

50. Lopatin YM et al. ESC Congress. Munich 27 Aug 2012. Abstract 2052
51. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 163 (3): 320–5.
52. Steg PG, Grollier G, Gailly P et al. (on behalf of the LIST Study Group). A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 263–73.
53. Bonello L, Sbragia P, Amabile N et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93 (6): 703–7.
54. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I et al. Cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33: 486–91.
55. Гордеев ИГ., Люсов ВА., Ильина ЕЕ. и др. Нарушения сократимости миокарда левого желудочка у больных после коронарного шунтирования и методы ее коррекции. *Кардиология*. 2007; 2: 22–4.
56. Lin X, Ma A, Zhang W et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci* 2013; 29 (2): 545–8.
57. Chen J, Zhou S, Jin J. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174 (3): 634–9.
58. Лопатин Ю.М., Дронова Е.Н. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2011; 10 (1): 67–72.
59. Labrou A, Giannoglou G, Ziotas D et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 143–50.
60. Tinerir B, Colak O, Alatas O et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173–6.
61. Onbasili AO, Yenicerigli Y, Agaoglu P et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93: 696–702.
62. Shebata M. Impact of Trimetazidine on Incidence of Myocardial Injury and Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients With Renal Dysfunction Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2014; pii: S0002-9149 (14).
63. Zhang R, Wei J, Yin H, Zhu Y. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2014; 26 (4): 219–22.
64. Давыдов С.И., Титова В.В., Гордеева М.А. и др. Роль триметазидина МВ в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 6: 54–61.
65. Аронов Д.М. Значение триметазидина при реабилитации кардиологических больных. *Cons. Med.* 2008; 5: 105–9.
66. Ромащенко О.В., Ключкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 4: 83–7.
67. Шаленкова М.А. Влияние добавления триметазидина на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни больных стабильной стенокардией при лечении на амбулаторном этапе. *Терапевт. арх*. 2012; 4: 38–41.
68. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Триметазидин в миокардиальной цитопroteкции: оригинал или генерики? *Cons. Med.* 2011; 10: 67–70.

Аденозиновые механизмы положительных и нежелательных эффектов тикагрелора

О.Л.Барбараш, Е.В.Тавлуева

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), в связи с чем назначение двойной анти-тромбоцитарной терапии в настоящее время признано обязательным у больных с ОКС как при использовании чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), так и при консервативной тактике ведения. Активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием разных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A_2 и аденозиндифосфат. Используемый до последнего времени тиаенопиридиновый антиагрегант клопидогрел обладает широкой вариабельностью антитромботического эффекта у разных пациентов, что может быть обусловлено рядом его фармакокинетических свойств. Данный факт явился основанием активного поиска и изучения новых препаратов этого ряда [1].

Тикагрелор – новый нетиаенопиридиновый пероральный обратимо связывающийся антагонист $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов прямого действия. Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического эффекта и обеспечивает более стойкое и выраженное ингибирование активации тромбоцитов в сравнении с клопидогрелом. В то же время благодаря обратимости действия восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее, чем при отмене клопидогрела [30–31]. Результаты исследования PLATO (Platelet Inhibition And patient Outcomes), сравнивающего эффективность, безопас-

ность применения тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, стали основанием для включения тикагрелора в качестве препарата 1-й линии в современные рекомендации. Результаты исследования PLATO продемонстрировали выраженные преимущества тикагрелора перед клопидогрелом у пациентов с ОКС – уменьшение смертности от сердечно-сосудистых причин (21%) и числа случаев инфаркта миокарда (16%) без увеличения крупных кровотечений [2]. Однако результаты PLATO не только доказали ряд преимуществ тикагрелора над клопидогрелом, но и поставили новые вопросы.

В частности, одной из наиболее обсуждаемых «задач» явился факт снижения на фоне применения тикагрелора показателей общей смертности. Достоверное снижение общей смертности зарегистрировано в подгруппах пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST, подвергнутых как консервативному, так и инвазивному лечению. Наиболее выраженный эффект снижения данного показателя проявился у пациентов, которым в ходе исследования было проведено коронарное шунтирование. Трудно объяснить этот эффект тикагрелора исключительно его антиагрегантным действием.

Кроме того, результаты исследования PLATO позволили выделить ряд негеморрагических побочных эффектов тикагрелора. Так, было показано, что в группе тикагрелора чаще, чем в группе клопидогрела, регистрировалась одышка: в 13,8% против 7,8% случаев,

$p < 0,001$ [3]. Появление одышки, как правило, носило преходящий характер и не было связано с ухудшением функций сердечно-сосудистой системы и легких. При мониторинговании электрокардиограммы у больных, принимавших тикагрелор, в 1-ю неделю достоверно чаще отмечались паузы, чем у лечившихся клопидогрелом. Паузы, как правило, наблюдались у лиц, уже имевших нарушения проводящей системы сердца. К 30-му дню лечения количество пауз значительно уменьшилось в обеих группах, и разница нивелировалась [3]. Еще одной находкой исследования явился факт повышения на фоне терапии антиагрегантами уровня мочевой кислоты (увеличение на 0,6 мг/дл в группе тикагрелора по сравнению с увеличением на 0,2 мг/дл в группе клопидогрела) и креатинина (у 7,4% больных регистрировалось более чем 50% увеличение уровня креатинина в группе тикагрелора по сравнению с 5,9% – у больных в группе клопидогрела) [4].

Предполагается, что одним из возможных механизмов действия тикагрелора может быть ингибирование обратного захвата аденозина эритроцитами, возникающее на фоне использования данного препарата [5].

Биологические эффекты аденозина

Аденозин реализует свои биологические эффекты посредством взаимодействия с четырьмя типами рецепторов G-белка. $A_{2A}R$ – главный рецептор аденозина, ответственный за вазодилатацию, в том числе коронарных артерий. Данный эффект аденозина реализуется как с участием оксида азота, так и без него [6]. Через $A_{2A}R$ - и $A_{2B}R$ -рецепторы аденозин индуцирует миграцию эндотелиальных прогениторных клеток, регулируя тем самым процессы апоптоза и регенерации [7]. Доказано, что аденозин при взаимодействии с $A_{2A}R$ - и $A_{2B}R$ -рецепторами реализует свой мощный ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов [8].

Обсуждаются модулирующие эффекты аденозина и на процесс воспаления. Так, низкие концентрации аденозина, активируя рецепторы A_1R и A_3R , способствуют хемотаксису нейтрофилов и фагоцитозу, а высокие концентрации – через $A_{2B}R$ -рецепторы, наоборот, угнетают скопление нейтрофилов, продукцию активных форм кислорода и медиаторов воспаления [9], тем самым оказывая противовоспалительное действие. Известно, что генетический дефицит $A_{2B}R$ -рецепторов повышает смертность лабораторных животных от сепсиса и снижает уровень воспаления [10]. Таким образом, низкие дозы аденозина потенцируют воспаление, а высокие концентрации эндогенного аденозина обладают противовоспалительным эффектом.

В миокарде аденозин активирует A_1R -рецепторы и реализует отрицательный хронотропный эффект, снижая автоматизм синусового узла, что проявляется брадикардиями; отрицательный дромотропный эффект аденозина ассоциирован с нарушением атриовентрикулярной проводимости [11]. Известны и купирующие эффекты аденозина при развитии суправентрикулярных аритмий, эти свойства аденозина с успехом используются в клинической практике [12].

Важным положительным эффектом аденозина является его способность снижать повреждающее действие коронарной реперфузии. Данный факт был подтвержден как в экспериментальных [13], так и в клинических исследованиях [14]. В 7 рандомизированных исследованиях показано, что интракоронарное введение аденозина снижало степень элевации сегмента ST после проведения ЧКВ [15]. Кроме того, доказано, что интракоронарное введение высоких доз аденозина способствует уменьшению размера некроза после проведения первичной ЧКВ у пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST.

Эффекты аденозина и аденозиндифосфата на почки сводятся к тому, что они являются медиаторами ка-

нальцево- клубочковой обратной связи через вазоконстрикцию приносящих артериол [16]. Известно, что аденозин через рецепторы A_1R и $A_{2A}R$ стимулирует легочные C-волокна вагуса, влияющие на ощущение одышки [17].

Тикагрелор повышает эффекты экзогенного аденозина

В экспериментах на собаках после введения аденозина тикагрелор дозозависимо повышает кровоток в коронарных артериях. У здоровых добровольцев использование 180 мг тикагрелора значительно увеличило скорость коронарного кровотока на фоне введения аденозина [18]. Выявлена значительная корреляция скорости коронарного кровотока с концентрацией тикагрелора в плазме крови [19]. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, подвергнутых первичной ЧКВ, тикагрелор (90 мг 2 раза в день), но не празугрель (10 мг) значительно повышал скорость коронарного кровотока при инфузии аденозина [20].

Доказано, что тикагрелор повышает ингибирующее действие экзогенного аденозина на агрегацию тромбоцитов. Так, *in vivo* тикагрелор потенцировал ингибирующее действие аденозина на агрегацию тромбоцитов в цельной крови здоровых добровольцев и одного больного с врожденным дефицитом $P2Y_{12}$ -рецепторов [21].

Тикагрелор (180 мг) значительно повышает ощущение одышки после введения аденозина здоровым добровольцам [18]. Это ощущение снимается внутривенным введением теофиллина.

Влияние тикагрелора на уровень аденозина в плазме крови и его биологические эффекты

Уровень аденозина в плазме крови повышается после клеточного повреждения на фоне ишемии/реперфузии и воспаления [13]. Из-за быстрого захвата клетками и метаболизма внесклеточный аденозин имеет период полужизни всего несколько секунд [22]. Одним из путей накопления аденозина во внесклеточном пространстве является угнетение его транспорта внутрь клетки. Доказано, что тикагрелор снижает захват аденозина клетками, угнетая его внутриклеточный транспортер – ENT1. В экспериментах на животных тикагрелор повышает биологические эффекты аденозина. У собак после локальной ишемии при окклюзии коронарной артерии тикагрелор дозозависимо повышал локальный кровоток [23]. На модели острой ишемии миокарда тикагрелор, вводимый за 5 мин перед реперфузией тромболитиком, на 60% снижал зону инфаркта миокарда. В этих же условиях клопидогрел оказался неэффективен, т.е. кардиопротективное действие тикагрелора не было опосредовано $P2Y_{12}$ -рецепторами [24].

Еще одним подтверждением данного феномена являются результаты недавно проведенного исследования [25], показавшего, что при ОКС концентрация аденозина в плазме крови значительно выше через 6 ч после приема 180 мг тикагрелора по сравнению с эффектами 600 мг клопидогрела. Сыворотка больных, леченных тикагрелором, но не клопидогрелом, угнетает *in vitro* захват экзогенного аденозина эритроцитами. Описанные факты раскрывают механизм действия тикагрелора *in vivo*: угнетается захват клетками аденозина, тем самым продлевается период его полужизни и повышается концентрация.

Однако вряд ли повышение уровня эндогенного аденозина может быть главной и единственной причиной появления и усиления одышки. Объяснить данное явление только с позиции ингибирования аденозина сегодня не представляется возможным. Так, дипиридамо́л, намного более сильный ингибитор аде-

нозина, чем тикагрелор, обычно не вызывает одышку и нарушения проводимости. Кроме того, антагонисты P2Y₁₂-рецепторов, которые не влияют на транспортер аденозина (ENT1), также способны увеличивать ощущение одышки [19]. Это особенно очевидно для кангрелора и элиногрела, которые, как и тикагрелор, являются нетиенопиридиновыми, обратимо связывающимися с P2Y₁₂-рецепторами. Подвергаются сомнению и аденозинопосредованные эффекты тикагрелора в отношении увеличения количества желудочковых пауз, в частности, синоатриального происхождения [28].

Таким образом, тикагрелор, антагонист P2Y₁₂-рецепторов, способен угнетать клеточный захват аденозина. Этот эффект препарата достаточен для повышения в крови концентрации аденозина. До сих пор неясно, в какой степени аденозиновые эффекты обеспечивают клинические преимущества тикагрелора. Снижение необратимого повреждения миокарда при ишемии/реперфузии у животных на фоне применения тикагрелора, снижение показателя общей смертности у пациентов с ОКС, развитие на фоне их применения некоторых побочных эффектов позволяют сделать предположение о наличии у тикагрелора дополнительных эффектов, не опосредованных блокадой тромбоцитарных рецепторов к аденозиндифосфату. Однако плетотропные эффекты тикагрелора не ограничиваются «аденозиновыми механизмами». Одним из обсуждаемых эффектов тикагрелора является его взаимодействие со статинами. По результатам исследования PLATO преимущество тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было особенно выражено у пациентов, принимавших статины. Тикагрелор способен усиливать действие некоторых статинов, метаболизирующихся через систему CYP3A4. Соответственно, концентрация и эффекты этих статинов у пациентов, принимающих тикагрелор, выше, чем у пациентов, принимающих клопидогрел [29].

Представленные факты позволяют сделать предположение о наличии у тикагрелора не только свойств классического антиагреганта, но и дополнительных эффектов, обеспечивающих реализацию как положительных – кардиопротективных, так и ряд побочных эффектов. In vitro и в доклинических исследованиях тикагрелора были продемонстрированы свойства, связанные с аденозином, что может повлечь за собой дальнейшее изучение более широкого спектра эффектов тикагрелора. Вместе с тем корреляция данных свойств с клиническим эффектом или преимуществом доказана не была.

Литература

1. Vlachojannis GJ, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 236–5.
2. DiNicolantonio JJ, 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.
3. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Amer Coll Cardiol* 2013; 61: 723–7.
4. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function. Results from the PLATO. *Circulation* 2010; 122: 1056–67.
5. Cattaneo M, Faioni EM. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost* 2012; 108 (6): 1031–6.
6. Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B, Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 193: 161–88.
7. Fernandez P, Jara C, Aguilera V et al. Adenosine A2A and A3 receptors are involved in the human endothelial progenitor cells migration. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59: 397–404.
8. Johnston-Cox HA, Yang D, Ravid K. Physiological implications of adenosine receptor-mediated platelet aggregation. *J Cell Physiol* 2011; 226: 46–51.

9. Barletta KE, Ley K, Mebrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 856–64.
10. Csoka B, Németh ZH, Rosenberger P et al. A2B adenosine receptors protect against sepsis-induced mortality by dampening excessive inflammation. *J Immunol* 2010; 185: 542–50.
11. Belardinelli L, Shryock JC, Song Y et al. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J* 1995; 9: 359–65.
12. Rankin AC, Brooks R, Ruskin JN, McGovern BA. Adenosine and the treatment of supraventricular tachycardia. *Am J Med* 1992; 92: 655–64.
13. Headrick JP, Lasley RD. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 193: 189–214.
14. Hausenloy DJ, Botker HE, Condorelli G et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2013; 98: 7–27.
15. Singh M, Shab T, Khosla K et al. Safety and efficacy of intracoronary adenosine administration in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2012; 6: 101–14.
16. Seideman P, Sollevi A, Fredholm BB. Additive renal effects of indomethacin and dipyridamole in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 323–30.
17. Strauer BE, Heidland UE, Heintzen MP, Schwartzkopff B. Pharmacologic myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty by intracoronary application of dipyridamole: impact on hemodynamic function and left ventricular performance. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1119–26.
18. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 723–7.
19. Armstrong A, Summers C, Ewart L et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19: 209–19.
20. Alexopoulos D, Moulas A, Koutsogiannis N et al. Differential effect of ticagrelor versus prasugrel on coronary blood flow velocity in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an exploratory study. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 277–83.
21. Nylander S, Femia EA, Scavone M et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y₁₂ antagonism. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1867–76.
22. Moser GH, Schrader J, Deussen A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. *Am J Physiol* 1989; 256: C799–C806.
23. Van Giezen JJ, Sidaway J, Glaves P et al. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17: 164–72.
24. Wang K, Zhou X, Huang Y et al. Adjunctive treatment with ticagrelor, but not clopidogrel, added to tPA enables sustained coronary artery recanalisation with recovery of myocardium perfusion in a canine coronary thrombosis model. *Thromb Haemost* 2010; 104: 609–17.
25. Bonello L, Laine M, Kipson N et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 872–7.
26. Torngren K, Ohman J, Salmi H. Ticagrelor improves peripheral arterial function in patients with a previous acute coronary syndrome. *Cardiology* 2013; 124: 252–8.
27. Storey RF, James SK, Siegbahn A et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets*; 2013 Oct 15.
28. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H et al for the PLATO Investigators. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1908–16.
29. DiNicolantonio JJ, Serebruany VL. Exploring the ticagrelor-statin interplay in the PLATO trial. *Cardiology* 2013; 124: 105–7.
30. Gurbel PA, Bliden KP, 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: 2577–85.
31. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: Combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J* 2011; 162: 160–5.