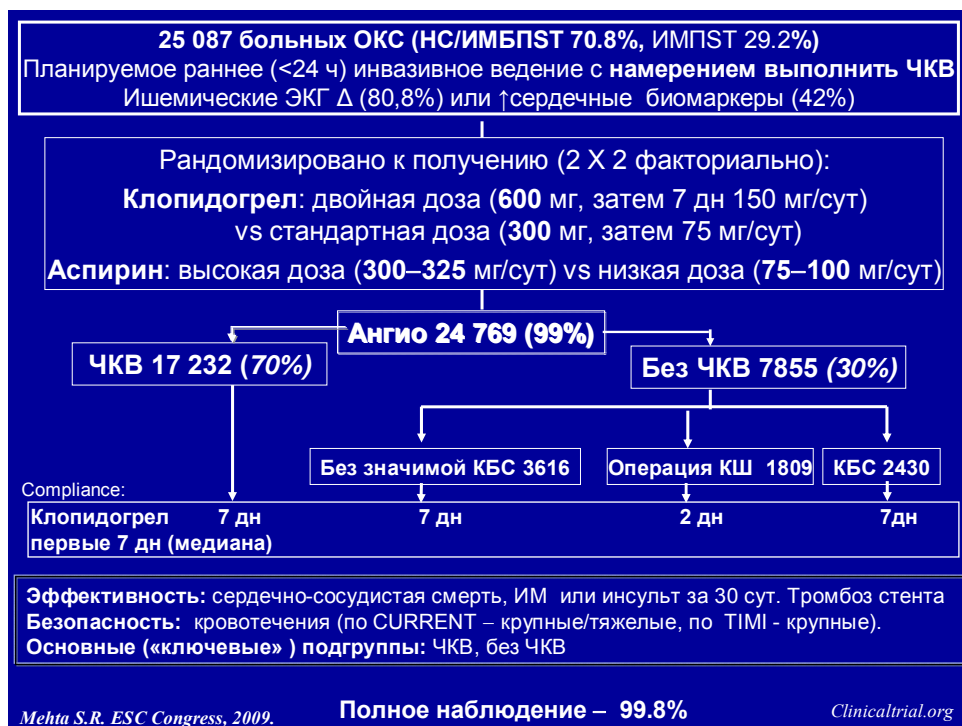


Рис. 27. CURRENT. Замысел испытания и его осуществление.

НС – нестабильная стенокардия; /ИМБПСТ – ИМ без подъема сегмента ST;

ИМПСТ – ИМ с подъемом сегмента ST.; ангио – ангиография.

В целом различий между результатами испытания у больных, получавших стандартные и более высокие нагрузочную и поддерживающую дозы клопидогрела, не было. По мнению представившего данные CURRENT S.R. Mehta, это преимущественно обусловлено отсутствием различий в результатах применения разных режимов лечения клопидогрелом у больных, не подвергавшихся ЧКВ. У этих больных или не было гемодинамически значимых изменений в коронарных артериях, или выполнялась операция КШ, перед которой прием клопидогрела прекращался.

Среди больных, подвергавшихся ЧКВ ($n=17\ 232$), применение двойных нагрузочной и поддерживающей доз клопидогрела привело к достоверному уменьшению на 15% событий первичного исхода (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта), на 22% риска ИМ и на 42% риска определенного тромбоза стента (рис. 28 и 29). Причем этот эффект не сопровождался увеличением частоты крупных кровотечений по классификации группы TIMI, внутричерепных, фатальных кровотечений и кровотечений, связанных с операциями КШ.

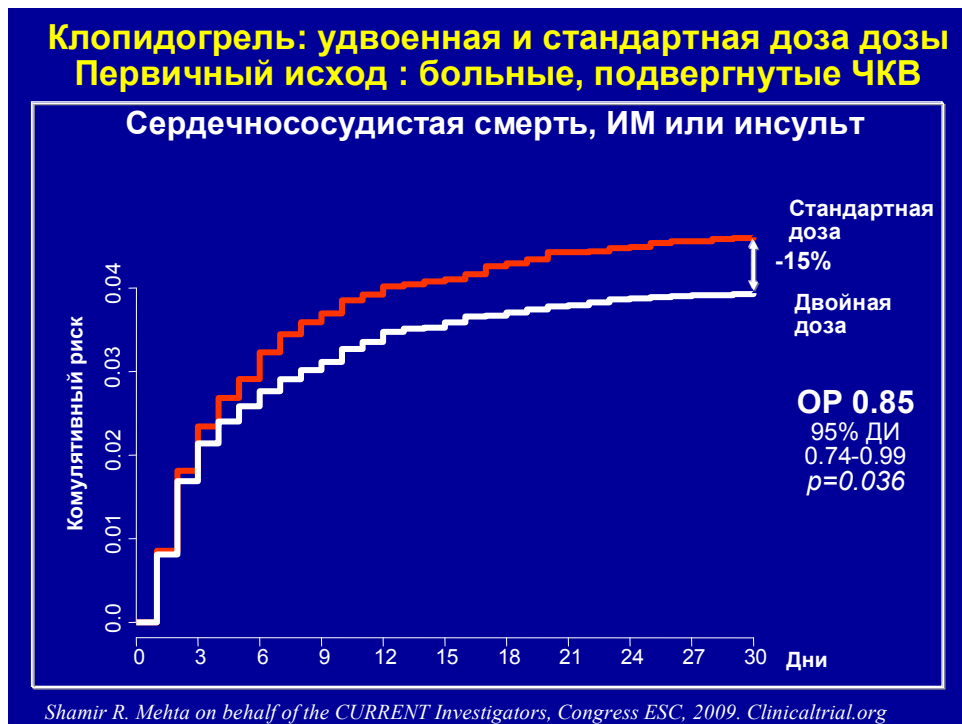


Рис. 28. CURRENT-OASIS-7. Клопидогрель: удвоенная и стандартная дозы. Первичный исход: больные, подвергнутые ЧКВ.

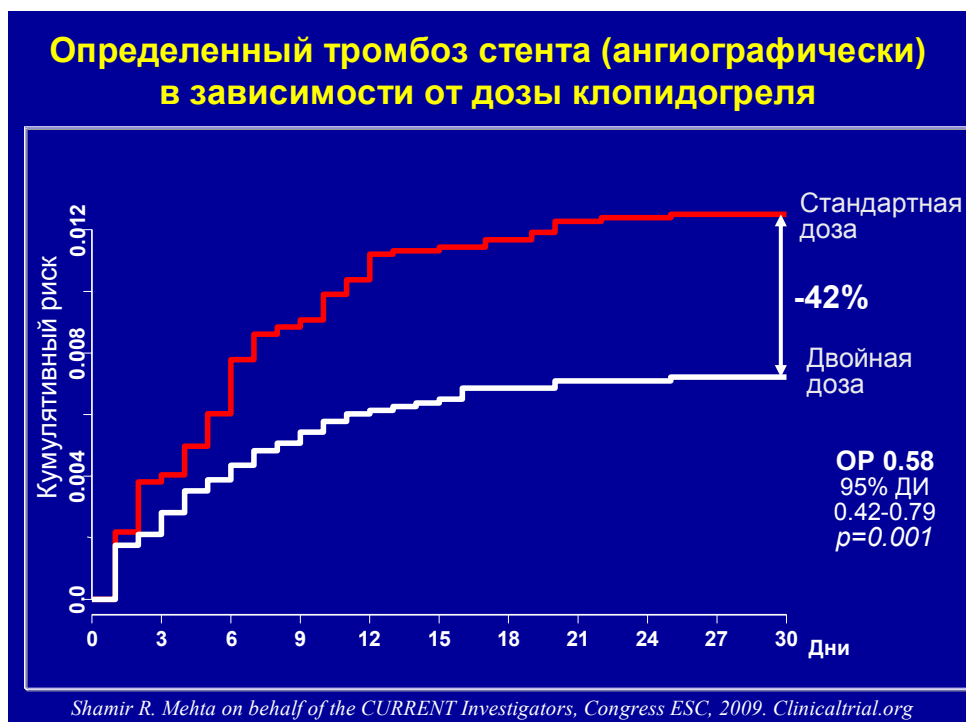


Рис. 29. CURRENT-OASIS-7. Определенный (ангиографически) тромбоз стента в зависимости от дозы клопидогреля.

Достоверных различий в эффективности или частоте возникновения кровотечений между дозами аспирина 300–325 мг и 75–100 мг/сут обнаружено не было. Однако при интерпретации результатов, относящихся к аспирину, следует учитывать, что они относятся к кратковременному его применению, и данные об отсутствии различий в безопасности высокой и низкой доз препарата не могут быть распространены на

длительный прием аспирина.

Сведения из CURRENT-OASIS-7 вполне могут стать основанием для широкого использования на практике удвоенных нагрузочной и поддерживающей доз клопидогрела. Причем речь идет о краткосрочном применении поддерживающей дозы (1 нед), которое не может существенно сказаться на общей стоимости лечения.

Конечно, нельзя не обратить внимания и на увеличение числа крупных кровотечений по созданной специально для CURRENT-OASIS-7 классификации, а также на увеличение потребности в переливании крови. Эти факты показывают, что применение удвоенных по сравнению со стандартными доз клопидогрела очевидно требует тщательной оценки риска кровотечений. Последнюю задачу, вероятно, облегчат внедряемые в настоящее время в практику соответствующие алгоритмы и шкалы.

Данные CURRENT-OASIS-7, кроме обоснования целесообразности практического применения удвоенных доз клопидогрела в связи с ЧКВ, важны и с точки зрения оценки значимости результатов сравнительных испытаний эффективности этого препарата и новых антитромбоцитарных агентов – прасугрела и тикагрелора. И до подтверждения клинических преимуществ более высоких доз клопидогрела высказывалось мнение, что именно с ними следовало бы сравнивать новые антитромбоцитарные агенты. Теперь же, когда эти преимущества достаточно убедительно продемонстрированы в CURRENT-OASIS-7, становится еще более желательным знать, проявится ли превосходство новых средств при их сравнении с удвоенной дозой клопидогрела у больных, подвергаемых ЧКВ.

Шаг вперед – результаты клинического изучения обратимого блокатора P2Y₁₂-рецептора тикагрелора.

Тикагрелор, в отличие от клопидогрела и прасугрела, не тиенопирин и вызывает обратимую блокаду P2Y₁₂-рецептора. Теоретически это может, в частности, проявляться меньшим риском кровотечений. С другой стороны, длительность его действия меньше, чем у тиенопиридинов, и препарат нужно принимать 2 раза/сут.

Тикагрелор – не пролекарство, как клопидогрел и прасугрел, он непосредственно действует на P2Y₁₂-рецептор к АДФ (т.е., является прямым ингибитором рецептора) и поэтому его эффект наступает быстрее, а влияние на тромбоциты менее вариабельно. По данным лабораторных исследований, тикагрелор вызывает более выраженное, чем клопидогрел, ингибирование агрегации тромбоцитов, которое раньше проявляется и раньше проходит. Эти данные недавно были подтверждены результатами небольшого, но тщательно выполненного рандомизированного двойного слепого испытания **ONSET-OFFSET**, специально предназначенного для сравнения антитромбоцитарных эффектов тикагрелора и клопидогреля (в высокой нагрузочной дозе) (рис.30) [54]⁵⁴.

Испытание PLATO: тикагрелор превзошел клопидогрел, применявшийся преимущественно по уже устаревшей (после исследования CURRENT) схеме

Эффективность тикагрелора и клопидогрела в предупреждении сердечно-сосудистых событий была сравнена в многоцентровом двойном слепом рандомизированном испытании у 18 624 больных ОКС с подъемами или без подъемов сегмента ST, доставленных в больницы (рис. 29) [49]⁵⁵. Схема применения тикагрелора в PLATO – 180 мг нагрузочная доза, затем по 90 мг 2 раза/сут, схема применения клопидогрела – 300–600 мг нагрузочная доза, затем 75 мг/сут (рис. 31).

Через 12 мес первичная конечная точка (составная, включавшая смерть от сосудистых причин, ИМ или инсульт) имела место у 9,8% больных, получавших тикагрелор, и у 11,7% больных, получавших клопидогрел (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77–0,92, $p<0,001$) (рис. 30). Заранее запланированный анализ вторичных конечных точек продемонстрировал достоверные различия в частотах ИМ (5,8% в группе тикагрелора и 6,9% в группе клопидогрела, $p=0,005$), а также случаев смерти от сосудистых причин

(4,0% против 5,1%, $p=0,001$), но не одного инсульта (1,5% и 1,3%, $p=0,22$). Частота случаев смерти от любой причины была также меньшей на тикагрелоре (4,5%, против 5,9% на клопидогреле, $p<0,001$).

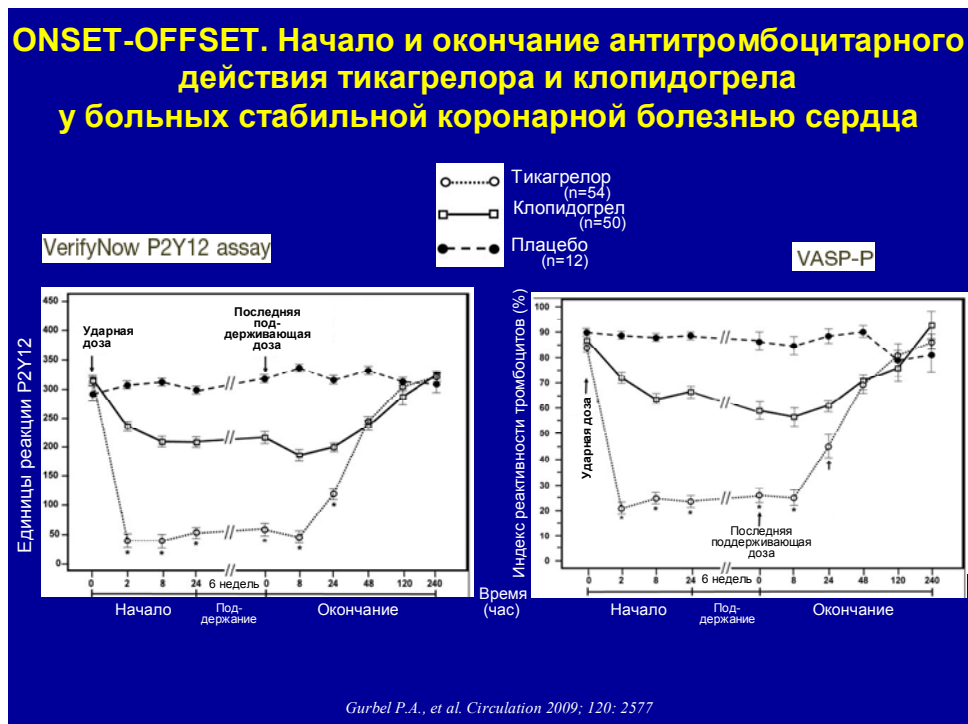


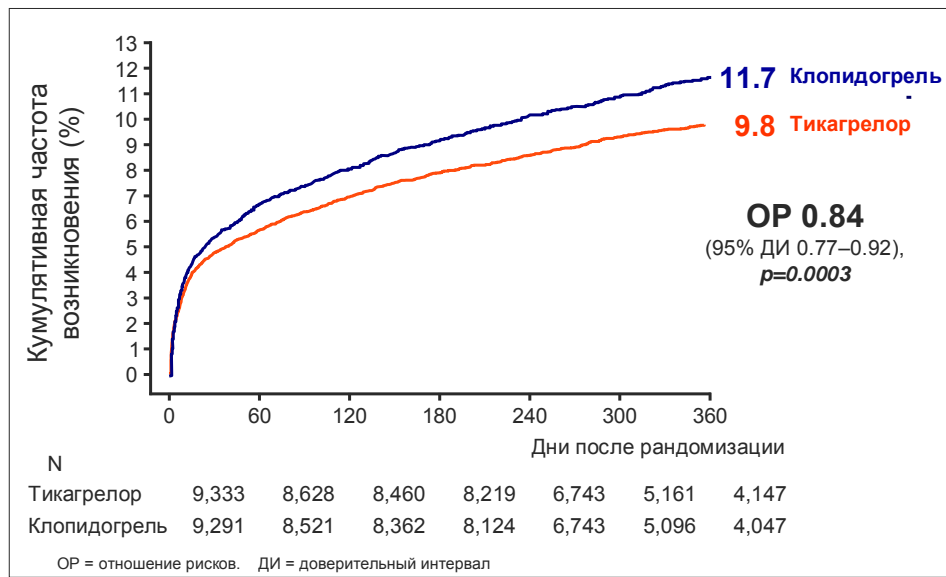
Рис. 30. ONSET-OFFSET. Начало и окончание антитромбоцитарного действия тикагрелора и клопидогрела у больных стабильной коронарной болезнью сердца



ЧКВ = чрезкожное коронарное вмешательство; ОКС БП ST – острый коронарный синдром без подъемов ST; ИМ П ST – инфаркт миокарда с подъемами ST

Рис. 31. PLATO: структура испытания.

PLATO. Время до первичного события эффективности (суммарно сердечнососудистая смерть, ИМ, или инсульт) (Оценки Каплан-Мейер)

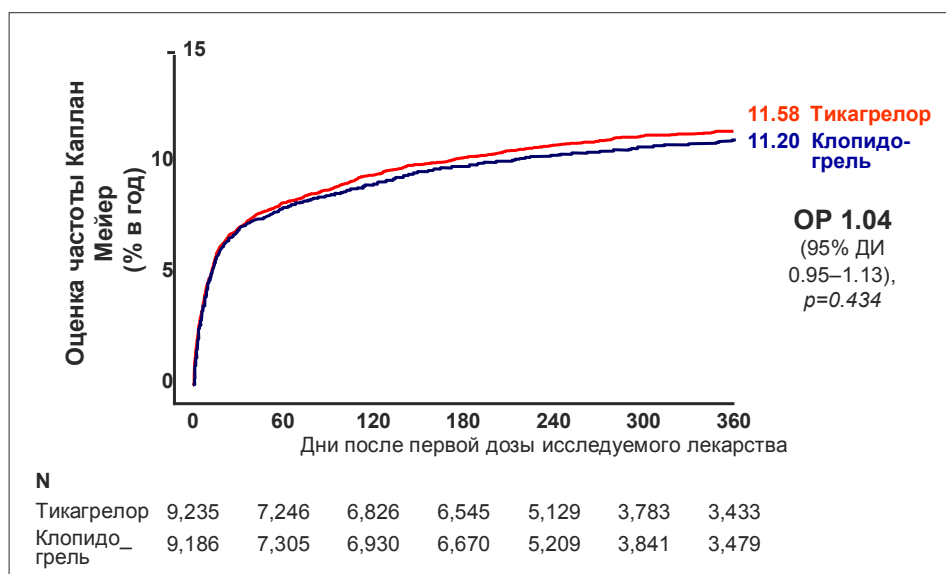


Wallentin L et al for the PLATO Investigators. NEJM 2009; 361. www.nejm.org

Рис. 32. PLATO. Время до первого первичного события эффективности (суммарно сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) (кривые Каплан-Мейер).

Достоверных различий в частотах крупных кровотечений между группами тикагрелора и клопидогрела (соответственно 11,6% и 11,2%, $p=0,43$) обнаружено не было (рис. 24), но тикагрелор ассоциировался с большей частотой крупных кровотечений, не связанных с операциями шунтирования коронарных артерий (4,5% и 3,8%, $p=0,03$), включая большее число случаев фатальных внутричерепных кровотечений, но меньшее число приведших к смерти (фатальных) кровотечений других типов.

PLATO. Время до крупного кровотечения – первичного события безопасности



Wallentin L et al for the PLATO Investigators. NEJM 2009; 361. www.nejm.org

Рис. 33. PLATO. Время до крупного кровотечения – первичного события безопасности.

Таким образом, применение тикагрелора у больных ОКС с подъемами или без подъемов сегмента *ST* было сопряжено с меньшей, по сравнению с применением клопидогрела, частотой смерти от сосудистых причин, ИМ или инсульта без увеличения общей частоты крупных кровотечений, но с увеличением частоты кровотечений, не связанных с инвазивными процедурами. Особое внимание привлекает существенное и высоко достоверное действие тикагрелора на смертность от всех причин, проявившееся, несмотря на то, что больные группы сравнения получали высоко эффективный антитромбоцитарный препарат.

Любопытно, что при рассмотрении различных подгрупп выяснилось, что превосходство тикагрелора не проявилось среди больных, включенных в Северной Америке. Таких больных было сравнительно немного (1814) и не исключено, что отличие полученных у них результатов от результатов испытания в целом обусловлено случайностью. Однако, возможно, что оно связано с какими-то особенностями лечения ОКС в США и Канаде (например, там используется более высокая, чем в европейских странах, доза аспирина). Значение этого факта может оказаться существенным для судьбы препарата, так как он способен побудить FDA потребовать провести дополнительные исследования в Северной Америке.

Хотя у существенной доли больных (19,6%) группы клопидогрела в испытании PLATO применена нагрузочная доза 600 мг, сравнение с большей дозой запланировано не было, и без специального исследования невозможно судить о сравнительной безопасности и эффективности тикагрелора и клопидогрела, применяемого по схеме с большими нагрузочной и последующей поддерживающей дозами. Не исключено, что снижению эффективности клопидогрела могла способствовать большая частота одновременного приема ИПН (44%) (A.Schömig) [56]⁵⁶.

Относительным недостатком тикагрелора является уже упомянутая необходимость приема 2 раза/сут. В реальной практике по сравнению с клиническим испытанием более вероятны отступления от прописанного режима применения препарата, пропуски его приемов. При кратковременном обратимом антитромбоцитарном эффекте это может создавать условия повышенного риска тромбоза [56]. Ожидается также, что стоимость тикагрелора окажется довольно высокой. Это может быть некоторым препятствием для его широкого распространения, так как конкурировать ему придется не с оригинальным клопидогрелом, а с его существенно менее дорогостоящими генериками.

PLATO. Тикагрелор у больных острым ИМПСТ

Тикагрелор превзошел клопидогрел не только во всем испытании в целом, но и у больных ИМПСТ, подвергаемых ЧКВ [57]⁵⁷.

В PLATO-STEMI были включены 8430 больных ИМПСТ, у которых предполагалось выполнение первичного ЧКВ. Рандомизированные к тикагрелору ($n=4201$) получали 180 мг препарата во время ЧКВ и затем по 90 мг 2 раза/сут от 6 до 12 мес. Рандомизированные к клопидогрелу ($n=4229$) получали 300 мг препарата (причем допускалось применение еще 300 мг перед ЧКВ), а затем должны были принимать по 75 мг/сут также от 6 до 12 мес. У 75% больных выполнена имплантация стента, в большинстве случаев обнаженного металлического. Все больные одновременно получали аспирин.

В группе тикагрелора оказалось меньшим по сравнению с группой клопидогрела число сердечно-сосудистых событий (различие по первичной конечной точке, включавшей ИМ, инсульт или сосудистую смерть, – 15%, отношение рисков 0,85, $p=0,02$) (табл. 5). При этом не было отмечено увеличения крупных кровотечений (независимо от использованного определения). Кроме того, у рандомизированных к тикагрелору было достоверно меньше тромбозов стентов и ИМ. И, как в испытании в целом, в этой подгруппе среди принимавших тикагрелор была достоверно меньшей смертность от всех причин (ОР 0,82, $p=0,04$).

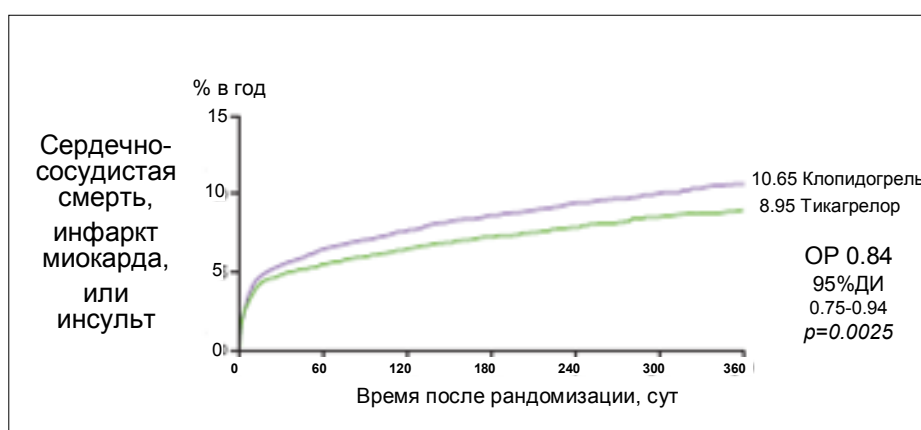
Таблица 5.
Результаты PLATO у больных ИМПСТ [57].

| Конечные точки | Клопидогрел, % | Тикагрелор, % | ОР | р |
|--|----------------|---------------|------|------|
| Первичная: смерть от сосудистых причин, ИМ или инсульт | 11,0 | 9,3 | 0,85 | 0,02 |
| Вторичные | | | | |
| Смертность от всех причин | 6,0 | 4,9 | 0,82 | 0,04 |
| Сердечно-сосудистая смертность | 5,4 | 4,5 | 0,84 | 0,09 |
| Определенный тромбоз стента | 2,5 | 1,6 | 0,61 | 0,01 |
| ИМ | 6,1 | 4,7 | 0,77 | 0,01 |
| Первичное событие безопасности: крупное кровотечение | 9,3 | 9,0 | 0,96 | 0,63 |

PLATO. Тикагрелор у больных с запланированной инвазивной стратегией.

При рандомизации инвазивная стратегия была запланирована у 13408 (70%) из 18624 больных пациентов, госпитализированных из-за ОКС с подъемами, или без подъемов ST. К тикагрелору были распределены 6732, к клопидогрелю – 6676 больных. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, или инсульт) в группе тикагрелора имела место у меньшего числа больных, чем в группе клопидогреля (соответственно 569 и 668 [частота событий за 360 сут 9.0% и 10.7%], ОР 0.84, 95% ДИ 0.75—0.94; $p=0.0025$) [58] ⁵⁸ (рис. 34). Между группами тикагрелора и клопидогреля не было различий по частотам всех крупных кровотечений (689 и 691 [11.5% и 11.6%], ОР 0.99, 95%ДИ 0.89-1.10; $p=0.8803$) или тяжелых кровотечений по определению GUSTO (185 и 198 [2.9% и 3.2%], ОР 0.91, 95%ДИ 0.74—1.12; $p=0.3785$).

PLATO.
Больные с планируемой инвазивной стратегией лечения.
Оценка Каплан-Мейер
времени до первого события первичной конечной точки



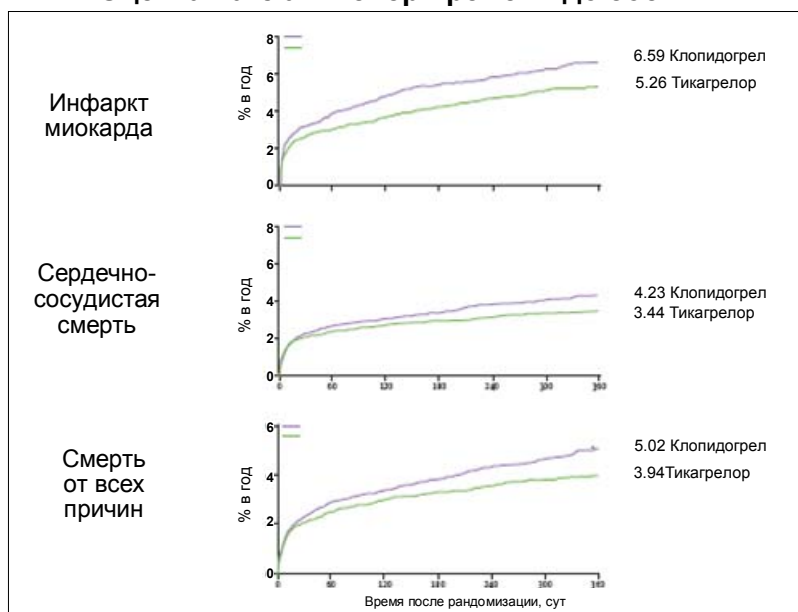
Cannon CP et al, for the PLATO investigators. Lancet, Early Online Publication, 14 January 2010

Рис. 34. PLATO. Больные с планируемой инвазивной стратегией лечения. Оценка Каплан-Мейер времени до первого события первичной конечной точки.

В группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогреля были меньшими

частоты инфарктов миокарда (соответственно 5.3 и 6.6%, ОР 0.80, 95% ДИ 0.69-0.92, $p=0.0023$) и случаев сердечно-сосудистой смерти (соответственно 3.4 и 4.3%, ОР 0.82, 95% ДИ 0.68-0.98, $p=0.0250$), частота инсультов между группами достоверно не различалась.

**PLATO. Больные с планируемым инвазивным лечением.
Оценка Каплан-Мейер времени до события**



Cannon CP et al, for the PLATO investigators. *Lancet*, Early Online Publication, www.thelancet.com. 14 January 2010

Рис.35. PLATO. Больные с планируемым инвазивным лечением.
Оценка Каплан-Мейер времени до события.

И, наконец, в группе тикагрелора была достоверно меньшей, чем в группе клопидогреля смертность от всех причин (**рис.35**). Напомним, что снижение общей смертности отмечено во всем испытании PLATO в целом (соответственно 4.5 и 5.9%, ОР 0.78, $p<0.001$) и у больных инфарктом миокарда с подъемами ST (соответственно 4.9 и 6.0%, ОР 0.82, $p=0.04$).

Тикагрелор и общая смертность.

Меньшая смертность от всех причин в группе тикагрелора признается одним из наиболее интересных результатов испытания. Важно, что различие в смертности от всех причин наблюдалось на фоне оптимального медикаментозного лечения, одинакового в обеих группах, и в сравнении с эффектом, достигнутым при применении клопидогреля.

Авторы одной из публикаций результатов PLATO (Cannon C.P., et al) отметили, что снижение тикагрелором смертности больных ОКС по отношению к клопидогрелю близко по величине к наблюдавшемуся при вмешательствах, результаты изучения которых были признаны крупнейшими достижениями предшествующего периода – стрептокиназе и аспирина (по отношению к плацебо), тканевом активаторе плазминогена (по отношению к стрептокиназе) [58]. Они особенно выделили действие на смертность при ОКС без подъемов сегмента ST, при котором активное антитромботическое лечение (аспирин, клопидогрель, прасугрель, ингибиторы гликопротеинов П2/П3, нефракционированный и низкомолекулярные гепарины), а также ранняя инвазивная стратегия не оказывали влияния на смертность от всех причин.

Действие тикагрелора на смертность от всех причин связывают с отсутствием увеличения кровотечений в условиях уменьшения инфарктов миокарда [59]⁵⁹. Комментатор одной из публикаций данных PLATO G.W.Stone отметил, что за

предшествовавшие 5 лет в многочисленных испытаниях при ОКС до PLATO только фондапаринукс (у консервативно леченных больных ОКС БПСТ) и бивалирудин (у больных ОКС ПСТ, леченных с применением первичного ЧКВ) снизили смертность от всех причин относительно сравняемого вмешательства. Эти средства уменьшали частоты крупных кровотечений, не повышая (но и не уменьшая) частоты инфарктов миокарда. Тикагрелор «доказал гипотезу кровотечения-ишемия, продемонстрировав обратное – то, что агент, уменьшающий частоту инфарктов миокарда без увеличения общей частоты крупных кровотечений также способен улучшить выживаемость» [59].

Однако в PLATO-invasive, в котором отмечено снижение смертности от всех причин, общее число крупных и тяжелых кровотечений в группе тикагрелора не было меньшим, чем в группе клопидогреля, и, соответственно, сомнительно, что различия в смертности связаны с уменьшением кровотечений.

Также одинаковой, вопреки ожиданиям, оказалась частота кровотечений в группах тикагрелора и клопидогреля среди больных, подвергнутых операции шунтирования коронарных артерий (табл. 5) [60]⁶⁰. Всего на протяжении испытаний эта операция была выполнена у 1899 человек. Из них за 7 дней или менее до вмешательства приняли испытываемое лекарство 1261 пациент, они и составили материал для сравнения эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогреля у перенесших коронарное шунтирование (КШ). Осуществление такого анализа было запланировано заранее, тем не менее, он был ретроспективным, а применение оперативного лечения, естественно, не было рандомизированным.

Статистически значимой разницы по частоте возникновения первичной конечной точки между группами не было (табл. 6). Но различия по сердечнососудистой и, особенно, общей смертности (тикагрелор снизил ее наполовину) оказались впечатляющими.

Таблица 6.

Первичные и вторичные конечные точки* в CABG-PLATO [60]

| Исход | Тикагрелор, n=631 (%) | Клопидогрел, n=629 (%) | Отношение рисков | p |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------------|--------------|
| Кровотечения после операций КШ | | | | |
| Крупные по классификации, принятой в PLATO | 81.2 | 80.1 | 1.07 | 0.67 |
| Крупные по классификации TIMI | 59.3 | 57.6 | 1.08 | 0.53 |
| Первичная конечная точка | | | | |
| Сердечнососудистая смерть, ИМ, и инсульт | 10.5 | 12.6 | 0.84 | 0.29 |
| Вторичные конечные точки | | | | |
| ИМ | 5.9 | 5.6 | 1.06 | 0.82 |
| Сердечнососудистая смерть | 4.0 | 7.5 | 0.52 | 0.009 |
| Инсульт | 2.1 | 1.7 | 1.17 | 0.70 |
| Смерти от всех причин | 4.6 | 9.2 | 0.49 | 0.002 |
| Не сердечнососудистая смерть | 0.6 | 1.7 | 0.35 | 0.07 |

* У пациента могло быть более одной конечной точки

Высказано предположение, что столь значительное снижение и без того невысокой смертности не может быть объяснено только превосходством антитромбоцитарного действия тикагрелора на тромбоциты через P2Y₁₂ рецептор. В качестве возможной дополнительной причины влияния тикагрелора на смертность рассматривается его сходство с аденозином, который обладает кардиопротективным действием [61]⁶¹. Компоненты молекулярной структуры тикагрелора почти идентичны таковым аденозина, поэтому предполагается, что сам тикагрелор или его метаболиты через различные механизмы активируют рецепторы к аденозину [58, 62, 63]^{62 63}. В эксперименте показано, что тикагрелор ингибирует захват аденозина эритроцитами и это сопровождается увеличением коронарного кровотока, очевидно благодаря действию «незахваченного» аденозина на его рецепторы [64]⁶⁴. Именно этот механизм (уменьшенная реабсорбция эндогенного аденозина) привлекают авторы публикации результатов PLATO для объяснения возникновения связанной с приемом тикагрелора одышки [65]⁶⁵.

Отсутствие какого-либо очевидного объяснения влияния тикагрелора на смертность в PLATO дало повод некоторым даже сомневаться в правдоподобности, неслучайности этого результата, несмотря на его формальную статистическую достоверность [66]⁶⁶.

Метод преодоления резистентности к клопидогрелю существует.

Однако вполне вероятно, что клиническое действие тикагрелора можно объяснить превосходством его специфического антитромбоцитарного эффекта над этим эффектом клопидогрела. А то, что это превосходство велико, продемонстрировано в испытании RESPOND («Response to Ticagrelor in Clopidogrel Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies») - «Реакция на тикагрелор у нереагирующих и реагирующих на клопидогрел и влияния переключения терапий» [67]⁶⁷.

Среди больных со стабильной коронарной болезнью, принимавших аспирин, после нагрузочной дозы клопидогрела (300 мг) с помощью оптической трансмиссионной агрегометрии были выявлены пациенты, реагирующие и не реагирующие на клопидогрел. Затем использована перекрестная схема применения клопидогрела и тикагрелора (**рис. 36**): В периоде 1 нереагирующие (n=41) и реагирующие (n=57) были рандомизированы к приему клопидогрел (600 мг, затем 75 мг 1 раз/сут) или тикагрелор (180 мг/90 мг 2 раза/сут). В периоде 2 все нереагирующие были переключены на другое лечение, половина реагирующих продолжали то же (исходное) лечение, остальные реагирующие были переключены на другое лечение (**рис. 36**).

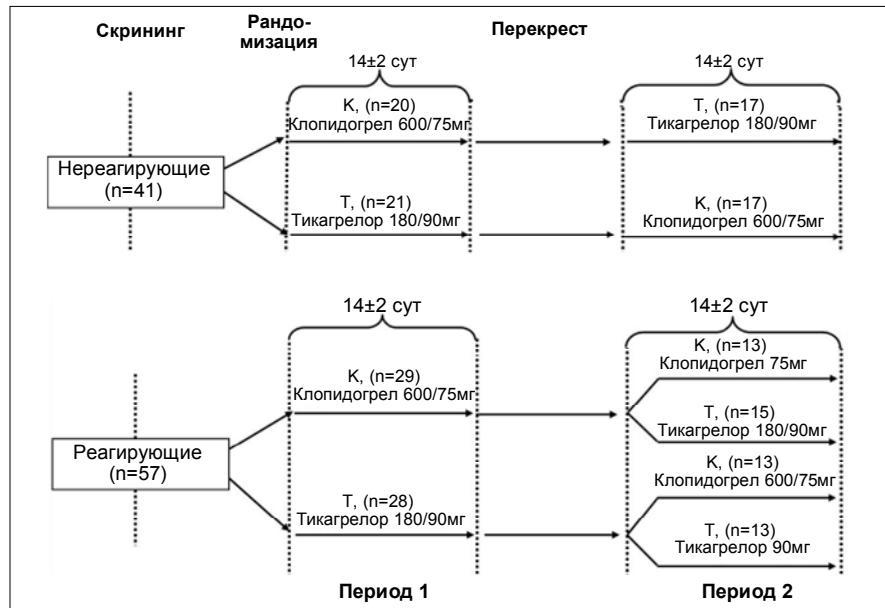
Методы оценки функции тромбоцитов были следующими: трансмиссионная оптическая агрегометрия; методика VerifyNow (результаты представлены как единицы реакции P2Y₁₂ – PRU); и фосфорилирование стимулированного вазодилататором фосфопротеина – характеристика реактивности рецептора P2Y₁₂ (результаты представлены в виде индекса реактивности тромбоцитов - PRI).

Ингибирование агрегации тромбоцитов было более выраженным у нереагирующих, получавших тикагрелор, по сравнению с клопидогрелом (p<0.05) (**рис. 37**). Причем у всех не реагирующих на клопидогрел применение тикагрелора сопровождалось уменьшением агрегации тромбоцитов более чем на 10%, у 75% агрегация уменьшилась более чем на 30%, и у 13% она снизилась более чем на 50%.

Агрегация тромбоцитов снизилась с 59±9% до 35±11% у пациентов, переключившихся с клопидогрела на тикагрелор, и повысилась с 36±14% до 56±9% у пациентов, переключившихся с тикагрелора на клопидогрел (p<0.0001 для обоих случаев).

После применения тикагрелора реактивность тромбоцитов была ниже пограничных значений, ассоциируемых с риском ишемических событий, у 98 - 100% пациентов по данным всех трех методов оценки функции тромбоцитов, использованных в исследовании (трансмиссионной агрегометрии, VerifyNow P2Y₁₂, и VASP). После приема клопидогрела реактивность тромбоцитов находилась ниже этих значений у меньшей доли пациентов -

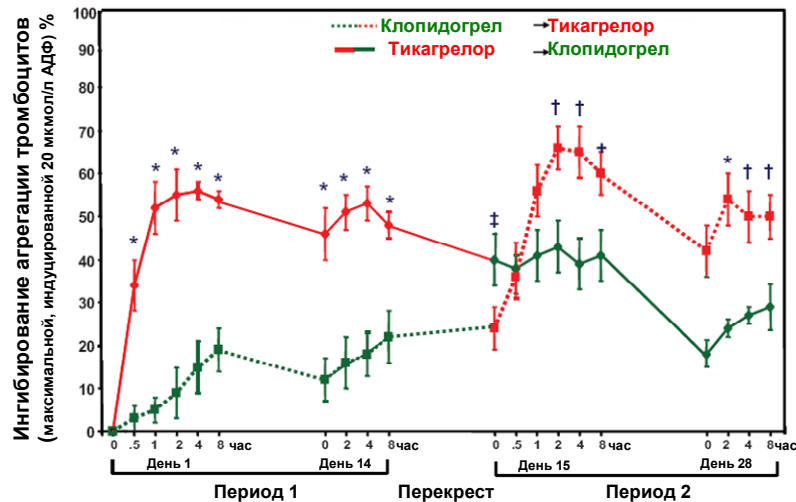
RESPOND. Тикагрелор у реагирующих и не реагирующих на клопидогрел. План.



Gurbel PA et al., Circulation 2010; 121: 1188

Рис. 36. RESPOND. Тикагрелор у реагирующих и не реагирующих на клопидогрел. План.

RESPOND. Ингибирование агрегации тромбоцитов у пациентов, не реагирующих на клопидогрел



Gurbel PA et al., Circulation 2010; 121: 1188

Рис. 37. RESPOND. Ингибирование агрегации тромбоцитов у пациентов, не реагирующих на клопидогрел. АДФ-индуцированная агрегация.

Таким образом в RESPOND продемонстрировано, что терапия тикагрелором преодолевает отсутствие реакции на клопидогрел, и что её антитромбоцитарный эффект одинаков у реагирующих и не реагирующих на клопидогрел. Почти у всех пациентов, как

не реагирующих, так и реагирующих на клопидогрел, на тикагрелоре реактивность тромбоцитов находилась ниже уровней, превышение которых считается связанным с высоким риском ишемических событий.

По мнению авторов именно это, проявляющееся практически у всех больных, адекватное и стабильное ингибирование тромбоцитов, является объяснением высокой клинической эффективности тикагрелора, продемонстрированной в PLATO.

[К содержанию статьи \(другие разделы\)](#)

Литература

⁵³ Mehta S.R. on behalf of the CURRENT Investigators. CURRENT OASIS 7: A 2X2 Factorial Randomized Trial of Optimal Clopidogrel and Aspirin Dosing in Patients with ACS Undergoing an Early Invasive Strategy with Intent For PCI. Webcast. <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/congress-reports>

⁵⁴ Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., Tantry U.S., Gesheff T., Wei C., Teng R., Antonino M.J., Patil S.B., Karunakaran A., Kereiakes D.J., Parris C., Purdy D., Wilson V., Ledley G.S., Storey R.F. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009; 120: 2577-2585.

⁵⁵ Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A., the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045–1057.

⁵⁶ Schömig A. Ticagrelor - is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med*. 2009; 361:1 108-1111.

⁵⁷ Steg Ph.G., James S, Harrington R.A., Ardissino D., Becker R.C., Cannon C.P., Emanuelsson H., Finkelstein A., Husted S., Katus H., Kilhamn J., Olofsson S., Storey R.F., Weaver D., Wallentin L., for the PLATO study group. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes the PLATElet Inhibition and patient Outcomes trial. Outcomes in patients with STEMI and planned PCI. <http://data.conference2web.com/aha/data/talks/207580/207580.pdf>

⁵⁸ Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storey R.F., Wojdyla D., Wallentin L., PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375: 283-293.

⁵⁹ Stone G.W. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet*, Early Online Publication, 14 Jan 2010, <http://www.thelancet.com>. doi:10.1016/S0140-6736(10)60070-0.

⁶⁰ Held C., Bassand J.-P., Becker R.C., Cannon C.P., Claeys M.J., Harrington R.A., Horrow J., Husted S., James S.K., Mahaffey K.W., Nicolau J.C., Olofsson S., Scirica B.M., Storey R.F., Vintila M., Ycas J., Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO trial. Presentation slides, ACC 2010, <http://www.cardiosource.com/rapidnewssummaries/acc10.asp>

⁶¹ Przyklenk K., Whittaker P. Cardioprotection with adenosine: 'a riddle wrapped in a mystery'. *Br J Pharmacol* 2005: 699–700.

⁶² Tomoda H. Ticagrelor versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes. Letter to the editor. *N Engl J Med* 2009; 361: 2385.

⁶³ Serebruany V.L., Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? *Eur Heart J*. Advance Access published December 18, 2009. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/reprint/ehp545v2>.

⁶⁴ Bjorkman J.-A., Kirk I., van Giezen J.J. AZD6140 inhibits adenosine uptake into erythrocytes and enhances coronary blood flow after local ischemia or intracoronary adenosine infusion. *Circulation* 2007;116:Suppl II:II-28. abstract.

⁶⁵ Wallentin L., Emanuelsson H., Harrington R.A. Ticagrelor versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes. The authors reply. *N Engl J Med* 2009; 361: 2387-2388.

⁶⁶ Kleiman N. Цит. по Miller R. Is there too much excitement for ticagrelor? <http://www.theheart.org/article/1049933.do>. February 24, 2010

⁶⁷ Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., Antonino M.J., Wei C., Teng R., Rasmussen L., Storey R.F., Nielsen T., Eikelboom J.W., Sabe-Affaki G., Husted S., Kereiakes D.J., Henderson D., Patel D.V., Tantry U.S. Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies. The RESPOND Study. *Circulation* 2010; 121: 1188-1199.