

НОВЫЕ ДЕЗАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Часть 2

А.Б. Сумароков*

Институт кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Новые дезагрегантные препараты. Часть 2

А.Б. Сумароков*

Институт кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Дезагреганты являются обязательным компонентом современной терапии атеросклероза. Трудности лечения дезагрегантами заключаются в балансировании между необходимым терапевтическим эффектом и риском избыточного действия, приводящего к кровотечениям. Возможности отслеживать фармакодинамику дезагрегантов пока ещё очень ограничены. Фармакология дезагрегантов стремительно развивается. Целая серия новейших дезагрегантов находится на подходе к клиническому применению — прасугрел, тикагрелор, элиногрел, ингибиторы тромбоксановых рецепторов, ингибиторы тромбиновых рецепторов. Клиническая фармакология этих препаратов имеет различия, что требует от врача хорошего знания их особенностей во избежание развития ятрогенных осложнений.

Ключевые слова: дезагреганты, прасугрел, тикагрелор, элиногрел, ингибиторы тромбоксановых рецепторов, ингибиторы тромбиновых рецепторов.

РФК 2011;7(5):637–643

New antiplatelet drugs. Part 2

A.B. Sumarokov*

Institute for Cardiology named after A.L. Mjasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Antiplatelet agents are a necessary component of modern therapy of atherosclerosis. The difficulties of the antiplatelet treatment lie in balance between the necessary therapeutic effect and the risk of excessive action, leads to the bleeding. The ability to monitor antiplatelet pharmacodynamics is still very limited. Pharmacology of antiplatelet drug has been developing rapidly. New antiplatelet drugs are on their way to clinical application — prasugrel, ticagrelor, elinogrel, thromboxane receptor inhibitors, thrombin receptors inhibitors. Clinical pharmacology of these drugs is different. Practitioner should know their specifics to avoid the development of iatrogenic complications.

Key words: disaggregants, prasugrel, ticagrelor, elinogrel inhibitors, thromboxane receptor inhibitors, thrombin receptor inhibitors.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):637–643

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Vokoramus@mail.ru

Новые дезагрегантные препараты.

Часть 1 была опубликована в РФК 2011;7(1):82-88

Тиенопиридины

Применение современных антитромбоцитарных препаратов имеет особое значение при остром инфаркте миокарда в случае проведения коронарной ангиопластики и имплантации коронарного стента. Здесь требуется быстрое и надежное устранение возможных нарушений первичного гемостаза. Медленная скорость достижения требуемых значений агрегации при исходно повышенных её значениях — относительно неудобное свойство клопидогрела. В настоящее время для более быстрого достижения эффекта используются нагрузочные дозы препарата при подготовке к проведению ангиопластики, поэтому понятен интерес к препаратам, способным быстро обеспечить высокую степень ингибирования тромбоцитов, в частности с внутривенным способом введения.

В связи с этим привлекает внимание другой представитель тиенопиридинов — элиногрел (PRT060128, Novartis) — обратимый антагонист 2P_Y12 рецепторов,

предназначенный для внутривенного и перорального приёма. В настоящее время препарат выходит на стадию широких клинических испытаний. Действие препарата начинается сразу после внутривенного введения, он хорошо переносится, имеет прогнозируемое дозозависимое действие на агрегацию, вызывая обратимое ингибирование тромбоцитов. В декабре 2008 г. было начато исследование INNOVATE — PCI, в которое были включены 800 больных, прошедших лечение с применением коронарной ангиопластики [1]. Препаратом сравнения был выбран клопидогрел. Ожидается, что элиногрел найдет применение в сосудистой хирургии и при проведении транслюминальной ангиопластики, при терапии инфаркта миокарда (ИМ). В пилотном исследовании ERASE MI была поставлена задача определения безопасной и переносимой дозы внутривенно вводимого элиногрела от 10 до 60 мг в сравнении с плацебо перед началом проведения коронарной ангиопластики [2]. Однако в полной мере исследование не было завершено, а полученный материал использован в исследовании INNOVATE — PCI [1]. Были получены предварительные данные о возможности использования элиногрела при проведении ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда. В отличие от имеющихся на сегодняшний день антагонистов 2P_Y12 рецепторов элиногрел имеет быстрое начало и достаточно удобную (24 ч) продолжительность действия, обладает прямым действием и не требует метаболи-

Сведения об авторе:

Сумароков Александр Борисович — к.м.н., с.н.с. отдела проблем атеросклероза Института кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК

ческой трансформации. Эти свойства препарата делают его перспективным кандидатом для использования в клинике по различным показаниям, требующим ингибирования тромбоцитов [3]. Элиногрел способен преодолевать наблюдаемую у носителей полиморфизма CYP 2C19*2 повышенную агрегацию тромбоцитов, которая характерна для больных, принимающих клопидогрел [4].

Кангрелор (ARC-69931MX, Astra Zeneka) относится к другому классу антиагрегантов — циклопентилтриазолопиридинам. История этого препарата может представлять интерес, но судьба его неясна. Препарат характеризуется быстрым и коротким эффектом. В кардиологии клинических ситуаций, в которых мог бы понадобиться препарат с подобными фармакодинамическими характеристиками, немного. Кангрелор разрабатывался как дезагрегантный препарат для внутривенного введения. Кангрелор высокоспецифичен для 2PY12 аденозиновых рецепторов. Поскольку он не требует метаболических превращений, его действие начинается сразу после введения. Кангрелор достигает устойчиво равновесной концентрации в плазме примерно через 30 мин после начала инфузии в режиме болюс 30 мкг/кг и инфузии 4 мкг/кг/мин. Препарат ингибирует активность до 100% тромбоцитов. Период полувыведения кангрелора составляет от 2,6 до 3,3 мин [5,6]. Восстановление нормального уровня агрегации наблюдается уже через 15 мин после прекращения введения препарата, в то время как влияние абциксимаба на показатели агрегации тромбоцитов прослеживается до суток. Таким образом, препарат характеризуется очень быстрым началом и окончанием действия. Добавление *in vitro* субтерапевтических концентраций кангрелора к плазме больных, лечившихся ацетилсалициловой кислотой и аспирином, вызывало двукратное снижение показателей агрегации тромбоцитов по данным световой агрегатометрии и, соответственно, уменьшало вариабельность дезагрегационного эффекта терапии аспирин-клопидогрел [2].

Клинические исследования 3 фазы — CHAMPION PCI, PLATFORM — были прерваны «в связи с выявленным отсутствием очевидных преимуществ перед клопидогрелом» [4,7,8]. В исследовании CHAMPION PCI планировалось показать преимущества кангрелора перед клопидогрелом или, по крайней мере, их равенство по влиянию на показатели выживаемости после выполнения чрескожной реваскуляризации. На момент остановки исследования была достигнута очень высокая степень завершенности набора пациентов: CHAMPION PCI — 98% из планируемых 9 000 больных, CHAMPION-PLATFORM — 83% из планируемых 6 400 больных.

Можно предположить, что кангрелор сможет найти применение в качестве препарата, замещающего бло-

каторы рецепторов IIb/IIIa. Одним из его преимуществ перед абциксимабом является существенно более низкая частота возникновения тромбоцитопении. Кангрелор можно было бы использовать у больных, которым предстоит отмена двойной дезагрегантной терапии (клопидогрел плюс аспирин) в связи с предстоящим хирургическим вмешательством. Эта идея проверялась в исследовании BRIDGE. В исследовании ставилась цель отработать дозировку кангрелора, обеспечивающую ингибирование 60% пула тромбоцитов к пятому дню отмены клопидогрела, предпринятой в связи с планируемой операцией.

В то же время, появились и некоторые другиестораживающие моменты. Обнаружено влияние кангрелора на рецепторику тромбоцитов, что может сказаться на последующем эффекте назначения клопидогрела. В результате наблюдается изменение действия активных метаболитов клопидогрела, снижается их способность необратимо ингибировать тромбоциты, что делает весьма затруднительным переход на терапию другими дезагрегантами после прекращения действия кангрелора [9]. По-видимому, именно в силу этих причин работа над препаратом была временно приостановлена. Кангрелор явился первым тиенопиридином, имеющим лекарственную форму для внутривенного введения, опыт изучения которого был весьма ценен. Возможности нового тиенопиридина элиногрела, также обладающего возможностью двух путей введения, изучаются в настоящее время.

Тикагрелор (AZD6140, коммерческое название Brilinta) — первый представитель нового класса дезагрегантов — циклопентилтриазолопиридинов (СРТР). Препарат оказывает прямое воздействие на рецепторы тромбоцитов, не требует превращения в метаболит для своей активации, и, следовательно, эффект препарата не зависит от особенностей печеночного метаболизма и состояния кишечника. Подобно тиенопиридинам, тикагрелор обратимо блокирует аденозиновые 2PY12 рецепторы тромбоцитов, снижая протромботическое действие АДФ. У тикагрелора есть один метаболит, примерно равный основной субстанции по активности и составляющий до трети концентрации AZD6140 в крови. Тикагрелор вызывает почти полное ингибирование АДФ-индуцированной агрегации, он высоко специфичен для 2PY12 аденозиновых рецепторов и незначительно связывается с другими рецепторами группы 2P.

Исследования фармакокинетики и фармакодинамики на здоровых лицах показали, что фармакокинетика тикагрелора и его метаболита AR-C124910XX носит линейный предсказуемый характер. Пик концентрации тикагрелора наблюдается между 1,5 и 3 ч от момента приёма, устойчиво-равновесная концентрация препарата в плазме достигается через 2-3 дня. Период

полувыведения в зависимости от дозы составляет от 6 до 12 ч. В диапазоне доз до 600 мг препарат переносится хорошо. После приёма препарата на протяжении 2-12 ч удерживается состояние высокой степени ингибирования тромбоцитов с постепенным снижением эффекта, начиная с 12-го ч, что указывает на обратимый характер действия препарата [10].

Через 2-4 ч после приёма нагрузочной дозы 180 мг препарата достигается 50-60% уровень подавления агрегации тромбоцитов, который устойчиво поддерживается при ежесуточном продолжении приёма 90 мг тикагрелора. Устойчивая равновесная концентрация в плазме достигается на 14-й день приема препарата, существенно не варьирует в зависимости от возраста и пола.

У стабильных больных назначение тикагрелора в дозе свыше 100 мг дважды в день ведет к 90% ингибированию пула тромбоцитов по сравнению с 60% ингибирования на клопидогреле 75 мг/сут. Рост концентрации препарата в крови, по-видимому, не приводит к значительному увеличению степени ингибирования тромбоцитов, что говорит о более широком терапевтическом окне препарата. Увеличение концентрации препарата в крови после увеличения дозы тикагрелора со 100 мг дважды в день до 200 мг дважды в день приводило лишь к небольшому росту индекса агрегации тромбоцитов [11, 12]. Все же следует учесть, что обратимый характер ингибирования не исключает риска кровотечения. Опыт работы с необратимыми блокаторами рецепторов тромбоцитов показывает, что вероятность кровотечения коррелирует с количеством (%) ингибированных тромбоцитов в кровотоке. При наличии предрасполагающих факторов обратимая блокада рецепторов может вызвать такой же риск кровотечения, если будет достигнута столь же высокая степень ингибирования тромбоцитов.

Определить время достижения дезагрегантного эффекта и динамику его ослабления при прекращении терапии у больных стабильной ИБС было целью исследования ONSET/OFFSET Study [12]. Динамика функционального состояния тромбоцитов оценивалось исходно, через полчаса, 2, 4, 6, 8 ч и спустя сут после приема препарата, а также в конце курса сразу после приема последней дозы, спустя 2, 4, 6 ч, затем через сутки-три, на 5, 7, и 10-й дн после приема последней дозы препарата. Для оценки состояния тромбоцитов применяли методики световой трансмиссионной агрегатометрии (АДФ 5 и 20 мкмоль/мл, арахидоновая кислота, коллаген использованы в качестве индуктора), Verify Now тест, метод определения степени фосфорилирования внутриклеточного стимулированного вазодилататором фосфопротеина (VASP), определение экспрессии Р-селектина и гликопротеина IIb/IIIa. Исследование подтвердило быстрое по сравнению с

клопидогрелом достижение эффекта, более выраженное, чем у клопидогрела, ингибирование тромбоцитов, возврат к исходному состоянию происходил также быстрее после приема тикагрелора. Функция тромбоцитов восстанавливается после отмены тикагрелора через 2-3 дн в отличие от 5-10 дн после прасугрела или клопидогрела [12].

Показатели всех трех методов оценки фармакодинамики (световой агрегатометрии, Verify Now теста, VASP-фосфорилирования) коррелировали между собой. Эти данные позволяют объяснить более низкую смертность в исследовании PLATO наравне с наблюдавшимся в этом исследовании отсутствием различий с клопидогрелом кровотечений после операции аорто-коронарного шунтирования [13].

В исследовании DISPERSE-2 была поставлена задача сравнения тикагрелора и клопидогрела среди больных острым коронарным синдромом [14]. Были обследованы и пролечены 990 больных, разделенных на три равные группы, получавшие на протяжении месяца лечение тикагрелором в дозе 90 или 180 мг или клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг и затем по 75 мг/сут. Частота больших и малых кровотечений, ключевой вопрос при оценке безопасности дезагрегантов, были зафиксированы в группе клопидогрела у 8,1%, в группе тикагрелора 90 мг — у 9,8%, тикагрелора 180 мг — у 8% больных; различия с клопидогрелом незначимы ($p=0,43$). Не удалось избежать фатальных кровотечений, 2 таких случая отмечены среди больных, получавших тикагрелор 90 мг. Были получены обнадеживающие результаты в отношении прогноза развития инфаркта миокарда, который развился на фоне приема клопидогрела у 5,6%, а на фоне изучаемого препарата в группе высокой дозы — у 2,5% ($p=0,06$). Хотя эти различия не достигали уровня статистической значимости, был отмечен дозозависимый характер данной тенденции. Побочные эффекты тикагрелора заключаются в ощущении одышки и брадикардии. Одышка, связанная с приемом тикагрелора, которая была отмечена у 10-20% больных, носила дозозависимый характер, являясь причиной отмены препарата не более чем у 1% больных. Причины её не вполне ясны. Сердечная недостаточность как возможная причина одышки была исключена благодаря результатам исследования [15].

Авторы обследовали 123 больных стабильной ИБС и после 1,5-месячного курсового лечения тикагрелором не обнаружили ухудшения показателей фракции выброса левого желудочка, скорости укорочения волокон, изменений скорости форсированного выдоха за первую секунду, увеличения показателей натрийуретического пептида в сравнении с клопидогрелом и с плацебо в параллельных группах. Одышка на тикагрело-

ре, тем не менее, отмечалась чаще (24,6%), чем на клопидогреле (5,6%) и плацебо (0%). Были высказаны предположения о других механизмах развития этого побочного эффекта: поскольку тикагрелор метаболизируется до АДФ, у ряда больных, гладкая мускулатура бронхов у которых чувствительна к аденозину, развивается одышка; второй возможной причиной может быть задержка жидкости. Высказывалось также мнение о возможной субклинической тромбоцитопенической пурпуре [16]. Было обращено внимание на склонность к брадикардии, на возникновение задержки возбуждения желудочков, паузы. Возможно повышение возбудимости, развитие панических атак. Отмечалось повышение уровня креатинина и мочевой кислоты. Не было отмечено случаев цитопении.

Полученные в ограниченных по размерам исследованиях DISPERSE-1 и DISPERSE-2 данные не могли разрешить вопроса о возможных преимуществах нового дезагреганта над клопидогрелем в отношении влияния на прогноз жизни. Это потребовало организации нового крупномасштабного исследования эффективности и безопасности терапии тикагрелором. Для этого было организовано рандомизированное многоцентровое международное двойное слепое с плацебо группой клиническое исследование PLATO, сравнившее эффект тикагрелора и клопидогреля, относящееся к третьей фазе исследований [13, 17].

В исследовании PLATO были обследованы 18 624 больных острым коронарным синдромом. На фоне проводимой плановой терапии больные получали тикагрелор (180 мг нагрузочная доза и в последующем 90 мг/сут) или клопидогрел в дозе 300/75 мг/сут. Кроме того, все больные получали 75-100 мг/сут аспирина. Больных наблюдали до 12 мес. Примерно 1/5 больных досрочно прервала лечение по разным причинам. Регистрировали случаи смерти от кардиоваскулярных причин, смерть от других причин, инфаркт миокарда, тромбоз стента, инсульт, а также кровотечения — жизненно опасные: фатальные, интракраниальные, интраперикардальные с тампонадой, гиповолемическим шоком, со снижением гемоглобина на 5,0 г/дл — или потребовавшие гемотрансфузии, внутриглазные с потерей зрения. Другие случаи кровотечений, требовавшие медикаментозных вмешательств, отнесены к случаям малых кровотечений.

К концу года наблюдения первичные конечные точки возникали на тикагрелоре реже, чем в группе больных, получавших клопидогрел, соответственно, 9,4% против 11,2% (95% доверительный интервал [ДИ] 0,77-0,92; $p < 0,001$). Отдельно взятые первичные конечные точки за исключением инсульта в группе тикагрелора находились на более низких значениях, чем среди больных, принимавших клопидогрел: частота тромбоза стента 1,3% против 1,9% ($p = 0,009$); инфаркт мио-

карда 5,8% против 6,9% ($p = 0,005$); случаи смерти от кардиоваскулярных причин 4% против 5,1% ($p = 0,001$). Эффективность тикагрелора была ниже среди больных с пониженным весом, среди не принимавших гиполипидемическую терапию, среди участников исследования, включенных в анализ в клиниках Северной Америки. Тикагрелор не отличался значимо от клопидогреля по частоте кровотечений (11,6% против 11,2%; $p = 0,43$) согласно принятым в данном исследовании критериям, а также согласно критериям TIMI (7,9% против 7,7%). Достоверно чаще встречались фатальные интракраниальные кровотечения (0,1% против 0,01%; $p = 0,02$). В то же время, фатальные кровотечения другой локализации отмечались на тикагрелоре ($n = 9$) реже (0,1% против 0,3%) на клопидогреле ($n = 21$). Причины снижения общей смертности на фоне назначения тикагрелора не вполне ясны [18]. Возможно, такой эффект связан с уменьшением ишемии в сочетании с уменьшением кровотечений или даже с плеiotропными эффектами тикагрелора. Снижение общей смертности, достигнутое в данном исследовании, получено по отношению к группе больных, получавших клопидогрел, ранее также показавший благоприятное влияние на прогноз. Механизм, лежащий в основе этого явления, требует дальнейшего изучения. В то же время, снижающего влияния на частоту инсульта получить не удалось.

Одышка отмечена в группе тикагрелора у 13,8% против 7,8% на клопидогреле; 0,9% больных, получавших тикагрелор, прервали лечение из-за этого побочного эффекта. Желудочковые паузы отмечались чаще в начальный период лечения. В большинстве случаев они были бессимптомны и не вызывали синкопе, не требовали имплантации пейсмекера. Уровень мочевой кислоты через мес наблюдения после ИМ был на 10% выше исходного на тикагрелоре. Это увеличение было вдвое выше, чем на лечении клопидогрелем. К концу наблюдения эти различия сохранились, но они исчезли через мес после отмены препарата. Это может свидетельствовать о вовлечении тикагрелора в механизмы пуринового обмена. Отмена лекарства из-за развития побочных эффектов отмечена у 7,4% больных на тикагрелоре и 6,0% на клопидогреле ($p < 0,001$).

Таким образом, исследование PLATO показало снижение смертности больных острым инфарктом миокарда среди больных, получавших тикагрелор в сравнении с клопидогрелем на 15% при отсутствии существенных различий по частоте кровотечений. Эффект терапии наблюдался как в ближайшем периоде (до мес), так и в отдаленном (от мес до года).

Как показывают результаты исследования RESPOND [19], тикагрелор показал себя как эффективное средство подавления избыточной агрегации тромбоцитов у больных, не ответивших на прием клопидогреля, то

есть резистентных к нему. Авторам удалось достичь снижения показателей индекса агрегации в диапазоне свыше 10% у всех больных, а снижения исходных показателей агрегации более чем на 50% — у 13% исходно резистентных к клопидогрелу больных. Этот эффект был показан тремя методами исследования агрегации тромбоцитов: с помощью метода световой агрегатометрии, метода VerifyNow и VASP-фосфорилирования. Наличие резистентности к клопидогрелу никак не отражалось на ответе пациента на терапию тикагрелором.

Побочные эффекты тикагрелора встречались реже, чем у клопидогрела и прасугрела. Обнадеживает отсутствие прироста частоты раковых опухолей при лечении тикагрелором по результатам PLATO. Обратимость действия тикагрелора даёт явные преимущества при его использовании у кардиологических больных, нуждающихся в хирургическом лечении. Результаты исследования PLATO предполагают преимущества его применения из-за менее выраженной опасности кровотечений, меньшей частоты онкологических заболеваний (данное положение ещё требует подтверждения). Тикагрелор противопоказан больным с хронической обструктивной болезнью легких, больным с указаниями на инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе, больным с почечной недостаточностью, с гиперурикемией, с брадикардиями (в отсутствие пейсмекера), с синкопальными состояниями. Тикагрелор, по-видимому, сможет стать стандартом дезагрегантной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда, поскольку он превосходит клопидогрел по степени влияния на повышенную агрегацию тромбоцитов, примерно равен в отношении уменьшения ишемических событий и осложнений после имплантации стентов, снижает общую смертность. Относительными недостатками тикагрелора по сравнению с клопидогрелом следует считать более высокую цену препарата и необходимость двукратного приёма/сут. Клопидогрел может остаться препаратом для проведения длительной дезагрегантной терапии у больных с относительно невысоким риском осложнений [18].

Сравнение результатов исследований TRITON и PLATO явно склоняет в пользу применения с целью вторичной профилактики ИБС тикагрелора, поскольку были достигнуты снижение смертности, меньшая частота геморрагических осложнений, не было роста риска онкозаболеваний [20].

Антагонисты тромбоксан-простагландиновых рецепторов

Тромбоксан-простагландиновые рецепторы являются G-протеин-связанными структурами, которые способны активировать тромбоциты. В настоящее вре-

мя наиболее близким к клиническому применению является препарат терутробан (S18886, Triplion). В эксперименте установлено, что препарат достигает максимума эффекта по снижению агрегации через 1-2 ч, период полувыведения — от 6 до 10 ч [21]. Опубликованы данные о регрессии атеросклеротической бляшки под влиянием терутробана [22], об увеличении кровотока в магистральных артериях у больных ИБС [23], о ренопротективном действии терутробана при сахарном диабете 2 типа в эксперименте [24].

В работе французских исследователей [25] антиагрегантная активность терутробана оказалась эквивалентной влиянию комбинации аспирина и клопидогрела при исследовании *ex vivo* крови больных (n=48), перенесших ишемический инсульт или имеющих стеноз сонных артерий, превосходя дезагрегантную активность монотерапии аспирином. Терутробан блокировал действие агониста рецептора, что не наблюдалось в пробах больных, не получавших терутробан. Препарат вызывал подъём тромбомодулина и растворимого Р-селектина плазмы, не влиял на уровень фактора Виллебранда. Он хорошо переносился и демонстрировал значительное снижение активации эндотелия и тромбоцитов. В настоящее время проводится исследование PERFORM во вторичной профилактике ишемического инсульта, в котором сравнивается действие терутробана и аспирина. Исследование, охватывающее свыше 19 000 больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, будет завершено в 2011 г. [26].

Антагонисты тромбиновых рецепторов

Антагонисты тромбиновых рецепторов (TRA) представляют новый класс препаратов для лечения атеротромбоза. Помимо активации тромбоцитов через тромбоксанный и АДФ пути существует возможность активировать тромбоциты через «рецепторы, активируемые протеиназами (ПАР)». Тромбин — самый мощный физиологический активатор тромбоцитов. Тромбин является ключевым игроком системы гемостаза, генератором фибрина, конечного продукта каскада коагуляции. Ответ клетки на тромбин осуществляется через расположенные на поверхности тромбоцита и связанные с G-белками рецепторы ПАР или тромбиновые рецепторы. Существенную роль этот путь играет при воспалении, сопряженном со свертыванием, когда именно тромбин становится наиболее опасным активатором тромбообразования и в первую очередь быстрой активации тромбоцитов. В сосудистой стенке ПАР опосредуют сократительный, провоспалительный, пролиферативный и репаративный ответы [27]. Активация ПАР эндотелия сосудов ведет к индукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста и адгезивных белков — IL-6, IL-8,

TGF β , MCP-1, PDGF, ICAM-1 и P-селектина. Активация ПАР способствует формированию тромба и увеличению его массы, но не влияет на первичную реакцию тромбоцитов, то есть образование тромбоцитарного монослоя клеток, образуемого в самом начале санации повреждения эндотелия. Этот факт свидетельствует о необходимости осторожного подхода к регуляции уровня самого тромбина в крови, а с другой стороны, о важности подавления его действия на тромбоциты, так как именно они играют ключевую роль в образовании тромба [28].

Поэтому препараты, блокирующие действие тромбина на ПАР тромбоцитов и клеток сосудистой стенки, представляют огромный интерес для применения в качестве блокаторов агрегации тромбоцитов, активации клеток стенки сосуда и провоспалительных реакций для предотвращения тромботических осложнений при лечении коронарной болезни, в том числе после коронаропластики. У млекопитающих всего известно 4 типа ПАР. У человека опосредованная тромбином активация тромбоцитов происходит только через ПАР-1 и ПАР-4, поэтому поиск и отбор антагонистов направлены на разработку препаратов, способных ингибировать именно эти рецепторы [27,28]. Поскольку антагонисты тромбиновых рецепторов последнего поколения не затрагивают способность тромбина катализировать гидролиз фибриногена до фибрина, ожидается, что они в меньшей степени, чем антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К), будут вызывать геморрагические осложнения, борьба с которыми в последнее время привлекает все более пристальное внимание специалистов.

В настоящее время клинические испытания проходят 2 препарата из группы блокаторов тромбиновых рецепторов: SCH 530348 и E5555. SCH 530348 является высокоселективным пероральным антагонистом тромбиновых рецепторов, ингибирующим тромбин-опосредованную активацию тромбоцитов. Выводится препарат с желчью и через кишечник. В предварительных исследованиях препарат назначался в дозе 40 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 2,5 мг, что вызывало эффективное подавление агрегации на протяжении 28 дн [29]. У здоровых добровольцев после приема внутрь однократной дозы SCH 530348 отмечалось ингибирование тромбоцитов на 90% уже через 1 ч [30]. Препарат быстро всасывается и медленно выводится (период полувыведения колеблется от 126 до 269 ч). В настоящее время проводится исследование TRA-PCI, в котором большой группе больных ИБС (n=1031) выполняются коронарная ангиография и стентирование (n=573) на фоне назначения SCH 530348. В течение двух мес проводится активное лечение с последующим наблюдением такой же продолжительности [31].

В марте 2009 г. были опубликованы данные о переносимости и безопасности препарата SCH 530348 [32] при сравнении нагрузочных доз SCH 530348 10 мг (n=136), 20 мг (n=139), 40 мг (n=138) и плацебо (n=179). Увеличения частоты кровотечений во время приема отмечено не было: геморрагии отмечены у 2,8% больных на фоне препарата, и у 3,8% — на фоне обычной терапии.

Исследование продолжительности действия SCH 530348 показали, что эффект препарата прослеживается даже через 3 нед после прекращения лечения. При этом не наблюдалось удлинения частичного активированного тромбопластинового времени или протромбинового времени, что говорит об избирательном влиянии препарата на тромбоциты. Значительное удлинение времени выхода пациента из-под действия препарата требует дополнительного изучения. Это имеет значение для определения рекомендаций по тактике на случай необходимости острых хирургических вмешательств или при развитии спонтанного кровотечения. В многоцентровом международном исследовании TRACER изучаются переносимость и безопасность SCH 530348 на представительной группе больных (около 10 000 чел), которые получают препарат в нагрузочной дозе 40 мг с последующим приемом 2,5 мг препарата в течение не менее 1 г. Организовано также международное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование (TRA-2P-TIMI 50), в котором эффективность и безопасность препарата изучаются на группе 19,5 тыс больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт или страдающих периферическим атеросклерозом сосудов [31].

Препарат E5555 вызывает умеренное влияние на показатели агрегации тромбоцитов, оказывая воздействие на различные биомаркеры активности тромбоцитов, что предполагает перспективность использования его в комбинации и получения синергического эффекта [33]. Возможно, что применение препаратов данной группы позволит уменьшить резидуальные риски больного, которые сохраняются и после назначения двойной дезагрегантной терапии. Такое предположение основано на том, что они не вмешиваются в действие средств, действующих через основные рецепторы первичного гемостаза.

В настоящее время проводятся два исследования, объединённые одним названием LANCELOT, с включением около 600 больных ИБС для оценки эффективности и безопасности различных доз (50-100-200мг) препарата, оценки лабораторных эффектов дезагрегантной терапии и исследования активности эндovasкулярных воспалительных процессов [34].

Заключение

На сегодняшний день можно констатировать серьезный разрыв между практикой применения препаратов и лабораторным обеспечением оценки эффекта терапии. Имеется недооценка значимости лабораторного мониторинга эффекта дезагрегантов со стороны клиницистов. Такой разрыв представляется отнюдь не безобидным, поскольку случаи синдрома отмены дезагрегантов говорят о необходимости слежения за эффектом дезагрегантов для выявления больных с высоким риском осложнений. Выходящие

на рынок дезагреганты имеют существенные преимущества перед имеющимися сегодня в распоряжении врачей антиагрегантными препаратами, что обещает успехи в борьбе с атеротромбозом. Однако врачам необходимо быть подготовленными к возможным осложнениям при применении этих средств, которые реже отмечались у их предшественников в силу более низкой их активности. Новое поколение дезагрегантов предъявляет повышенные требования к индивидуальной оценке препарата.

Литература

- Leonardi S., Rao S.V., Harrington R.A. et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing Intravenous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y₁₂-receptor inhibitor, versus clopidogrel to evaluate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI). *Am Heart J* 2010; 160(1):65-72.
- Berger J.S., Roe M.T., Gibson C.M. et al. Safety and feasibility of adjuvant antiplatelet therapy with elinogrel, a direct-acting and reversible P2Y₁₂ ADP-receptor antagonist, before primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Early Rapid Reversal of platelet thrombosis with intravenous Elinogrel before PCI to optimize reperfusion in acute Myocardial Infarction (ERASE MI) pilot trial. *Am Heart J* 2009; 158(6): 998-1004.
- Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S. et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD 6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1038-1047.
- Gurbel P., Bliden 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; 120: 2577-2585.
- Kastrati A., Ndrepera G. Cangrelor — A Champion Lost in Translation? *N Engl J Med* 2009; 361(24): 2382-2384.
- Dovlatova N.L., Jakubovsky J.A., Sugidashi A., Heptinstall S. The reversible P2Y₁₂ antagonist cangrelor influences the ability of the active metabolites of clopidogrel and prasugrel to produce irreversible inhibition of platelet function. *J Thromb Haemost* 2008; 6(7): 1153-1159.
- Oestereich J.H. Elinogrel, a reversible P2Y₁₂ receptor antagonist for the treatment of acute coronary syndrome and prevention of secondary thrombotic events. *Curr Opin Invest Drugs* 2010; 11(3): 340-348.
- Bhatt D.L., Lincoff A.M., Gibson C.M. et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361(24): 2330-41.
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Antonino M.J. et al. The effect of elinogrel on high platelet reactivity during dual antiplatelet therapy and the relation to cyp 2c19*2 genotype: first experience in patients. *J Thromb Haemost* 2009; 8(1): 43-53.
- Butler K., Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(1): 65-77.
- Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S. et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1038-1047.
- Gurbel P., Bliden 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; 120: 2577-2585.
- Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al. for PLATO investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-293.
- Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A. et al. for the DISPERSE-2 Investigators. Safety, Tolerability, and Initial Efficacy of AZD6140, the first Reversible Oral Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist, Compared With Clopidogrel, in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Primary Results of the Disperse-2 Trial. *N Engl J Med* 2009; 50(19): 1844-1851.
- Storey R.F., Bliden K., Patel S.B. et al. The Effect of Ticagrelor on Cardiopulmonary Function in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2009; 120 Suppl: S1145.
- Serebruany V.L., Stebbins J., Atar D. Dyspnea after antiplatelet agents: the AZD6140 controversy. *Int J Clin Pract* 2007; 61(3): 529-533.
- Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. for the Plato Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045-1057.
- Stone G.W. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet* 2010; 375(9711): 263-266.
- Gurbel P.A., Bliden K., Butler K. et al. Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies: The RESPOND Study. *Circulation* 2010; 121: 1188-1199.
- Serebruany V.L. The TRITON versus PLATO trials: Differences beyond platelet inhibition. *Thromb Haemost* 2010; 103(2): 1-3.
- Gaussem P., Reny J.L., Thalamus C. et al. The specific thromboxan receptor antagonist S18886: pharmacokinetic pharmacodynamic studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1437-1445.
- Viles-Gonsales J.F., Fuster V., Corti R. et al. Atherosclerosis regression and ATP receptor inhibition: effect of S18886 on plaque size and composition — a magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J* 2005; 26(15): 1557-1561.
- Belhassen L., Pelle G., Dubois-Randé J.-L. et al. Improved endothelial function by thromboxan A₂ receptor antagonist S18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *JACC* 2003; 41: 1198-1204.
- Sebekova K., Eifert T., Klassen A. et al. Renal Effect of S18886 (Terutroban), a TP Receptor Antagonist, in an Experimental Model of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2007; 56(4): 968-974.
- Sollier B.D.C., Crassard I., Simoneau G. et al. Effect of the thromboxane prostaglandine receptor antagonist terutroban on arterial thrombogenesis after repeated administration in patients treated for the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28(5): 505-513.
- Henerici M.G. Rationale and Design of the Prevention and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (PERFORM) Study. *Cerebrovasc Disease* 2009; Suppl 3: 28-32.
- Strukova S.M. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation — dependent thrombosis. *Front Biosci* 2006; 11: 59-80.
- Coughlin S.R. Protease activated receptors in haemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1800-1814.
- Chintala M., Shimizu K., Ogawa M. et al. Basic and translational research on protease-activated receptors: antagonism of the protease-activated receptor 1 for thrombin, a novel approach to antiplatelet therapy for atherothrombotic disease. *J Pharmacol Sci* 2008; 108(4): 433-438.
- Kosoglou T., Reyderman L., Robert R. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of novel protease-activated receptor (PAR-1) antagonist SCH530348. *Circulation* 2005; 112 (Suppl): I-32.
- Becker R.C., Moliterno D.J., Jennings L.K. et al. for the TRA-PCI Investigators. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary interventions: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009; 373(9667): 919-928.
- Siller-Matula J.M., Krumpalhuber J., Jilka B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br J Pharmacol* 2010; 159(3): 502-517.
- Serebruany V.L., Kogushi M., Dastros-Pitei D. et al. The in-vitro effects of E5555, a protease-activated receptor (PAR)-1 antagonist, on platelet biomarkers in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2009; 102(1): 111-119.
- Angiolillo D.J., Capodano D., Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and thrombosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 17-28.

Поступила 14.02.2011
Принята в печать 16.10.2011