

Применение тикагрелора в лечении острого коронарного синдрома

Ю.С. Рудык

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, тромбоз, антитромбоцитарные препараты, клопидогрель, тикагрелор

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) протекает с периодами стабильного течения и обострений. Период обострения ИБС обозначают как острый коронарный синдром (ОКС). ОКС является следствием тромбоза венечной артерии на ее измененном эндотелии или на разрыве находящейся в ней атеросклеротической бляшки [2]. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении ОКС – инфаркта миокарда с подъемом (ИМП ST) и без подъема (ИМБП ST) сегмента ST, нестабильной стенокардии. В то же время, на протяжении последних 20 лет в Европе наблюдают неуклонное возрастание частоты возникновения ИМБП ST, тогда как количество случаев ИМП ST снижается. По сведениям Европейского общества кардиологов, госпитальная и ежегодная смертность при ИМП ST составляет соответственно 9,3 и 5,7 %, тогда как при ИМБП ST – 7,1 и 10,8 % [3, 5].

На сегодняшний день существует два основных способа восстановления кровотока в венечном сосуде: медикаментозная – тромболитическая терапия (ТЛТ) и механическая реваскуляризация миокарда – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Современный подход к лечению ОКС состоит в выполнении реперфузии в максимально короткий от появления первых симптомов ишемии срок, называемый «терапевтическим окном». Зависимость уровня летальности пациентов с ОКС от сохраненного миокарда продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [3, 9, 29]. Доказано, что у больных с ИМП ST эффективность первичного ЧКВ превосходит ТЛТ в снижении сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и рецидивирующей ишемии [25]. Для пациентов с

ИМБП ST с умеренным и высоким риском современные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов также предусматривают раннее выполнение инвазивной стратегии с ангиографией и последующим ЧКВ или АКШ, что является более эффективным по сравнению с консервативным подходом к лечению ОКС [6, 8, 16, 47]. В то же время, при выявлении признаков высокого риска у этих больных рекомендуют активизацию терапии, в частности, добавление второго антитромбоцитарного препарата с механизмом действия, отличным от такового у ацетилсалициловой кислоты. При этом обычно используют клопидогрель [1, 2, 32]. Одной из проблем, связанной с инвазивным лечением, является необходимость прекращения приема клопидогреля за несколько дней до операции АКШ. В случае анатомических особенностей, определяющих выбор именно хирургического вмешательства, терапия клопидогрелем может привести к задержке выполнения операции или к применению метода, не обеспечивающего в этой ситуации полной реваскуляризации, – ЧКВ [31, 39].

Исследование ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes) поддерживает неинвазивную стратегию лечения пациентов с ИМБП ST с низким риском (без повышения уровня сердечного тропонина T): проведение инвазивных процедур необходимо только в случае появления признаков или симптомов ишемии [13]. Это положение считается оптимальной стратегией лечения на сегодняшний день. Иначе говоря, при лечении больных с ОКС, имеющих лабораторный признак высокого риска (повышенный уровень тропонина T), дополнительное ориентирование на кли-

нические признаки позволяет выбрать оптимальную стратегию. У больных с низким риском срочное применение инвазивного лечения не является обоснованным. Кроме того, у значительной части пациентов с ОКС при первичной госпитализации нет возможностей для проведения ангиографии и выполнения ЧКВ или АКШ [6, 8, 13, 47].

В любом случае, каким бы ни был выбранный метод реперфузии (медикаментозная или инвазивная терапия), основное в лечении ОКС – применение антитромботических средств, что определяется ведущим патогенетическим механизмом обострения ИБС – внутрисосудистым тромбозом. Следует заметить, что в патогенезе ИМБП ST и нестабильной стенокардии важную роль играют тромботические микроэмболии в мелкие сосуды миокарда [2, 8, 33, 37]. Всем пациентам с ИМБП ST и нестабильной стенокардией как при проведении реперфузии миокарда инвазивным методом (ЧКВ, АКШ), так и при медикаментозном восстановлении венозного кровотока, на протяжении последующих 12 мес рекомендована двойная антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой и ингибитором P2Y₁₂-рецепторов клопидогрелем [1, 3, 6, 32, 47]. Данная стратегия лечения впервые была представлена и до сих пор применяется на основании результатов исследования CURE с 2001 г., в котором у больных, принимавших клопидогрель в течение 12 мес, зарегистрировали относительное снижение сердечно-сосудистой смертности, частоты возникновения ИМ и инсульта на 20 % [30].

Очень важен и выбор оптимального режима фармакотерапевтической поддержки интервенционных методов лечения больных с ИМБП ST. Учитывая высокий уровень активации тромбоцитов при ОКС в случае проведения ЧКВ и АКШ, ингибитор АДФ-зависимой активации тромбоцитов клопидогрель при добавлении к ацетилсалициловой кислоте предупреждает большее количество ишемических и тромботических осложнений и рекомендован после выполнения инвазивной процедуры для постоянного приема в течение по меньшей мере 12 мес [25]. В то же время, из-за широкой вариабельности ответа пациентов на клопидогрель (по разным оценкам низкий ответ тромбоцитов на клопидогрель встречается в 15–48 % случаев) сохраняется высоким остаточный риск атеротромботических событий [17, 23, 28, 50].

Тиенопиридиновый ингибитор активации тромбоцитов прасугрель, как и клопидогрель, является пролекарством. Для проявления антитромбоцитарного действия прасугреля требуется образование активного метаболита в печени. Причем он образуется быстрее и в больших концентрациях, чем активный метаболит клопидогреля [50]. Прасугрель первым из антитромбоцитарных агентов «эры после клопидогреля» был изучен в крупном рандомизированном контролируемом исследовании TRITON. Эффективность и безопасность этого средства по сравнению с клопидогрелем сравнивали у больных с ИМБП ST. Первичная конечная точка эффективности (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) снизилась в группе прасугреля на 19 % (P<0,001). Достоверно реже в группе прасугреля встречались ИМ, urgentные реваскуляризации целевого сосуда и случаи тромбоза стентов (для всех P<0,001). Вместе с тем, пропорционально увеличению эффективности влияния на конечные сердечно-сосудистые точки увеличилось и число геморрагических осложнений, и, как результат, отсутствовала положительная динамика выживаемости. Здесь уместно вспомнить представленную в 2006 г. на Европейском конгрессе кардиологов «новую концепцию» лечения пациентов с ИМБП ST, согласно которой при выборе вмешательства следует учитывать риск развития кровотечений [14, 51].

Сегодня с внедрением в лечение ОКС тикагрелора ситуация существенно изменилась. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) доказана эффективность этого препарата в снижении общей смертности и улучшении выживаемости больных при оптимальном соотношении риск кровотечения/ишемические осложнения [48].

Тикагрелор – антитромбоцитарный препарат для перорального приема, представляющий новый (нетииенопиридиновый) химический класс циклопентилтриазолопиримидинов [7, 10, 20, 41, 45]. В отличие от клопидогреля и прасугреля, тикагрелор – не пролекарство, он вызывает прямую обратимую блокаду P2Y₁₂-рецептора к АДФ. Его эффект наступает быстрее, а влияние на тромбоциты менее вариабельно. По данным лабораторных исследований, тикагрелор вызывает более выраженное, чем клопидогрель, ингибирование тромбоцитов, которое раньше

проявляется и раньше прекращается, способствуя быстрому восстановлению функции тромбоцитов. Эти данные были подтверждены результатами многоцентрового рандомизированного двойного слепого испытания ONSET-OFFSET, специально спланированного для сравнения антитромбоцитарных эффектов тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг 2 раза в сутки) и клопидогреля в высокой нагрузочной дозе (600 мг, затем 75 мг в сутки) у 123 больных с хронической ИБС [17]. В исследовании RESPOND (Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies) у больных с хронической формой ИБС и переменным ответом на клопидогрель продемонстрирован стабильный и более выраженный дезагрегационный эффект тикагрелора, в том числе и у резистентных к клопидогрелю пациентов [17].

В исследовании PLATO проверяли гипотезу о большей эффективности тикагрелора по сравнению с клопидогрелем в предотвращении сосудистых событий и смерти у лиц с ОКС. Организация исследования отражала текущую клиническую практику и включал все основные категории пациентов с ОКС (как с ИМП ST, так и с нестабильной стенокардией и ИМБП ST), которые подвергались инвазивному лечению (ЧКВ или АКШ) или получали только медикаментозную терапию. Предпосылкой для проведения этого исследования стали противоречия в оптимальной дозе и времени применения клопидогреля у больных с ОКС вследствие широкой вариабельности и необратимости ингибирования тромбоцитов. Хотя уже продемонстрирована эффективность терапии другим тиенопиридином – прасугрелем – в снижении частоты возникновения ИМ и тромбоза стентов у пациентов с ОКС при выполнении ЧКВ, риск массивных кровотечений, как было отмечено выше, при этом увеличивался. Тикагрелор был создан как еще одна, как оказалось удачная, альтернатива клопидогрелю при ОКС.

В исследовании PLATO 18 624 больных с ОКС были рандомизированы в группы применения тикагрелора (нагрузочная доза – 180 мг, поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки) и клопидогреля (нагрузочная доза – 300–600 мг, поддерживающая – 75 мг/сут). Все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут. После ЧКВ с имплантацией стента больные получали ацетилсалициловую кислоту в

дозе 325 мг в сутки на срок до 6 мес. Установлено, что у пациентов с ИМП ST, ИМБП ST и нестабильной стенокардией эффективность тикагрелора во влиянии на тройную комбинированную первичную конечную точку (смертность от сосудистых причин, ИМ или инсульта) была выше, чем клопидогреля, на 16 % (9,8 % событий в группе тикагрелора и 11,7 % – в группе клопидогреля, $P < 0,001$). И это превосходство достигнуто во всех подгруппах (как у больных с инвазивными процедурами, так и в группе пациентов, которым проводили медикаментозное лечение): у лиц старше 75 лет, у больных с массой тела меньше 60 кг, у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, с сахарным диабетом и без него [11, 19, 22]. Анализ вторичных конечных точек продемонстрировал достоверные различия в частоте возникновения ИМ (5,8 % в группе тикагрелора и 6,9 % в группе клопидогреля, $P = 0,005$), а также сосудистой смерти (соответственно 4,0 и 5,9 %, $P = 0,001$). Общая смертность была ниже у лиц, принимавших тикагрелор, на 22 % во всем испытании PLATO в целом (соответственно 4,5 и 5,9 %, $P < 0,001$) без увеличения риска кровотечений (соответственно 11,6 и 11,2 %, $P = 0,43$).

Факт уменьшения смертности от всех причин в группе тикагрелора на фоне оптимального медикаментозного лечения, одинакового в обеих группах, признается экспертами одним из наиболее интересных результатов испытания PLATO. Тикагрелор «доказал гипотезу кровотечения/ишемия, продемонстрировав обратное – то, что агент, уменьшающий частоту развития ИМ без увеличения общей частоты крупных кровотечений, также способен улучшить выживаемость» [38]. Можно предположить, что столь значительное снижение смертности нельзя объяснить только превосходством антитромбоцитарного действия тикагрелора на P2Y₁₂-рецепторы. Вероятно, в достижении этого результата положительную роль играет и так называемый плеiotропный эффект препарата. Тикагрелор обладает уникальным свойством модулировать метаболизм аденозина через ингибирование обратного захвата эндогенного нуклеозида эритроцитами крови. Это проявляется дополнительным кардиопротекторным эффектом, связанным со способностью аденозина препятствовать индуцированной нейтрофилами микрососудистой обструкции (феномен

Таблица

Частота возникновения инфаркта миокарда, геморрагических осложнений и смертности при ОКС, по данным современных крупных рандомизированных многоцентровых исследований [38]

	ИМ	Крупные кровотечения	Смертность от всех причин
Исследования, продемонстрировавшие значительное снижение общей смертности			
OASIS-5 (n=20 078; 6 мес)			
Эноксапарин	4,1 %	5,0 %	6,5 %
Фондапаринукс	3,9 %	3,1 %	5,8 %
HORIZONS-AMI (n=3602; 1 год)			
НФГ/ИГПР	1,8 %	10,8 %	4,8 %
Бивалирудин	1,8 %	6,8 %	3,5 %
PLATO (n=18 624; 1 год)			
Клопидогрель	6,9 %	11,2 %	5,9 %
Тикагрелор	5,8 %	11,6 %	4,5 %
Исследования, в которых не было достоверных изменений показателей общей смертности			
CHARISMA (n=15 603; 28 мес)			
Плацебо	2,0 %	1,3 %	4,8 %
Клопидогрель	1,9 %	1,7 %	4,8 %
CURRENT* (n=25 807; 30 сут)			
Клопидогрель (стандартные дозы)	2,2 %	2,0 %	2,2 %
Клопидогрель (высокие дозы)	1,9 %	2,5 %	2,1 %
SYNERGY (n=10 027; 1 год)			
НФГ	12,7 %	7,6 %	7,3 %
Эноксапарин	11,7 %	9,1 %	7,7 %
ACUITY (n=9215; 1 год)			
НФГ/ИГПР	4,9 %	11,8 %	3,9 %
Бивалирудин	5,4 %	9,1 %	3,8 %
CURE (n=12 562; 1 год)			
Плацебо	6,7 %	2,7 %	6,2 %
Клопидогрель	5,2 %	3,7 %	5,8 %
TRITON (n=13 608; 15 мес)			
Клопидогрель	9,5 %	3,8 %	3,2 %
Прасургрель	7,3 %	5,0 %	3,0 %

Примечание. * Оценивали сердечно-сосудистую смертность. НФГ – нефракционированный гепарин; ИГПР – ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов.

по-reflow) и уменьшению реперфузионного повреждения миокарда [15].

Терапия тикагрелором в исследовании PLATO чаще сопровождалась одышкой, не связанной со снижением pO_2 и нарушением функции легких (13,8 по сравнению с 7,8 %, $P<0,001$), однако переносимость ее была хорошей, и лишь у 0,9 % больных, принимавших тикагре-

лор, потребовалась отмена препарата. Среди более частых побочных эффектов тикагрелора отмечены желудочковые паузы при холтеровском мониторировании в течение первой недели (5,8 по сравнению с 3,6 %, $P=0,01$), возникавшие преимущественно в ночное время вследствие синоатриальной блокады. Несколько чаще в группе тикагрелора наблюдали повышение концентрации креатинина (10 по сравнению с 8 %, $P<0,001$) и уровня мочевой кислоты [21, 42]. По данным PLATO, кривые Каплана – Мейера частоты возникновения сердечно-сосудистых событий продолжали расходиться вплоть до 12 мес. Остается неясным, сохранится ли в последующем преимущество тикагрелора, когда, как правило, пациенты прекращают принимать клопидогрель. Ответ на этот вопрос будет получен после завершения испытания PEGASUS-TIMI 54, сравнивающего эффективность и безопасность тикагрелора в поддерживающей (90 мг 2 раза в сутки) и сниженной (60 мг 2 раза в сутки) дозе с плацебо у больных с высоким сердечно-сосудистым риском с перенесенным в прошлом ИМ [12].

Любопытно отметить, что превосходство тикагрелора не проявилось в подгруппе североамериканских пациентов ($n=1814$) – так называемая североамериканская аномалия. По мнению FDA, которая официально одобрила применение тикагрелора в США в июле 2011 г., отличие полученных результатов обусловлено использованием для лечения ОКС в США и Канаде более высоких, чем в странах Европы, доз ацетилсалициловой кислоты (больше 300 мг/сут) [27, 35].

Следует выделить некоторые отличия результатов PLATO от других испытаний антитромбоцитарных препаратов, в частности сравнения клопидогреля с прасургрелем в исследовании TRITON [36, 52]. Тикагрелор, как и прасургрель, достоверно уменьшал частоту возникновения ИМ и тромбозов стентов. Однако применение прасургреля сопровождалось увеличением количества кровотечений, в том числе фатальных. В результате через 15 мес в TRITON общая смертность в группах прасургреля и клопидогреля оказалась практически одинаковой. Напротив, в PLATO отмечена тенденция к уменьшению массивных кровотечений, связанных с операциями на крупных артериях, переливаниями крови и фатальных кровотечений. Отчасти это объясняется обратимостью блокады $P2Y_{12}$ -рецепторов,

вызываемой тикагрелором. После отмены тикагрелора функция тромбоцитов восстанавливается через 2–3 сут, тогда как после отмены прасугреля и клопидогреля – через 5–10 сут. Это особенно важно в случае оперативного вмешательства, которое у лиц, принимающих тикагрелор, может быть выполнено раньше после отмены тикагрелора, чем после прекращения приема прасугреля или клопидогреля. Учитывая фармакокинетику и фармакодинамику тикагрелора [17], прекращение приема тикагрелора возможно за 72 ч до проведения хирургического вмешательства без увеличения риска кровотечений [16, 48].

Интерес представляют результаты генетического субисследования в испытании PLATO. Известно, что генотипы ABCB1 и CYP2C19 влияют на действие клопидогреля, в частности, аллельные варианты генов ABCB1 и CYP2C19 модулируют абсорбцию клопидогреля и его метаболическую активацию. Показано, что у пациентов с ОКС, принимающих клопидогрель, полиморфизм этих генов связан с разным риском сердечно-сосудистых событий. Хотя указанные генетические полиморфизмы – только часть многочисленных факторов, определяющих реакцию тромбоцитов на клопидогрель, анализ данных PLATO показал, что клинические эффекты тикагрелора не зависели от наличия у пациента аллелей генов ABCB1 и CYP2C19, и его использование вместо клопидогреля устраняет потребность в рекомендуемом в настоящее время генетическом тестировании перед двойной антитромбоцитарной терапией [49]. Отсутствие генетически детерминированной вариабельности ответа на тикагрелор, в отличие от клопидогреля, получены и в других исследованиях [43, 44].

За последние 5 лет не было ни одного исследования с антитромботическими препаратами (за исключением фондапаринукса у консервативно леченных больных с ИМБП ST [46] и бивалирудина у больных с ИМП ST, леченных с применением первичного ЧКВ [40]), показавшего значительное снижение общей смертности (таблица). В обоих случаях этот результат был достигнут за счет заметного снижения числа кровотечений без достоверного уменьшения количества случаев ИМ по сравнению с группой контроля. Большинство же антитромботических (антитромбоцитарных и антикоагулянтных) препаратов, применяемых при ОКС, уменьшают

количество ишемических событий, увеличивая число кровотечений, или же уменьшают количество кровотечений за счет увеличения числа ишемических осложнений, тем самым нивелируя преимущества выживаемости.

Особенно следует выделить влияние тикагрелора на смертность при ИМБП ST, при котором активное антитромботическое лечение (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, прасугрель, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов, нефракционированный и низкомолекулярный гепарин), а также ранняя инвазивная стратегия не оказывала влияния на смертность от всех причин [1].

Таким образом, результаты, подтверждающие эффективность и безопасность тикагрелора, позволяют считать появление этого препарата важным этапом в лечении ОКС [4, 24, 26]. Тем не менее, несомненно, должен применяться индивидуальный подход к выбору препарата, при котором принимается во внимание индивидуальный для каждого пациента риск развития ишемии по сравнению с риском возникновения кровотечения. В редакторском комментарии А. Schomig предполагает, что терапия тикагрелором в силу быстрой обратимости его антитромбоцитарного эффекта будет предпочтительней у больных с высокой вероятностью применения АКШ. Напротив, требуется осторожность при назначении тикагрелора и прасугреля лицам с инсультом в анамнезе или высоким риском развития кровотечений [34]. Клопидогрель может быть препаратом выбора для пациентов с относительно низким риском возникновения ИМ или тромбоза стента, а также у тех, для кого является проблемой постоянный прием тикагрелора из-за его относительно высокой стоимости или по другим соображениям (например, дозирования 2 раза в день). Тикагрелор – препарат, имеющий бóльшую, чем клопидогрель, эффективность в снижении сосудистых событий и смертности, и в то же время не уступает по показателям безопасности своему предшественнику.

По мнению многих экспертов, тикагрелор, получивший одобрение регуляторных органов в 39 странах мира, включая США, Канаду, Австралию, Исландию, Норвегию, Бразилию, Великобританию, Германию и др., откроет для врачей возможности более эффективной, чем использование клопидогреля, антитромботической терапии у больных с ОКС.

Литература

1. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Атеротромбоз. – 2010. – № 1 (4). – С. 2-54.
2. Грацианский Н.А. Антитромботическое лечение при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST: современное состояние и некоторые перспективы // Атеротромбоз. – 2008. – № 1. – С. 4-21.
3. Нетяженко В.З. Гострий коронарний синдром. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. – К.: Асоціація лікарів-інтерністів України, 2009. – 194 с.
4. Abergel E., Nikolsky E. Ticagrelor: An investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2010. – Vol. 6. – P. 963-977.
5. American Heart Association. Cardiovascular disease statistics // <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4478>. Accessed September 26, 2007.
6. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 148-304.
7. Anderson S.D., Shah N.K., Yim J. et al. Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y12 receptor antagonist // *Ann. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 44. – P. 524-537.
8. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1598-1660.
9. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Rassi A.N. et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1319-1325.
10. Butler K., Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 70. – P. 65-77.
11. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 283-293.
12. ClinicalTrials.gov. Prevention of Cardiovascular Events (eg, Death From Heart or Vascular Disease, Heart Attack, or Stroke) in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin (PEGASUS). Accessed 07/01/11.
13. De Winter R.J., Windhausen F., Cornel J.H. et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1095-1104.
14. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 774-782.
15. Forman M.B., Stone G.W., Jackson E.K. Role of Adenosine as Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction // *Cardiovasc. Drug Rev.* – 2006. – Vol. 24. – P. 116-147.
16. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2501-2555. doi:10.1093/eurheartj/ehq277
17. Gurbel P.A., Bilen K.P., Butler K. et al. 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. – Vol. 120. – P. 2577-2585.
18. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L. et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2908-2913.
19. Held C., Asenblad N., Bassand J.-P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 672-684.
20. Husted S., van Giezen J.J. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist // *Cardiovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 27 (4). – P. 259-274.
21. James S., Budaj A., Aylward P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function. Results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 1056-1067.
22. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // *Brit. Med. J.* – 2011. – Vol. 342. – P. 1-11.
23. Jernberg T., Payne C.D., Winters K.J. et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1166-1173.
24. Kowalczyk M., Banach M., Mikhailidis P.D. et al. Ticagrelor – a new platelet aggregation inhibitor in patients with acute coronary syndromes. An improvement of other inhibitors? // *Med. Sci. Monit.* – 2009. – Vol. 15. – P. 24-30.
25. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. et al. Focused Updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update). ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 2267-22302.
26. Lombo B., Diez J. Ticagrelor: the evidence for its clinical potential as an oral antiplatelet treatment for the reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome // *Core Evidence.* – 2010. – Vol. 6. – P. 31-42.
27. Mahaffey K.W., Wojdyla D.M., Carroll K. et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial // *Circulation.* – 2011. DOI:10.1161.
28. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 3171-3175.
29. Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A. et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 2908-2917.
30. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 527-533.
31. National Clinical Guideline, 2010. Unstable angina and NSTEMI. The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. Clinical Guideline 94 [online]. Available: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12949/47988/47988.pdf> [Accessed 19 May 2011].
32. Patrono C., Baigent C., Hirsh J. et al. Antiplatelet drugs.

- American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 199-233.
33. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1179-1189.
34. Schomig A. Ticagrelor – is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1108-1111.
35. Serebryany V.L. Viewpoint: paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified // Thromb. Haemost. – 2011. – Vol. 105. – P. 752-759.
36. Serebryany V.L. The TRITON versus PLATO trials: differences beyond platelet inhibition // Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 103. – P. 269-261.
37. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 804-847.
38. Stone G.W. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – www.thelancet.com.
39. Stone G.W. Angioplasty strategies in ST-segment-elevation myocardial infarction: part I. Primary percutaneous coronary intervention // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 538-551.
40. Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G. et al. For the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction // New Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2218-2230.
41. Storey R.F. New P2Y12 inhibitors // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. 1262-1267.
42. Storey R.F., Becker R., Harrington R. et al. Increased incidence of dyspnoea associated with ticagrelor did not appear to adversely affect cardiovascular outcomes in the PLATO study. Stockholm, Sweden: European Society of Cardiology Annual Congress, 2010.
43. Storey R.F., Thornton M., Lawrance R. et al. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3 // Platelets. – 2009. – Vol. 20. – P. 341-348.
44. Tantry U.S., Bliden K.P., Wei C. et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2010. – Vol. 3. – P. 556-566.
45. Teng R., Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist, in healthy subjects // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 66. – P. 487-496.
46. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1464-1476.
47. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1598-1660.
48. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1045-1057.
49. Wallentin L., James S., Storey R.F. et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 1320-1328.
50. Wallentin L., Varenhorst C., James S. et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 21-30.
51. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // New Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 2001-2015.
52. Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L. et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2923-2932.

Поступила 26.07.2011 г.

Ticagrelor in the treatment of acute coronary syndromes

Yu.S. Rudyk

Considerable progress has been achieved over the past decade in the treatment of acute coronary syndromes (ACS): ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-STEMI, and unstable angina. With expeditious revascularization recognized as the cornerstone of the treatment of ACS, selecting the optimum pharmacotherapeutic regimen to support the invasive approach becomes imperative. Because platelet activation is intense in ACS, percutaneous coronary intervention, and coronary artery bypass graft surgery, the thienopyridine clopidogrel, which inhibits ADP-induced platelet activation, when added to acetylsalicylic acid further suppresses ischemic complications in ACS. Ticagrelor, an oral reversible non-thienopyridine cyclo-pentyltriazolo-pyrimidine direct-acting inhibitor of the adenosine diphosphate receptor P2Y₁₂. In the PLATO trial, ticagrelor was compared with clopidogrel regarding efficacy and safety in more than 18 624 patients with ACS. In patients who had ACS with or without ST-segment elevation, treatment with ticagrelor as compared with clopidogrel significantly reduced the rate of death from vascular causes, myocardial infarction, or stroke without an increase in the rate of overall major bleeding. These results support ticagrelor as a new standard of care in ACS.