

# Эффекты замены двойной антитромбоцитарной терапии у больных с инфарктом миокарда

Е.В.Тавлуева<sup>✉1,2</sup>, А.В.Алексеев<sup>2</sup>, О.В.Груздева<sup>1</sup>, О.Л.Барбараш<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;

<sup>2</sup>ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

✉tavlev1@mail.ru

**Цель исследования** – изучение связи между уровнем агрегации тромбоцитов и провоспалительных цитокинов у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на фоне приема клопидогрела и при замене клопидогрела на тикагрелор.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 80 пациентов с ИМпST. На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу аспирина (250 мг) и клопидогрела (600 мг). Через 24 ч пациенты 1-й группы продолжали получать клопидогрел 75 мг/сут. Пациенты 2-й группы переводились с клопидогрела на тикагрелор без нагрузочной дозы и получали поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки. Оценивалась агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) 1,25 и 2,5 мкг/мл, концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) до замены препарата и на 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор.

**Результаты.** На 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор агрегация тромбоцитов в группе тикагрелора была достоверно ниже по сравнению с агрегацией тромбоцитов в группе клопидогрела (клопидогрел: 45,61 [32,7; 56]%, тикагрелор: 30,3 [13,3; 41,6]%,  $p=0,00$ ). Уровень СРБ на 7-е сутки после замены препаратов в группе клопидогрела был достоверно выше по сравнению с группой тикагрелора: 25,3 (4,6; 46,4) мг/л и 17,5 (4,6; 20,9) мг/л, соответственно ( $p=0,04$ ). Концентрация ИЛ-6 на 7-е сутки после замены препаратов в группе клопидогрела также была достоверно выше по сравнению с группой тикагрелора: 7,03 (2,7; 11,3) пг/мл и 2,8 (1,8; 4,2) пг/мл соответственно ( $p=0,01$ ).

**Заключение.** На 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор у больных с ИМпST уровень СРБ и ИЛ-6 оказался достоверно выше в группе пациентов с более выраженной агрегацией тромбоцитов.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, замена клопидогрела на тикагрелор, интерлейкин-6, С-реактивный белок.

**Для цитирования:** Тавлуева Е.В., Алексеев А.В., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Эффекты замены двойной антитромбоцитарной терапии у больных с инфарктом миокарда. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 47–52.

## Original Article

### Effects of switching of dual antiplatelet therapy in STEMI patients

E.V.Tavlyeva<sup>✉1,2</sup>, A.V.Alekseenko<sup>2</sup>, O.V.Gruzdeva<sup>1</sup>, O.L.Barbarash<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy bul'var, d. 6;

<sup>2</sup>Kemerovo Cardiology Centre. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy bul'var, d. 6

✉tavlev1@mail.ru

#### Abstract

**Purpose.** To assess of the relationship between the level of the platelet aggregation and of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in STEMI patients receiving clopidogrel or switching therapies to ticagrelor.

**Methods.** The study enrolled 80 patients with STEMI. At the ambulance all patients received a loading dose of aspirin (250 mg) and clopidogrel (600 mg). After 24 hours patients were received with maintenance dose of aspirin (100 mg) and of clopidogrel 75 mg/ticagrelor 90 mg twice a day. ADP-induced platelet aggregation (1.25 and 2.5 mgr/ml), levels of IL-6 and CRP in blood plasma were assessed before switching therapies to ticagrelor and on the 7th day after switching therapies to ticagrelor.

**Results.** On the 7th day after switching therapies to ticagrelor, platelet aggregation was significantly lower in patients on ticagrelor than in patients on clopidogrel (C: 45.61 [32.7; 56]%, T: 30.3 [13.3; 41.6]%,  $p=0.001$ ). The level of CRP on the 7th day in the clopidogrel group was significantly higher than the level of CRP on the 7th day in the ticagrelor group: 25.3 (4.6; 46.4) ml/l and 17.5 (4.6; 20.9) mg/l, respectively ( $p=0.04$ ). The level of IL-6 on the 7th day in the clopidogrel group was significantly higher than the level of IL-6 on the 7th day in the ticagrelor group: 7.03 (2.7; 11.3) pg/ml, and 2.8 (1.8; 4.2) pg/ml, respectively ( $p=0.01$ ).

**Conclusion.** On the 7th day after switching therapies to ticagrelor in STEMI patients levels of inflammatory markers (IL-6, CRP) were significantly higher in the group where ADP-induced platelet aggregation was higher.

**Key words:** STEMI, switching therapies to ticagrelor, interleukin-6, C-reactive protein.

**For citation:** Tavlyeva E.V., Alekseenko A.V., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Effects of switching of dual antiplatelet therapy in STEMI patients. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 47–52.

#### Введение

Лидирующей причиной смертности населения во всем мире по-прежнему является сердечно-сосудистая патология, несмотря на высокий уровень развития кардиологии за последние десятилетия. Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), в связи с чем назначение двойной антитромбоцитарной терапии в настоящее время признано обязательным у больных с ОКС как при использовании чрескоронарного коронарного вмешательства, так и при консервативной тактике ведения [1, 2].

Новым антиагрегантным препаратом является тикагрелор – обратимый антагонист P2Y<sub>12</sub>-рецепторов прямого действия. Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. И восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее по сравнению с клопидогрелом [3]. Наличие более привлекательных фармакологических свойств тикагрелора по сравнению с клопидогрелом послужили основными причинами организации крупномасштабного

Признаки	Группа клопидогрела (n=31)	Группа тикагрелора (n=49)	p
Возраст, лет (Ме: 25; 75)	54,3 (50,1; 62,4)	56,1 (48,6; 64,1)	0,65
Женщины, n (%)	9 (29)	7 (14)	0,09
СД 2, n (%)	1 (3,2)	6 (12,2)	0,16
Тропонин Т, нг/мл	0,71 (0; 1,3)	0,42 (0; 0,65)	0,09
ИМТ (Ме: 25; 75)	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
Застойная СН в анамнезе, n (%)	12 (38,7)	15 (30,6)	0,45
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	0	–
Уровень гемоглобина, г/л (Ме: 25; 75)	139,6 (127; 151,5)	143,1 (136; 154)	0,38
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Ме: 25; 75)	58 (49,9; 67,6)	61,4 (48,1; 74,5)	0,1
Ранее выполненное ЧКВ, n (%)	2 (6,5)	4 (8,2)	0,57
Ранее выполненное КШ, n (%)	0	0	–
Ранее выявленные стенозы периферических артерий >50%, n (%)	0	0	–
Наличие ХОБЛ, n (%)	4 (12,9)	2 (4,1)	0,15
Язвенная болезнь, n (%)	9 (29)	7 (14)	0,09
Тропонин Т, нг/мл (Ме: 25; 75)	0,71 (0; 1,3)	0,42 (0; 0,65)	0,09
Уровень глюкозы при госпитализации, ммоль/л, (Ме: 25; 75)	7,14 (6,1; 8,1)	6,47 (5,2; 7,5)	0,56
Локализация ИМ:			
передний	10 (32,3)	20 (40,8)	0,27
задний	19 (61,3)	26 (53)	0,31
циркулярный, n (%)	2 (6,5)	3 (6,2)	0,64
ФВ ЛЖ при госпитализации, (Ме: 25; 75), %	48,18 (41; 57)	52,78 (46; 62)	0,11
Острая сердечная недостаточность, Killip II, n (%)	5 (16,1)	1 (2)	0,058
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	13 (41,9)	11 (22,4)	0,055
Формирование острой аневризмы ЛЖ (по данным ЭхоКГ), n (%)	2 (6,4)	1 (2)	0,33

Примечание. СД 2 – сахарный диабет типа 2, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ – эхокардиография.

Признаки	Группа клопидогрела (n=31)	Группа тикагрелора (n=49)	p
β-АБ, n (%)	31 (100)	49 (100)	1,0
ИАПФ, n (%)	27 (87)	48 (97,9)	0,07
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n (%)	1 (3,2)	1 (2)	0,62
Статины, n (%)	31 (100)	49 (100)	1,0
Нитраты, n (%)	2 (6,5)	5 (10,2)	0,44
Диуретики, n (%)	8 (25,8)	–	–
Антагонисты альдостероновых рецепторов, n (%)	3 (9,7)	10 (20,4)	0,17
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	6 (19,3)	29 (59,2)	0,000*
Антиаритмические препараты, n (%)	4 (12,9)	3 (6,1)	0,25

Примечание: ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

исследования PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в котором сравнивались эффективность и безопасность применения тикагрелора и клопидогрела у больных с ОКС [4].

Существуют доказательства того, что тромбоциты, как тучные клетки или нейтрофилы, служат источником ряда веществ, которые могут опосредовать или регулировать воспалительные реакции. Более того, в местах воспаления обнаруживаются вещества, активирующие тромбоциты. Например, у кроликов тромбоциты не только способствуют некоторым острым воспалительным реакциям, но и принимают участие в реакциях замедленного типа, таких как реакция Артюса и сывороточная болезнь. Клеточно-опосредованные иммунные реакции (например, реакция «трансплантат против хозяина») также осуществляются с участием тромбоцитов. Тромбоцитарные тромбы являются

характерным признаком в зоне отторжения трансплантата [5].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает роль воспаления в патогенезе атеросклероза. В плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего, ишемической болезнью сердца (ИБС), по сравнению со здоровыми лицами выявлено повышение неспецифических маркеров воспаления – интерлейкинов (ИЛ) 1, 4, 6, -10, фактора некроза опухоли α, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ). Показано, что повышение уровня СРБ может быть маркером неблагоприятного прогноза не только у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), но и у пациентов с хроническими формами заболевания, а также у практически здоровых лиц [6].

В связи с этим целью настоящего исследования являлось изучение связи между уровнем агрегации тромбоцитов и

Индуктор	Показатели агрегации тромбоцитов, max %
АДФ 1,25 мкг/мл	20–40
АДФ 2,5 мкг/мл	40–60

Примечание. Max % – максимальное светопропускание, выраженное в процентах.

Время исследования агрегации	Показатели агрегации тромбоцитов, max %		p
	Группа клопидогрела	Группа тикагрелора	
<i>АДФ-индуцированная 1,25 мкг/мл агрегация</i>			
До замены препаратов	41,2 (21,7; 70,9)	40,6 (17,2; 62,5)	0,86
На 7-е сутки после замены препаратов	34,8 (23; 47,9)	20,45 (11,8; 28,4)	0,00*
<i>АДФ-индуцированная 2,5 мкг/мл агрегация</i>			
До замены препаратов	50,53 (41,2; 59,1)	39,35 (28,9; 46,8)	0,19
На 7-е сутки после замены препаратов	45,61 (32,7; 56)	30,3 (13,3; 41,6)	0,00*

\*p<0,05.

Время исследования агрегации	Группа клопидогрела		Группа тикагрелора		p
	СРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	
	1	2	3	4	
До замены препаратов	12,9 (2,9; 20,7)	3,7 (3,35; 8,83)	12,8 (4,1; 18,8)	3,2 (2,1; 5,5)	<sup>1-3</sup> 0,82 <sup>2-4</sup> 0,27
На 7-е сутки после замены препаратов	25,3 (4,6; 46,4)	7,03 (2,7; 11,3)	17,5 (4,6; 20,9)	2,8 (1,8; 4,2)	<sup>1-3</sup> 0,04 <sup>2-4</sup> 0,01
p	0,01	0,09	0,11	0,51	

уровнем провоспалительных маркеров (ИЛ-6 и СРБ) у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на фоне приема клопидогрела и при замене клопидогрела на тикагрелор.

## Материалы и методы

В исследование включены 80 пациентов с ИМпST, госпитализированных в ГБУЗ «КОККД им. акад. Л.С.Барбараша». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Рандомизация проводилась методом случайной выборки.

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

Критерии исключения: сопутствующие отягощающие состояния (онкологические заболевания, наличие терминальной почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических заболеваний, психические заболевания), имеющиеся в наличии кровотечения, тромбоцитопатии, анемии средней и тяжелой степени; ИМ, развившийся во время плановой реваскуляризации – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ); планируемое в течение года КШ; проведенная на догоспитальном этапе тромболитическая терапия; тяжесть острой сердечной недостаточности (СН) 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 ацетилсалициловой кислоты (250 мг) и клопидогрела (600 мг). При госпитализации пациентам выполнялась экстренная коронароангиография и стентирование голометаллическим стентом инфаркт-зависимой ар-

терии. Через 12–24 ч госпитализации больные распределялись на две группы методом случайной выборки. Пациенты 1-й группы получали поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг в сутки (n=39). Пациенты 2-й группы получали поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки (n=41). Перевод с клопидогрела на тикагрелор осуществлялся без нагрузочной дозы. Все больные получали поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки. Основные клинико-анамнестические характеристики обследованных пациентов с ИМпST представлены в табл. 1.

Кроме двойной антитромбоцитарной терапии все пациенты принимали терапию, представленную в табл. 2. Как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора большинство пациентов получали β-адреноблокаторы (β-АБ), статины и др. Достоверных различий по частоте приема сопутствующих препаратов в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было.

Для исследования агрегации тромбоцитов использовались тест-системы Helena Laboratories (Великобритания). Оценивалась агрегация тромбоцитов в обогащенной тромбоцитами плазме с индукторами аденозиндифосфата (АДФ) 1,25 и 2,5 мкг/мл до замены препарата и на 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сутки госпитализации). Тромбоциты живут максимум 10–12 дней, средняя продолжительность жизни тромбоцита составляет 7 сут, т.е. только через 7 сут происходит полное обновление тромбоцитов, заблокированных клопидогрелом [7], в связи с этим и был выбран указанный срок определения концентрации цитокинов. Нормальные показатели для агрегации тромбоцитов определяли на выборке условно здоровых добровольцев (табл. 3).

Концентрацию ИЛ-6 и СРБ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы Biomerica (США) перед сменой антитромбоцитарных препаратов и на 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сутки госпитализации). Использова-

лись 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.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией. Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ Statistica 6.0. Для принятия решения о виде распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни или метода Колмогорова–Смирнова. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом для двух независимых групп критерия  $\chi^2$  Пирсона. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q25; Q75). Уровень статистической значимости показателей был определен как  $p < 0,05$ .

## Результаты

В настоящей работе при исследовании агрегации тромбоцитов до замены клопидогрела на тикагрелор (1-е сутки ИМ) значимых различий гипоагрегационного эффекта в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было. На 7-е сутки после замены препаратов АДФ-индуцированная (1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл) агрегация тромбоцитов (ИАТ) в группе тикагрелора была достоверно ниже по сравнению с соответствующим показателем в группе клопидогрела (табл. 4).

При исследовании уровня провоспалительных маркеров (СРБ и ИЛ-6) у пациентов с ИМпСТ до замены антитромбоцитарных препаратов значимых различий в группах выявлено не было (табл. 5).

На 7-е сутки после замены препаратов у пациентов с ИМпСТ уровень СРБ как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора повысился. Однако увеличение уровня СРБ в группе клопидогрела было достоверным ( $p=0,01$ ), в то время как увеличение СРБ в группе тикагрелора было незначимым ( $p=0,11$ ). Уровень СРБ на 7-е сутки после замены препаратов в группе клопидогрела был достоверно выше по сравнению с группой тикагрелора ( $p=0,04$ ).

На 7-е сутки после замены препаратов у больных с ИМпСТ уровень ИЛ-6 в группе тикагрелора остался в пределах нормативных значений. В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 увеличился в 2 раза от исходного, однако разница не достигла достоверных значений ( $p=0,09$ ). Кроме того, в группе клопидогрела на 7-е сутки после замены препаратов уровень ИЛ-6 достоверно был выше по сравнению с группой тикагрелора ( $p=0,01$ ).

## Обсуждение

В настоящем исследовании ИАТ на 7-е сутки после замены препаратов (8-е сутки течения ИМпСТ) достоверно ниже в группе пациентов, которые были переведены на тикагрелор, по сравнению с пациентами, которые продолжали принимать клопидогрел.

Аналогичные данные получены в исследовании RESPOND, где изучался антитромбоцитарный эффект тикагрелора у пациентов, связанный со сменой антиагрегантной терапии [8]. Пациенты со стабильной ИБС распределялись в когорты: не отвечающих и отвечающих на прием клопидогрела. Было показано, что в когорте пациентов, нечувствительных к клопидогрелу, ингибирование ИАТ было более высоким во всех временных точках в группе тикагрелора и было максимальным в течение 1–2 ч после приема нагрузочной дозы препарата ( $p < 0,05$ ). У пациентов со стабильной ИБС, ответивших на терапию клопидогрелом, смена терапии с клопидогрела на тикагрелор сопровождалась абсолютным снижением ИАТ на 26,4%. Повышение ингибирования ИАТ развилось после приема 1-й дозы тикагрелора после отмены клопидогрела.

В проспективном рандомизированном трехцентровом исследовании D.Alexopoulos и соавт. изучали степень ингибирования функции тромбоцитов у больных с ИМпСТ [9]. Пациенты ( $n=74$ ) были рандомизированы в группы нагрузочной дозы тикагрелора (180 мг однократно) и нагрузочной дозы клопидогрела (600 мг однократно с последующим приемом через 2 ч тикагрелора в дозе 180 мг). В последующем в обеих группах через  $12 \pm 6$  ч после приема нагрузочной дозы препаратов продолжался прием тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки. Все пациенты также получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты 325 мг в день госпитализации с последующим приемом по 100 мг в сутки. Через 2 ч от начала терапии реактивность тромбоцитов была ниже в группе нагрузочной дозы тикагрелора в сравнении с группой смены терапии (сумма квадратов межгрупповой разницы составила -105,7, 95% доверительный интервал от -140,6 до -70,8;  $p < 0,001$ ). В последующем функция тромбоцитов была сопоставимой в группах сравнения.

При замене клопидогрела на тикагрелор мы не стали использовать нагрузочную дозу тикагрелора, основываясь на ранее проведенных исследованиях.

Так, в исследовании SHIFT-OVER изучалось, сопровождается ли прием нагрузочной дозы тикагрелора дополнительным снижением функции тромбоцитов при смене терапии с клопидогрела на тикагрелор у пациентов с ОКС, получающих ацетилсалициловую кислоту [10]. Суммарно 50 пациентов были рандомизированы в группы отсутствия нагрузочной дозы тикагрелора (тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки) и нагрузочной дозы тикагрелора (тикагрелор 180 мг однократно, затем 90 мг 2 раза в сутки). Исходно агрегация тромбоцитов, измеренная с помощью импедансной агрегометрии, не отличалась в группах сравнения ( $34,4 \pm 12,9$  ЕД в группе отсутствия нагрузочной дозы тикагрелора и  $41,7 \pm 20$  ЕД в группе нагрузочной дозы тикагрелора,  $p=0,26$ ). После приема 1-й дозы тикагрелора остаточная агрегация тромбоцитов значимо снизилась в обеих группах (на  $16,8 \pm 11$  ЕД в группе отсутствия нагрузочной дозы тикагрелора и на  $23,6 \pm 19,9$  ЕД в группе нагрузочной дозы тикагрелора, в обоих случаях  $p < 0,001$  для сравнения с исходным уровнем). Однако через 2 ч после смены терапии с клопидогрела на тикагрелор не было получено межгрупповых различий по показателю агрегации тромбоцитов ( $17,6 \pm 7,2$  ЕД и  $18,1 \pm 6$  ЕД, соответственно,  $p=0,28$ ).

В настоящем исследовании выявлена четкая связь степени агрегации тромбоцитов и уровня провоспалительных маркеров (ИЛ-6 и СРБ) в госпитальном периоде у больных с ИМпСТ. На 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор как степень ингибирования тромбоцитов, так и уровень провоспалительных маркеров были достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, которые продолжали принимать клопидогрел.

Существует все больше доказательств, подтверждающих роль тромбоцитов при атеросклерозе. Так, M.Preusch и соавт. впервые выявили стабилизирующее действие тикагрелора на атеросклеротическую бляшку на модели мышей и ингибирование апоптоза *in vitro* [11].

М.Oh и соавт. показали, что у пациентов с ОКС и атеросклерозом каротидных артерий ( $n=50$ ) через 6 мес приема двойной антитромбоцитарной терапии уровни липопротеидов низкой плотности и СРБ достоверно снизились как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора ( $p < 0,01$ ). Используя позиционно-эмиссионную томографию и F-фтордезоксиглюкозу, авторы также продемонстрировали достоверное снижение процессов воспаления в атеросклеротических бляшках каротидных артерий через 6 мес приема клопидогрела и тикагрелора ( $p < 0,01$ ). При этом достоверных различий в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было [12].

На здоровых добровольцах M.Thomas и соавт. показали на экспериментальной модели сепсиса, что на фоне приема тикагрелора достоверно снижается уровень провоспалительных маркеров (ИЛ-8 и др.) и повышается уровень противовоспалительного маркера ИЛ-10. При электронной микроскопии в группе тикагрелора также были выявлены протромботические изменения в фибриновом тромбе [13].

Клинический эффект антагонистов рецепторов P2Y12 не может быть ограничен только ингибированием тромбоцитов. Потенциальные дополнительные эффекты включают снижение провоспалительной роли активированных тромбоцитов и эффектов, связанных с ингибированием рецепторов P2Y12 на других клетках помимо тромбоцитов. Антагонисты рецепторов P2Y12 различаются по способу действия (пролекарство – клопидогрел и препарат прямого действия – тикагрелор), необратимая и обратимая связь с рецепторами P2Y12. Эти ключевые отличия могут обеспечить различный потенциал, когда речь идет о дополнительных эффектах [14] и объяснить снижение общей смертности в группе тикагрелора, доказанное исследованием PLATO.

## Вывод

На 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор у больных с ИМпST уровень СРБ и ИЛ-6 достоверно ниже в группе пациентов с более выраженным гипоагрегационным эффектом тромбоцитов.

Конфликта интересов нет.

## Литература/References

- 2014 ASC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–619.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 30–47.
- Lindholm D, Varenhorst Ch, Cfinnon Ch 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.
- Руководство по иммунофармакологии. Пер. с англ. Под ред. М.М.Дейла, Дж.К.Формена. М.: Медицина, 1998. / Rukovodstvo po immunofarmakologii. Per. s angl. Pod red. M.M.Deila, Dzh.K.Formena. M.: Meditsina, 1998. [in Russian]
- Сумин А.Н., Осокина А.В., Федорова Н.В. и др. Уровень маркеров субклинического воспаления у больных ИБС с предрасположенностью к психологическому дистрессу. Цитокины и воспаление. 2015; 14 (3): 53–9. / Sumin A.N., Osokina A.V., Fedorova N.V. i dr. Uroven' markerov subklinicheskogo vospalenia u bol'nykh IBS s predraspolozhennost'iu k psikhologicheskomu distressu. Tsitokiny i vospalenie. 2015; 14 (3): 53–9. [in Russian]
- Данилов И.П. Тромбоциты: новый взгляд на их роль в организме. Медицинские новости. 2008; 9: 17–9. / Danilov I.P. Trombotsity: novyi vzgliad na ikh rol' v organizme. Meditsinskie novosti. 2008; 9: 17–9. [in Russian]
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND Study. *Circulation* 2010; 121: 1188–99.
- Alexopoulos D, Kontoprias K, Gkizas V et al. Ticagrelor vs clopidogrel followed by ticagrelor re-loading in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A randomized, pharmacodynamics comparison. *Platelets* 2016; 27 (5): 420–6.
- Caiazzo G, De Rosa S, Torella D et al. Administration of a loading dose has no additive effect on platelet aggregation during the switch from ongoing clopidogrel treatment to ticagrelor in patients with acute coronary syndrome (SHIFT-OVER). *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 104–12.
- Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K et al. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 2691–9.
- Oh M, Lee CW, Lee HS et al. Similar impact of clopidogrel or ticagrelor on carotid atherosclerotic plaque inflammation. *Clin Cardiol* 2016; 39 (11): 646–52.
- Thomas MR, Outeridge SN, Aijan RA 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.
- Nylander S, Schulz R. Effects of P2Y12 receptor antagonists beyond platelet inhibition—comparison of ticagrelor with thienopyridines. *Br J Pharmacol* 2016; 173 (7): 1163–78.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тавлуева Евгения Валерьевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ; зав. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ «КОККД им. акад. Л.С.Барбараша». E-mail: tavlev1@mail.ru

**Алексеев Алексей Владимирович** – врач-кардиолог отд-ния неотложной кардиологии №1, ГБУЗ «КОККД им. акад. Л.С.Барбараша». E-mail: a\_kem.2009@mail.ru

**Груздева Ольга Викторовна** – д-р мед. наук, зав. лаб. исследований гомеостаза, ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: o\_gruzdeva@mail.ru

**Барбараш Ольга Леонидовна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: OLB61@mail.ru