

Влияние замены клопидогрела на тикагрелор у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Евгения Валерьевна Тавлуева*, Алексей Владимирович Алексеенко,
Ольга Викторовна Груздева, Ольга Леонидовна Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Цель. Изучить влияние замены клопидогрела на тикагрелор на конечные точки госпитального и годового периодов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST).

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов с ИМнST. На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (250 мг) и клопидогрела (600 мг). Через 12-24 ч больные были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут. Пациенты второй группы получали поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 р/сут. Также больные обеих групп получали поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут. Агрегация тромбоцитов и провоспалительные факторы (С-реактивный белок [CRP], интерлейкин 6 [ИЛ-6]) исследовались до замены препарата, через 2 ч и 7 дней после его замены. Конечные точки регистрировали при выписке пациента и через год.

Результаты. Через год после ИМнST в группе тикагрелора имела место тенденция к меньшему числу конечных точек по сравнению с группой клопидогрела (комбинированная конечная точка 14,2% против 25%; $p=0,14$). В группе тикагрелора не выявлено значимого увеличения частоты кровотечений по сравнению с группой клопидогрела как в госпитальный период, так и в течение года после перенесенного ИМнST (большие кровотечения – 0 против 3,3%; малые кровотечения – 25,4% против 26,6%; $p=0,48$). На 8-е сутки ИМнST (7 дней после замены клопидогрела) агрегация тромбоцитов в группе клопидогрела была достоверно выше по сравнению с агрегацией тромбоцитов в группе тикагрелора ($p=0,00$). Уровень CRP и ИЛ-6 на 8-е сутки госпитализации в группе клопидогрела был значимо выше по сравнению с группой тикагрелора ($p=0,04$ и $p=0,01$, соответственно).

Заключение. При замене клопидогрела на тикагрелор в 1-е сутки ИМнST имеется тенденция к меньшей частоте развития конечных точек в течение первого года наблюдения. Такая замена безопасна с позиции риска геморрагических осложнений и ассоциируется с более низкими показателями агрегации тромбоцитов и активности воспаления, оцененных на 8-е сутки ИМнST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, клопидогрел, тикагрелор.

Для цитирования: Тавлуева Е.В., Алексеенко А.В., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Влияние замены клопидогрела на тикагрелор у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):590-596. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-590-596

Influence of Switching of Clopidogrel to Ticagrelor on the Development of Cardiovascular Events in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Evgeniya V. Tavlueva*, Alexey V. Alekseenko, Olga V. Gruzdeva, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

Aim. To study the effect of replacing clopidogrel with ticagrelor on endpoints of hospital period and one year after ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI).

Material and methods. The study enrolled 80 patients with STEMI. At the stage of emergency medical service, all patients received loading doses of acetylsalicylic acid (250 mg) and clopidogrel (600 mg). After 12-24 hours, the patients were randomized into two groups. Patients of the first group received maintenance doses of acetylsalicylic acid (100 mg/day) and clopidogrel 75 mg/day. Patients of the second group received maintenance doses of acetylsalicylic acid (100 mg/day) and ticagrelor 90 mg twice a day. ADP-induced platelet aggregation (1.25 and 2.5 $\mu\text{g/ml}$) and proinflammatory factors blood levels (C-reactive protein [CRP], interleukin 6 [IL-6]) were investigated before clopidogrel replacement, as well as 2 hours and 7 days after its replacement. Endpoints were recorded at the patient's discharge and one year later.

Results. After a year in the ticagrelor group there was a trend towards fewer endpoints compared to clopidogrel group (combined endpoint 14.2% vs 25%, $p=0.14$). In the ticagrelor group, there was no significant increase in the incidence of bleeding compared with the clopidogrel group both in the hospital period and during the year after the STEMI (large bleeding – 0 vs 3.3%, small bleeding – 25.4% vs 26.6%, $p=0.48$). On the 8th day of STEMI (7 days after clopidogrel replacement), platelet aggregation in the clopidogrel group was significantly higher compared to platelet aggregation in the ticagrelor group ($p=0.00$). The level of CRP and IL-6 on the 8th day of hospitalization in the clopidogrel group was significantly higher in comparison with the ticagrelor group ($p=0.04$ and $p=0.01$, respectively).

Conclusion. When clopidogrel is replaced with ticagrelor on the 1st day of STEMI, there is a tendency to a lower incidence of endpoints during the first year of follow-up. Such switching is safe from the point of view of hemorrhagic complications and is associated with lower platelet aggregation and inflammation activity estimated 7 days after clopidogrel replacement (on the 8th day of STEMI).

Keywords: myocardial infarction, clopidogrel, ticagrelor.

For citation: Tavlueva E.V., Alekseenko A.V., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Influence of Switching of Clopidogrel to Ticagrelor on the Development of Cardiovascular Events in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):590-596. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-590-596

Received / Поступила: 14.06.2017

Accepted / Принята в печать: 19.06.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tavl1@mail.ru

Известно, что ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) играет активация тромбоцитов [1]. Рецепторы тромбоцитов (P2Y₁₂-рецепторы и др.), расположенные на их мембране, непосредственно участвуют не только в регулировании адгезии и агрегации, тем самым изменяя реологические свойства крови, но и в регуляции иммунного ответа организма посредством активации различных про- и противовоспалительных факторов. В настоящее время активность субклинического воспаления оценивается как ключевая патофизиологическая реакция, индуцирующая развитие и прогрессирование основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая ОКС [2].

Представители современных антитромбоцитарных препаратов различаются по механизмам действия, особенностям влияния на функцию тромбоцитов, биологическим, клиническим и побочным эффектам. В основе действия всех применяемых антитромбоцитарных препаратов лежит воздействие на рецепторы тромбоцитов. По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) применение двух антиагрегантов с различным механизмом действия после ОКС позволяет уменьшить вероятность неблагоприятных исходов заболевания. Такое усиление антитромботического эффекта приводит к росту частоты кровотечений, однако в большинстве случаев польза превосходит риск. Именно поэтому современные клинические рекомендации по лечению ОКС настаивают на продленной двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении ближайшего года после ОКС и подчеркивают нежелательность ее преждевременного прекращения [3].

Уже доказана польза двойной антитромбоцитарной терапии после ОКС. По данным крупного проспективного исследования CURE [4], добавление к АСК клопидогрела способствует снижению числа случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта преимущественно за счет предотвращения достаточно обширных ИМ. Согласно результатам исследования PLATO [5] у больных с ОКС дополнительную пользу приносит сочетание АСК с тикагрелором. При этом преимущество тикагрелора перед клопидогрелом нарастает в течение года [6]. По данным исследования PEGASUS [7], применение сочетания АСК с тикагрелором в течение 3-х лет способствует снижению суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта ценой увеличения частоты крупных кровотечений.

В различных многоцентровых исследованиях (PLATO, PEGASUS) уже доказано преимущество тикагрелора в комбинации с АСК с позиции профилактики повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов после ИМ [5, 7]. Но исследования по влиянию замены антитромботических препаратов на частоту развития нежелательных явлений не проводились. Ни один из существующих на данный момент рекомендательных

документов по ведению пациентов с ОКС не предусматривает алгоритм или схему смены препаратов [8].

Важно сопоставить степень влияния замены антитромбоцитарных препаратов на угнетение агрегационных и провоспалительных свойств тромбоцитов, оценить частоту развития нежелательных явлений и безопасность данной смены с позиции риска развития кровотечений.

В связи с этим целью настоящего исследования была оценка влияния замены клопидогрела на тикагрелор у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на конечные точки госпитального и годового периодов после ИМ.

Материал и методы

В исследование включено 80 пациентов с ИМпST, госпитализированных в МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Рандомизация проводилась методом случайной выборки.

Критерии включения: установленный согласно критериям Российского кардиологического общества (2014) диагноз ИМпST давностью до 12 ч от начала заболевания; подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения: сопутствующие отягощающие состояния; имеющиеся в наличии кровотечения; тромбоцитопатии, анемии средней и тяжелой степени; ИМ, развившийся во время плановой реваскуляризации; планируемое в течение года коронарное шунтирование; проведенная на догоспитальном этапе тромболитическая терапия; тяжесть острой сердечной недостаточности (CH) на уровне Killip III-IV; отказ пациента от участия в исследовании; ИМ без проведенной реваскуляризации; необходимость тройной антитромбоцитарной терапии.

На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу аспирина (250 мг) и клопидогрела (600 мг). При госпитализации пациентам выполнялись экстренная коронароангиография (КАГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией голометаллического стента инфарктзависимой артерии. Через 12-24 ч после поступления в клинику больные были распределены на две группы. Пациенты 1-й группы продолжали получать поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут (n=31). Пациенты 2-й группы были переведены на тикагрелор без нагрузочной дозы и получали 90 мг 2 р/сут (n=49). Все больные получали поддерживающую дозу АСК 100 мг/сут.

Основные клинико-анамнестические характеристики обследованных больных с ИМпST и параметры текущего ИМ представлены в табл. 1 и 2.

По представленным характеристикам текущего ИМ и другим клинико-анамнестическим факторам значимых различий в обеих группах не выявлено.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with ST elevation of myocardial infarction
Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика больных с ИМнСТ

Параметр	Клопидогрел (n=31)	Тикагрелор (n=49)	p
Возраст, лет	54,3 (50,1; 62,4)	56,1 (48,6; 64,1)	0,65
Женщины, n (%)	9 (29)	7 (14)	0,09
СД 2-й тип в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	6 (12,2)	0,16
ИМТ, кг/м ²	27,2 (24,5; 31)	28,4 (24,1; 32,1)	0,89
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (22,5)	5 (10,2)	0,11
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	0	-
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2 (6,5)	4 (8,2)	0,57
КШ в анамнезе, n (%)	0	0	-
Ранее выявленные стенозы периферических артерий >50%, n (%)	0	0	-
Застойная СН в анамнезе, n (%)	12 (38,7)	15 (30,6)	0,45
Наличие ХОБЛ в анамнезе, n (%)	4 (12,9)	2 (4,1)	0,15
Язвенная болезнь в анамнезе, n (%)	9 (29)	7 (14)	0,09
Уровень гемоглобина*, г/л	139,6 (127; 151,5)	143,1 (136; 154)	0,38
СКФ*, мл/мин/1,73 м ²	58 (49,9; 67,6)	61,4 (48,1; 74,5)	0,1
Тропонин Т, нг/мл	0,71 (0; 1,3)	0,42 (0; 0,65)	0,09
Уровень глюкозы при госпитализации, ммоль/л	7,14 (6,1; 8,1)	6,47 (5,2; 7,5)	0,56
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
*при госпитализации			
ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КШ – коронарное шунтирование, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СН – сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких			

Table 2. Characteristics of the current ST segment elevation myocardial infarction

Таблица 2. Характеристика текущего ИМнСТ

Параметр	Клопидогрел (n=31)	Тикагрелор (n=49)	p
ФВ ЛЖ при госпитализации, %	48,18 (41; 57)	52,78 (46; 62)	0,11
Локализация ИМ, n (%)			
передний,	10 (32,3)	20 (40,8)	0,27
задний,	19 (61,3)	26 (53)	0,31
циркулярный	2 (6,5)	3 (6,2)	0,64
Острая СН, Killip II, n (%)	5 (16,1)	1 (2)	0,058
Формирование острой аневризмы ЛЖ (по данным ЭХОКГ), n (%)	2 (6,4)	1 (2)	0,33
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	13 (41,9)	11 (22,4)	0,055
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭХОКГ – эхокардиография			

Кроме двойной антитромбоцитарной терапии, все пациенты принимали сопутствующую терапию (антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики и др.). Значимых различий в приеме этих препаратов в группах выявлено не было.

Конечные точки исследовались в период госпитализации на 8-е сут и через 1 год после развития ИМ (методом телефонного опроса). Через год конечные точки были оценены у 79 (100%) пациентов. За конечные точки в данном исследовании принимались: смерть; ИМ

(повторный или рецидив текущего); острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); ранняя постинфарктная стенокардия; тромбоз стента; повторная госпитализация по поводу декомпенсации СН; жизнеугрожающие нарушения ритма, нестабильная стенокардия. Комбинированная конечная точка определялась как совокупность конечных точек.

Также в качестве конечных точек при оценке безопасности смены антитромботической терапии оценивались «малые» и «большие» кровотечения. В настоящее время в многоцентровых исследованиях используются классификации тяжести кровотечений согласно критериям групп TIMI и GUSTO [9]. В настоящем исследовании за «малые» кровотечения приняты минимальные кровотечения по шкале TIMI, за «большие» кровотечения – умеренные и тяжелые по шкале TIMI.

Для исследования агрегации тромбоцитов использовались тест-системы Helena Laboratories (Великобритания). Оценивалась агрегация тромбоцитов до замены препарата и на 7-е сут после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сут течения ИМ) в обогащенной тромбоцитами плазме со следующими индукторами: АДФ (аденозиндифосфат) 1,25 и 2,5 мкг/мл, адреналин (эпинефрин), коллаген, ристоцетин.

Через сут от госпитализации пациентов (до замены клопидогрела на тикагрелор) и на 7-е сут после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сут госпитализации) проводили определение концентрации интер-

лейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови. Концентрацию ИЛ-6 и СРБ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы Biomerica (США). Использовались уникальные моноклональные антитела к определенной антигенной детерминанте молекулы СРБ. Нормальными считались показатели для ИЛ-6 <4,1 пг/мл, для СРБ <0,5 мг/л.

Для статистической обработки использовался статистический пакет Statistica 6.0. Для принятия решения о виде распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха (Ме: 25; 75). При сопоставлении двух независимых групп по качественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом для двух независимых групп критерия Хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости показателей был определен как $p < 0,05$.

Результаты

На 8-е сут госпитализации значимых различий по конечным точкам в обеих группах пациентов выявлено не было. В одном случае в группе пациентов, продолжавших принимать клопидогрел (3,2%), отмечался тромбоз стента с развитием рецидива ИМ и последующим летальным исходом.

Через 1 год вновь оценивались конечные точки (рис. 1). Частота декомпенсации хронической сердечной недостаточности в обеих группах была сопоставима ($p=0,57$), ОНМК и нестабильная стенокардия,

нарушения ритма не отмечались. Частота развития повторного ИМ значимо не различалась в группе клопидогрела и тикагрелора ($p=0,39$). В группе клопидогрела был зарегистрирован один случай смерти в результате тромбоза стента.

Для оценки влияния сопутствующей терапии ишемической болезни сердца проводился опрос пациентов по приему рекомендованной терапии. Значимых различий по принимаемым препаратам в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было. Большинство пациентов через год продолжали принимать рекомендованную при выписке терапию.

Продолжительность приема клопидогрела и тикагрелора оценивалась с позиции приема рекомендованной терапии в течение 3 мес, 6 мес и года (табл. 3).

Значимых различий по продолжительности приема клопидогрела и тикагрелора выявлено не было. В группе клопидогрела 1 пациент прекратил прием препарата через 1 мес из-за развившегося желудочно-кишечного кровотечения, потребовавшего госпитализации и гемотрансфузии. Предшествующего язвенного анамнеза у больного не было, в связи с чем гастропротекция не проводилась. Один пациент прекратил прием клопидогрела в период 3-6 мес, и один больной – в период 6-12 мес. Сердечно-сосудистых событий у пациентов, преждевременно прекративших прием клопидогрела, в течение года наблюдения выявлено не было. В группе тикагрелора 2 пациента прекратили прием препаратов в период до 3 мес. Еще 4 пациента через 6 мес отказались от приема тикагрелора из-за появления эхтимозов, в связи с чем тикагрелор был заменен на клопидогрел 75 мг/сут. Повторных сердечно-сосудистых событий в группе тика-

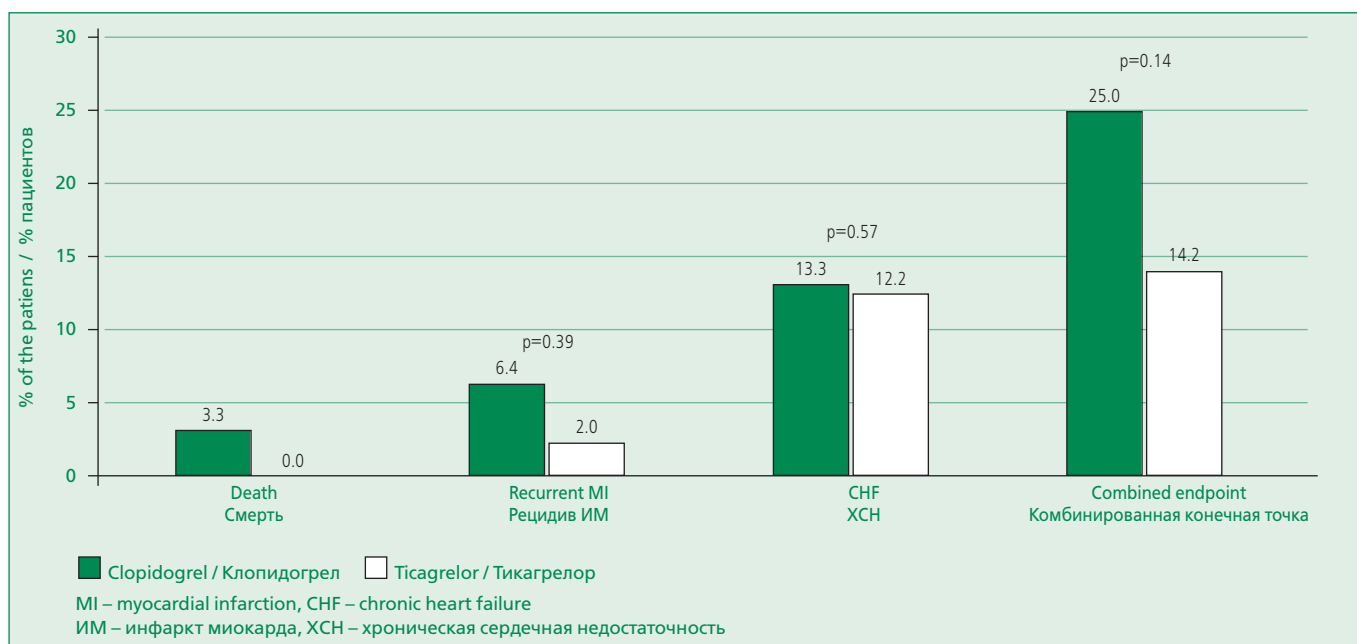


Figure 1. Endpoints during a year after ST segment elevation myocardial infarction

Рисунок 1. Конечные точки в течение года после развития ИМпST

Table 3. Duration of taking clopidogrel and ticagrelor for 1 year

Таблица 3. Продолжительность приема клопидогрела и тикагрелора в течение 1 года

Продолжительность приема препаратов	Клопидогрел (n=31)	Тикагрелор (n=49)	p
Через 3 мес, n (%)	29 (96,6)	47 (95,9)	0,67
Через 6 мес n (%)	28 (93,3)	43 (87,7)	0,34
Через 1 год, n (%)	27 (90)	43 (87,8)	0,53

грелора у пациентов, прекративших принимать тикагрелор, выявлено не было.

Для оценки безопасности замены антитромбоцитарной терапии провели сравнение частоты возникновения «малых» и «больших» кровотечений на 8-е сут течения ИМнСТ и через 1 год. В течение госпитального периода «больших» кровотечений не прослеживалось ни в группе клопидогрела, ни в группе тикагрелора. Значимых различий по «малым» кровотечениям также выявлено не было. В группе тикагрелора «малые» кровотечения были у 3 (6,1%) пациентов, в группе клопидогрела – у 1 (3,2%) пациента ($p=0,49$).

Через 1 год развивались «малые» кровотечения в группе клопидогрела у 8 (26,6%) пациентов, в группе тикагрелора – у 12 (24,5%) пациентов. Достоверных различий в обеих группах не выявлено, $p=0,48$. В одном случае в группе клопидогрела (3,3%) развилось желудочно-кишечное кровотечение (рис. 2).

При исследовании агрегации тромбоцитов до замены клопидогрела на тикагрелор (12-24 ч после госпитализации) значимых различий гипоагрегационного эффекта в обеих группах ни с одним из индукторов выявлено не было (АДФ 1,25 и 2,5 мкг/мл, адреналин (эпинефрин), коллаген, ристоцетин). АДФ-индуцированная 1,25 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел – 41,2%, тикагрелор – 40,6% ($p=0,86$). АДФ-индуцированная 2,5 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел – 50,5%, тикагрелор – 39,3% ($p=0,13$).

При исследовании уровня СРБ и ИЛ-6 в первые сут от развития ИМнСТ в группах клопидогрела и тикагрелора значимых различий выявлено также не было. В группе клопидогрела уровень СРБ составил 12,9 (2,9; 20,7) мг/л, в группе тикагрелора – 12,8 (4,1; 18,8) мг/л ($p=0,82$). В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 составил 3,7 (3,35; 8,83) пг/мл, в группе тикагрелора – 3,2 (2,1; 5,5) пг/мл ($p=0,27$).

На 8-е сут течения ИМнСТ (7-е сут после замены препаратов) в группе тикагрелора АДФ-индуцированная (1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл) агрегация тромбоцитов была значимо ниже по сравнению с агрегацией тромбоцитов в группе клопидогрела. АДФ-индуцированная 1,25 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел: 34,8% (23; 47,9), тикагрелор: 20,45%

(11,8; 28,4); $p=0,001$. АДФ-индуцированная 2,5 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел – 45,61 (32,7; 56)%; тикагрелор – 30,3 (13,3; 41,6)%, $p=0,008$ (табл. 4).

На 8-е сут течения ИМнСТ (7-е сут после замены препаратов) уровень СРБ как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора повысился. Однако увеличение уровня СРБ в группе клопидогрела было достоверно: 12,9 (2,9; 20,7) мг/л и 25,3 (4,6; 46,4) мг/л, до и после замены препаратов, соответственно ($p=0,01$). Увеличение СРБ в группе тикагрелора было незначимым: 12,8 (4,1; 18,8) мг/л и 17,5 (4,6; 20,9) мг/л, до и после замены препаратов, соответственно ($p=0,11$). Уровень СРБ в группе клопидогрела на 8-е сут течения ИМнСТ был значимо выше по сравнению с группой тикагрелора, $p=0,04$ (табл. 4).

На 8-е сут течения ИМнСТ (7-е сут после замены препаратов) уровень ИЛ-6 остался в пределах нормативных значений в группе тикагрелора: 3,2 (2,1; 5,5) пг/мл и 2,8 (1,8; 4,2) пг/мл, до и после замены препаратов, соответственно ($p=0,89$). В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 увеличился в 2 раза, но разница оказалась незначимой: 3,7 (3,35; 8,83) пг/мл и 7,03 (2,7; 11,3) пг/мл, до и после замены препаратов, соответственно ($p=0,09$). В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 значимо был выше по сравнению с группой тикагрелора ($p=0,01$; табл. 3).

Обсуждение

Тикагрелор является нетиенопиридиновым пероральным обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ -рецепторов прямого действия [5]. Тикагрелор – это препарат, фармакологические и клинические эффекты которого не за-

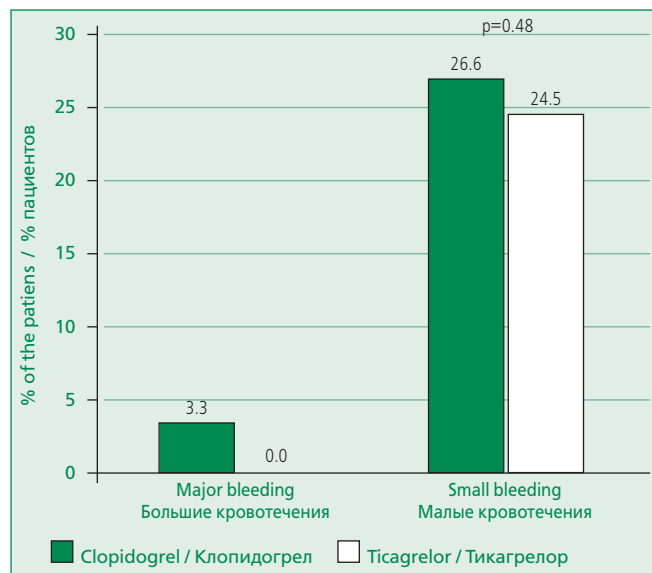


Figure 2. Frequency of bleedings during a year after ST segment elevation myocardial infarction

Рисунок 2. Частота кровотечений в течение года после развития ИМнСТ

Table 4. Platelets aggregation and pro-inflammatory (CRP and IL-6) markers levels on the 7th day after the replacement of clopidogrel with ticagrelor

Таблица 4. Уровни агрегации тромбоцитов и провоспалительных маркеров (СРБ и ИЛ-6) на 7-е сут после замены клопидогрела на тикагрелор

Препарат	Клопидогрел (n=31)	Тикагрелор (n=49)	P
АДФ-индуцированная (1,25 мкг/мл) агрегация тромбоцитов, %	34,8	20,45	0,001
АДФ-индуцированная (2,5 мкг/мл) агрегация тромбоцитов, %	45,61	30,3	0,008
СРБ, мг/л	25,3 (4,6; 46,4)	17,5 (4,6; 20,9)	0,04
ИЛ-6, пг/мл	7,03 (2,7; 11,3)	2,8 (1,8; 4,2)	0,01
АДФ – аденозиндифосфат, ИЛ – интерлейкин, СРБ – с-реактивный белок			

висят от метаболической активации *in vivo*. Для тикагрелора характерны более быстрое начало действия и более стабильный эффект по сравнению с клопидогрелом [10]. Результаты исследования PLATO продемонстрировано преимущество тикагрелора перед клопидогрелом в более выраженном ингибировании агрегации тромбоцитов (процент ингибирования агрегации тромбоцитов клопидогрелом составил $44 \pm 15\%$, тикагрелором – $28 \pm 10\%$; $p < 0,0001$) [11]. Данный факт также продемонстрирован в нашем исследовании. Тромбоциты живут максимум 10-12 дней, средняя продолжительность жизни тромбоцитов составляет 7 сут, т.е. только через 7 сут происходит полное обновление тромбоцитов, заблокированных клопидогрелом [12], в связи с этим и был выбран указанный срок определения концентрации цитокинов. Ингибирование агрегации тромбоцитов на 7-е сут после замены препаратов значимо сильнее в группе пациентов, которые были переведены на тикагрелор по сравнению с пациентами, которые продолжали принимать клопидогрел.

Результаты исследования PLATO показывают преимущества тикагрелора перед клопидогрелом у пациентов с ОКС в отношении уменьшения смертности от сердечно-сосудистых причин (21%) и случаев ИМ (16%). Значимое снижение общей смертности зарегистрировано в подгруппах пациентов с ИМ, подвергнутых как консервативному, так и инвазивному лечению [13]. Трудно объяснить этот эффект тикагрелора исключительно его антиагрегантным действием [14].

В настоящее время активно обсуждаются воспалительная теория атеросклероза, выдвинутая еще в XIX веке, и роль воспаления в развитии ОКС [15]. Эта идея подтверждается обнаружением в крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенной концентрации маркеров воспалительного ответа, таких как СРБ, ИЛ-6, фибриноген и других. [16,17]. В опубликованном недавно эксперименте на крысах было показано, что СРБ накапливается в смоделированном ишемизированном участке миокарда крыс [18]. Guo F.M. с соавт. [19] в эксперименте на крупных животных продемонстрировали факт накопления ИЛ-6 в ишемизированном миокарде свиней после тромболизиса.

Связь уровня СРБ и ИЛ-6 с прогнозом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями доказана в ряде исследований. Ridker с соавт. [20] в ходе крупного исследования с участием здоровых мужчин обнаружили, что исходный уровень активности воспаления, оцененный путем определения концентрации СРБ в плазме, служил независимым предиктором риска развития первого ИМ и ишемического инсульта. Kiris I. с соавт. [21] на 60 больных показали, что уровни провоспалительных маркеров (ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли) были выше после коронарного шунтирования в группе пациентов с предшествующим ИМ.

Однако провоспалительные факторы могут влиять и на функцию тромбоцитов, вызывая гиперкоагуляцию. Так, Bester J. и Pretorius E. [22] в эксперименте показали, что добавление к цельной крови ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 приводит к гиперактивации тромбоцитов. Сильное влияние на воспалительные факторы и протромботические механизмы ингибиторов P2Y₁₂ продемонстрировали в своей работе Thomas M.R. с соавт. [23]. Авторы на здоровых добровольцах показали важность тромбоцитов в качестве центрального звена системного воспаления, вызванного бактериальным эндотоксином. Данный факт исследователи ассоциировали с более низкой смертностью у пациентов с сепсисом в клинических исследованиях, связанной с ингибиторами P2Y₁₂.

В настоящем исследовании в группе тикагрелора были выявлены достоверно более значимое ингибирование агрегации тромбоцитов, а также достоверно более низкие уровни СРБ и ИЛ-6 в группе тикагрелора на 7-е сут после замены препарата по сравнению с группой клопидогрела. Кроме того, в группе тикагрелора имела место тенденция к меньшему числу конечных точек через год после развития ИМnST по сравнению с группой клопидогрела. Подобную тенденцию можно объяснить более выраженным провоспалительным действием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом. Возможно, что большее снижение общей смертности на фоне приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в исследовании PLATO связано с тем, что тикагрелор сильнее блокирует тромбоциты, участвующие в синтезе провоспалительных факторов.

Тем не менее, замена клопидогрела на тикагрелор безопасна с позиции геморрагических осложнений. В настоящем исследовании не выявлено значимого увеличения частоты кровотечений в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела как в госпитальный период, так и в течение года после перенесенного ИМнСТ. Тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом (11,6% в год и 11,2% в год, соответственно), летальных и/или угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8% в год в обеих группах). Однако частота совокупности «больших» и «малых» кровотечений в исследовании PLATO была выше в группе тикагрелора (16,1%) по сравнению с группой клопидогрела (14,6%, $p=0,0084$) [13].

References / Литература

1. Li Z., Li Y., Zhang T. et al. Comparison of the influence of ticagrelor and clopidogrel on inflammatory biomarkers and vascular endothelial function for patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving emergency percutaneous coronary intervention: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:75. doi: 10.1186/s13063-016-1168-9.
2. Tavlueva E.V., Yarkovskaya A.P., Alekseenko A.V. et al. Гипоагрегаторный эффект в пациентах с ST-сегментной elevацией миокарда при замене клопидогрела на тикагрелор. *Атеротромбоз*. 2016;2:54-60. (In Russ.) [Тавлуева Е.В., Яковская А.П., Алексеенко А.В. и др. Гипоагрегаторный эффект у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при замене клопидогрела на тикагрелор. *Атеротромбоз*. 2016;2:54-60]. doi: 10.21518/2307-1109-2016-2-54-60.
3. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-e426. doi: 10.1161/CIR.000000000000134.
4. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502. doi: 10.1056/NEJMoa010746.
5. Wallentin L., Becker R.C., 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.
6. Varenhorst C., Alstrom U., E Braun O. et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart*. 2014;100(22):1762-69. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305619.
7. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. et al. For the PEGASUS-TIMI 54 steering committee and investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
8. Nechaeva G.I., Drokina O.V., Fisun N.N. Modern antiplatelet therapy: the place of ticagrelor in clinical recommendations. *Leshchshij Vrach*. 2015;3:72-5. (In Russ.) [Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Фисун Н.Н. Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях. *Лечащий Врач*. 2015;3:72-5].
9. Markov V.A., Vyshlov E.V. Thrombolytic therapy with myocardial infarction. *Tomsk: STT*; 2011. (In Russ.) [Марков В.А., Вышлов Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Томск: STT; 2011].
10. Averkov O.V. Dual antiplatelet therapy as a long-term intervention in the framework of secondary prevention after myocardial infarction: focus on ticagrelor. *Coniium medicum* 2015;5(17):38-43. (In Russ.) [Аверков О.В. Двойная антитромбоцитарная терапия как долгосрочное вмешательство в рамках вторичной профилактики после инфаркта миокарда: фокус на тикагрелор. *Coniium Medicum*. 2015;5(17):38-43].
11. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patient with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehu160.

About the Authors:

Evgeniya V. Tavlueva – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Olga V. Gruzdeva – MD, PhD, Head of Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Alexey Alekseenko – MD, Post-Graduate Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Olga L. Barbarash – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Закключение

При замене клопидогрела на тикагрелор в 1-е сут инфаркта миокарда имеется тенденция к меньшей частоте развития конечных точек в течение первого года наблюдения. Такая замена безопасна с позиции риска геморрагических осложнений и ассоциируется с более низкими показателями агрегации тромбоцитов и активности воспаления, оцененных на 8-е сут инфаркта миокарда.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

12. Pleskanovskaja S.A., Tachmuhammedova A. H. Influence of the decoction of MT on the population composition of leukocytes, the number and morphology of peripheral blood platelets of conventionally healthy individuals in vitro. *Molodoy Uchenyy*. 2015;12:86-91. (In Russ.) [Плескановская С. А., Тачмухаммедова А. Х. Влияние отвара МТ на популяционный состав лейкоцитов, численность и морфологию тромбоцитов периферической крови условно здоровых лиц in vitro. *Молодой Ученый*. 2015;12:86-91].
13. Storey R.F., Angiolillo D.J., Patil S.B. et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes. The PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1456-62. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.100.
14. DiNicolantonio J.J., Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: Serious concerns over the reliability of the PLATO trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:4076-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.020.
15. Stone G.W. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet*. 2010;375(9711):263-66. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60070-0.
16. Sunitha S., Rajappa M., Mohan Thappa D. et al. Is the ratio of antibodies against oxidized LDL to oxidized LDL an indicator of cardiovascular risk in psoriasis? *Oman Med J*. 2016;31(5):390-93. doi: 10.5001/omj.2016.78.
17. Widén C., Holmer H., Coleman M. et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on acute coronary syndrome. *J Clin Periodontol*. 2016;43(9):713-19. doi: 10.1111/jcpe.12540.
18. Oh S.J., Na Kim E., Jai Kim C. et al. The effect of C-reactive protein deposition on myocardium with ischaemia-reperfusion injury in rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 May 5. doi: 10.1093/icvts/ivx107. [Epub ahead of print]
19. Guo F.M., Han X.H., Guo Y.Y. et al. Correlation study between interleukin-6 levels and coronary reflow. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(8):1837-42.
20. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97:425-28.
21. Kiris I., Kapan S., Narin C. et al. Relationship between site of myocardial infarction, left ventricular function and cytokine levels in patients undergoing coronary artery surgery. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(5):299-306. doi: 10.5830/CVJA-2016-027.
22. Bester J., Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep*. 2016;6:32188. doi: 10.1038/srep32188.
23. Thomas M.R., Outteridge S.N., Ajan R.A. et al. Platelet P2Y₁₂ inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(12):2562-70. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306528.

Сведения об авторах:

Тавлуева Евгения Валерьевна – д.м.н., в.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Алексеенко Алексей Владимирович – аспирант, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Груздева Ольга Викторовна – д.м.н., зав. лабораторией исследования гомеостаза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний