

V. Kunadian¹, **S.K. James**², **D.M. Wojdyla**³, **C. Zorkun**⁴, **J. Wu**⁵, **R.F. Storey**⁶,
Ph.G. Steg^{7,8,9}, **H. Katus**¹⁰, **H. Emanuelsson**¹¹, **J. Horrow**¹², **J. Maya**¹²,
L. Wallentin², **R.A. Harrington**¹³, **C.M. Gibson**¹⁴

¹ Department of Cardiology, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University and Cardiothoracic Centre, Freeman Hospital, Newcastle Upon Tyne Hospitals National Health Service Foundation Trust, Ньюкасл-апон-Тайн, Сполучене Королівство

² Department of Medical Sciences, Cardiology and Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University, Уппсала, Швеція

³ Duke Clinical Research Institute, Дарем, Північна Кароліна, США

⁴ Yedikule Education and Research Hospital of Istanbul, Стамбул, Туреччина

⁵ Department of Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Ченду, Китай

⁶ Department of Cardiovascular Science, University of Sheffield, Шеффілд, Сполучене Королівство

⁷ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale–Unité 698, Париж, Франція

⁸ Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Париж, Франція

⁹ Université Paris-Diderot, Sorbonne-Paris Cité, Париж, Франція

¹⁰ Universitäts klinikum Heidelberg, Гайдельберг, Німеччина

¹¹ Research and Development Center, AstraZeneca, Мьолнда, Швеція

¹² Research and Development Center, AstraZeneca, Вілмінгтон, Делавер, США

¹³ Department of Medicine, Stanford University, Стенфорд, Каліфорнія, США

¹⁴ Cardiovascular Division, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Бостон, Массачусетс, США

Ангіографічні наслідки в дослідженні PLATO*

Безперервна медична освіта

Мета ангіографічного субдослідження PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) – порівняти вплив тикагрелору і клопідогрелю на ангіографічні показники до та після проведення перкутанного коронарного втручання (ПКВ) у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

Обґрунтування. Показано, що більш виражене пригнічення функціональної активності тромбоцитів асоціювалося з покращанням ангіографічних показників до та після проведення ПКВ. Саме тому було припущено, що застосування тикагрелору, який забезпечує більш швидке і виражене пригнічення активності тромбоцитів, може асоціюватися з кращими ангіографічними показниками, ніж у разі застосування клопідогрелю.

Методи. Когорта ангіографічного субдослідження охоплювала 2616 осіб і була сформована з контингенту введених у дослідження PLATO 18 624 пацієнтів. Хворі, які раніше приймали клопідогрель, а також ті, що його раніше взагалі не застосовували, були рандомізовані в групи 180 мг тикагрелору або 300 мг клопідогрелю (75 мг у пацієнтів, які раніше приймали клопідогрель). Хворі, яким проводили ПКВ, залежно від групи лікування, отримували: 1) додатково 90 мг тикагрелору, якщо пройшло більше 24 год після початкової навантажувальної дози; 2) як можливий варіант – наступні 300 мг клопідогрелю або плацебо (всього 600 мг) перед ПКВ. Первинною кінцевою точкою субдослідження був ступінь 3 перфузії міокарда за шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (СПМТ) після ПКВ у пацієнтів, які отримали досліджуваний препарат перед втручанням.

Результати. У цілому, 21,3 % осіб до рандомізації отримували клопідогрель. Часовий проміжок між рандомізацією та ПКВ в усіх пацієнтів був нетривалим: медіана – 0,68 год (міжквартильний інтервал (МКІ) – 0,30–2,21). Частка хворих зі СПМТ 3 була зіставною у групах тикагрелору та клопідогрелю (47,1 проти 46,9 %; $p = 0,96$). Подібно до цього спостерігали зіставну частку пацієнтів з такими показниками перед ПКВ у групах тикагрелору і клопідогрелю, відповідно: СПМТ 3 (30,5 проти 31,2 %), ступінь міокардіального кровоплину 3 за шкалою TIMI (37,1 проти 39,3 %), кількість кадрів за коригованою шкалою кіноангіографічних кадрів TIMI (медіана – 100 проти 71 кадр), ступінь 0 за шкалою тромбів TIMI (24,1 проти 27,6 %), мінімальний діаметр просвіту (медіана – 0,3 мм (МКІ – 0,0–0,6) проти 0,3 мм (МКІ – 0,0–0,6)) та відсоток стенозу за діаметром (медіана – 89 % (МКІ – 78–100) проти 89 % (МКІ – 77–100)).

Висновки. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом не виявлено відмінностей впливу тикагрелору та клопідогрелю на показники вінцевого кровоплину та перфузії міокарда, визначені до або після ПКВ, через кілька годин після початку пероральної антиагрегантної терапії.

Ключові слова: клопідогрель, кількість кадрів за коригованою шкалою кіноангіографічних кадрів TIMI, тикагрелор, ступінь перфузії міокарда за шкалою TIMI.

У дослідженні PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [28] показано, що тривале лікування тикагрелором порівняно з клопідогрелем сприяє значущому зниженню частоти настання композитної кінцевої точки у вигляді смерті внаслідок судинних причин, інфаркту міокарда (ІМ) або інсульту серед пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС). Тикагрелор пригнічує активацію та агрегацію тромбоцитів шляхом селективного та зворотного блокування їхніх рецепторів P2Y12 [2]. Вважається, що ймовірним механізмом клінічної користі тикагрелору є більш інтенсивне і передбачуване, порівняно з клопідогрелем, пригнічення рецепторів P2Y12 [14, 20, 22]. Згідно з даними досліджень, більш виражене пригнічення тромбоцитів інгібіторами рецепторів глікопротеїну (ГП) ІІb/ІІІa асоціювалося з поліпшеними ангіографічними показниками до і після виконання перкутанного коронарного втручання (ПКВ). Зокрема, більш виражене пригнічення тромбоцитів асоціювалося з покращеною перфузією міокарда до та після ПКВ, що своєю чергою було пов'язане з поліпшенням клінічних наслідків [4, 8, 9, 18]. Саме тому можна припустити, що більш виражене пригнічення тромбоцитів тикагрелором сприятиме поліпшенню ангіографічних показників, а це, в результаті, може асоціюватися з кращими клінічними наслідками, пов'язаними з прийомом тикагрелору. Також відомо, що тикагрелор пригнічує захоплення клітинами аденозину. Це дозволяє припустити, що такий фармакодинамічний механізм тикагрелору міг би сприяти збільшенню концентрації аденозину в міокарді і, в подальшому, підсилювати позитивні та корисні ефекти аденозину в мікроциркуляторному руслі, такі як гіперемія та вазодилатація, а також мінімізувати реперфузійне пошкодження міокарда.

Мета ангіографічного субдослідження PLATO – порівняти вплив тикагрелору і клопідогрелю на ангіографічні показники до та після проведення перкутанного коронарного втручання в пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

Матеріали і методи

Дизайн основного дослідження. PLATO було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням [16]. Первинні результати та детальний опис дизайну широко доступні в літературі [16]. Дизайн ангіографічного субдослідження розроблено спільно з академічними підрозділами та членами управлінського комітету. Набір ангіографічних даних здійснювала група дослідників PERFUSE (Pharmacologic/ Percutaneous Endoluminal Revascularization For Unstable Syndromes and its Evaluation) – представники академічної дослідницької організації. Спонсор координував збір та облік даних. Статистичну обробку даних ангіографічного субдослідження проводили Duke Clinical Research Institute спільно з дослідниками. Національні та локальні регуляторні й етичні комісії схвалили дослідження PLATO. Усі суб'єкти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Пацієнти-учасники дослідження. Серед критеріїв залучення в дослідження була госпіталізація з приводу ГКС, з елевацією сегмента ST або без такої, за умови виникнення симптомів упродовж останніх 24 год. Для пацієнтів з ГКС без стійкої елевації сегмента ST необхідною була наявність принаймні двох із трьох таких критеріїв: 1) зміни сегмента ST на електрокардіограмі, які свідчать про ішемію міокарда; 2) позитивний результат тесту на визначення біомаркера, який свідчить про некроз міокарда; або 3) наявність одного з кількох чинників ризику (вік 60 років; перенесені в минулому ІМ або аортокоронарне шунтування; ішемічна хвороба серця зі стенозом 50 % принаймні двох судин; перенесені в минулому ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, наявність стенозу сонних артерій принаймні на 50 % або проведена церебральна реваскуляризація; цукровий діабет; захворювання периферичних артерій; хронічне порушення функціонального стану нирок (визначали за величиною швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/(хв·1,73 м²)). Пацієнти з ГКС з елева-

цією сегмента ST мали відповідати двом критеріям залучення: 1) або персистентна елевація сегмента ST принаймні на 0,1 мВ у принаймні двох суміжних відведеннях, або блокада лівої ніжки пучка Гіса, що вперше виникла; 2) намір виконати первинне ПКВ. Ключовими головними критеріями залучення були такі: будь-які проти-показання до вживання клопідогрелю, проведення фібринолітичної терапії упродовж 24 год перед рандомізацією; потреба у проведенні терапії пероральними антикоагулянтами; підвищений ризик брадикардії; супутня терапія потужними інгібіторами або індукторами цитохрому P450-3A. Усім центрам пропонували участь в ангіографічному субдослідженні.

Режими лікування. Пацієнтів рандомізували у групи застосування тикагрелору або клопідогрелю, які вони отримували в рамках подвійного сліпого дизайну (як різновиду дизайну *double-dummy*). Хворі раніше лікувалися клопідогрелем або ніколи його не отримували. Тикагрелор призначали у навантажувальній дозі 180 мг; підтримувальна доза в подальшому становила 90 мг двічі на добу. Пацієнти групи клопідогрелю, які «відкрито» не отримували його навантажувальної дози або які не приймали клопідогрель упродовж принаймні 5 днів перед рандомізацією, отримували навантажувальну дозу препарату 300 мг, а в подальшому – 75 мг на добу. Інші пацієнти групи клопідогрелю продовжували приймати препарат у підтримувальній дозі 75 мг на добу. Хворі, яким ПКВ проводили після рандомізації, у подвійному сліпому форматі отримували додаткову дозу свого досліджуваного препарату на момент проведення ПКВ: 300 мг клопідогрелю, на розсуд дослідника, або 90 мг тикагрелору в пацієнтів, яким ПКВ здійснювали через більше ніж 24 год після рандомізації. Всі пацієнти отримували ацетилсаліцилову кислоту – АСК («Аспірин») у підтримувальній дозі 75–100 мг на добу, за винятком випадків гіперчутливості до препарату. У тих хворих, які раніше не отримували АСК, перевагу надавали навантажувальній дозі до 325 мг; прийом добової дози 325 мг також допускали впродовж 6 міс після стентування.

Ангіографічні кінцеві точки. Ангіографію проводили згідно з локальними протоколами. У центральній лабораторії PERFUSE вінцевий кровоплин оцінювали за такими ангіографічними показниками та шкалами: ступінь перфузії міокарда за шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (СПМТ) [6, 7], коригована шкала кіноангіографічних кадрів TIMI (КШКТ) [5], ступінь вінцевого кровоплину за шкалою TIMI [24], ангіографічний перфузійний індекс

[11], шкала тромбів TIMI [10], мінімальний діаметр просвіту та процент стенозу за діаметром. Результати дослідження вінцевого кровоплину були «осліпленими» щодо призначеного лікування.

Первинною кінцевою точкою ефективності лікування був нормальний СПМТ (СПМТ 3) після ПКВ в усіх пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат перед процедурою. Вивчали також такі вторинні кінцеві точки: кількість кадрів за КШКТ після ПКВ в усіх хворих, які отримували досліджуваний препарат перед проведенням процедури. Серед пацієнтів, які отримували активний препарат перед проведенням катетеризації серця, вторинними кінцевими точками, визначеними перед проведенням ПКВ, були такі показники: СПМТ, бал за шкалою тромбів TIMI, ступінь вінцевого кровоплину за шкалою TIMI, мінімальний діаметр просвіту та процент стенозу за діаметром.

Статистична обробка даних. З огляду на те, що СПМТ 3 після ПКВ у групі застосування клопідогрелю мали 52 % пацієнтів із NSTEMI-ACS та 48 % хворих зі STEMI, для виявлення 20 % відмінності щодо тикагрелору зі статистичною потужністю 80 % необхідною кількістю пацієнтів була би 1628 (по 814 на групу) (отримані раніше неопубліковані дані). Беручи до уваги неінформативні ангіограми та випадки вибуття з дослідження, в ангіографічне субдослідження було заплановано ввести 1800 осіб: порівну зі STEMI (n = 900) та NSTEMI-ACS (n = 900).

Порівняння груп лікування за вихідними характеристиками здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (категоріальні ознаки) або критерію суми рангів Вілкоксона (кількісні ознаки). Взаємозв'язок між рандомізованим лікуванням та наявним синдромом при настанні первинної кінцевої точки вивчали за допомогою моделі логістичної регресії. Первинну кінцеву точку також аналізували при стратифікації за наявним синдромом: або STEMI, або NSTEMI-ACS. Рівень $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Усі види статистичної обробки даних проводили за допомогою програмного пакета SAS.

Результати

В основному дослідженні PLATO брали участь 18 624 хворих з ГКС, залучених у 862 центрах із 43 країн; пацієнтів рандомізували у групи застосування тикагрелору або клопідогрелю. В ангіографічному субдослідженні використовували дані 2616 осіб (*рисунок*), із яких 2068 перед ПКВ отримували досліджуваний препарат (тикагрелор – 1053, клопідогрель – 1015).

Серед пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат перед проведенням ПКВ, у 1657 осіб були ангіографічні зображення, адекватні для аналізу первинної кінцевої точки (СМПТ). В ангіографічне субдослідження PLATO було залучено 161 центр із 27 країн.

Вихідні характеристики. Вихідні характеристики пацієнтів – учасників ангіографічного субдослідження – наведено в *табл. 1*. Вік хворих становив у середньому ($61,0 \pm 10,9$) року. В цілому на момент рандомізації у 95,3 % пацієнтів було прийнято рішення про проведення інвазивного лікування, а у решти – медикаментозного. Відповідно до запланованого, приблизно половина (55,8 %) осіб когорти ангіографічного субдослідження – це пацієнти зі STEMI;

друга половина – з остаточним діагнозом NSTEMI-ACS, а саме IM без елевації сегмента ST (34,6 %) та нестабільна стенокардія (8,7 %). Статистично значущих відмінностей між групами застосування тикагрелору і клопідогрелю щодо вихідних показників не виявлено. У цілому 21,3 % пацієнтів отримували клопідогрель перед рандомізацією; ця частка була зіставною у двох досліджуваних групах (22,4 % у групі тикагрелору і 20,1 % у групі клопідогрелю; $p = 0,2164$). Часові проміжки виконання процедур після прийому досліджуваного препарату наведено в *табл. 2*. В ангіографічному субдослідженні PLATO спостерігали короткий часовий проміжок між рандомізацією та ПКВ: медіана – 0,68 год (міжквартильний інтервал (МКІ) –

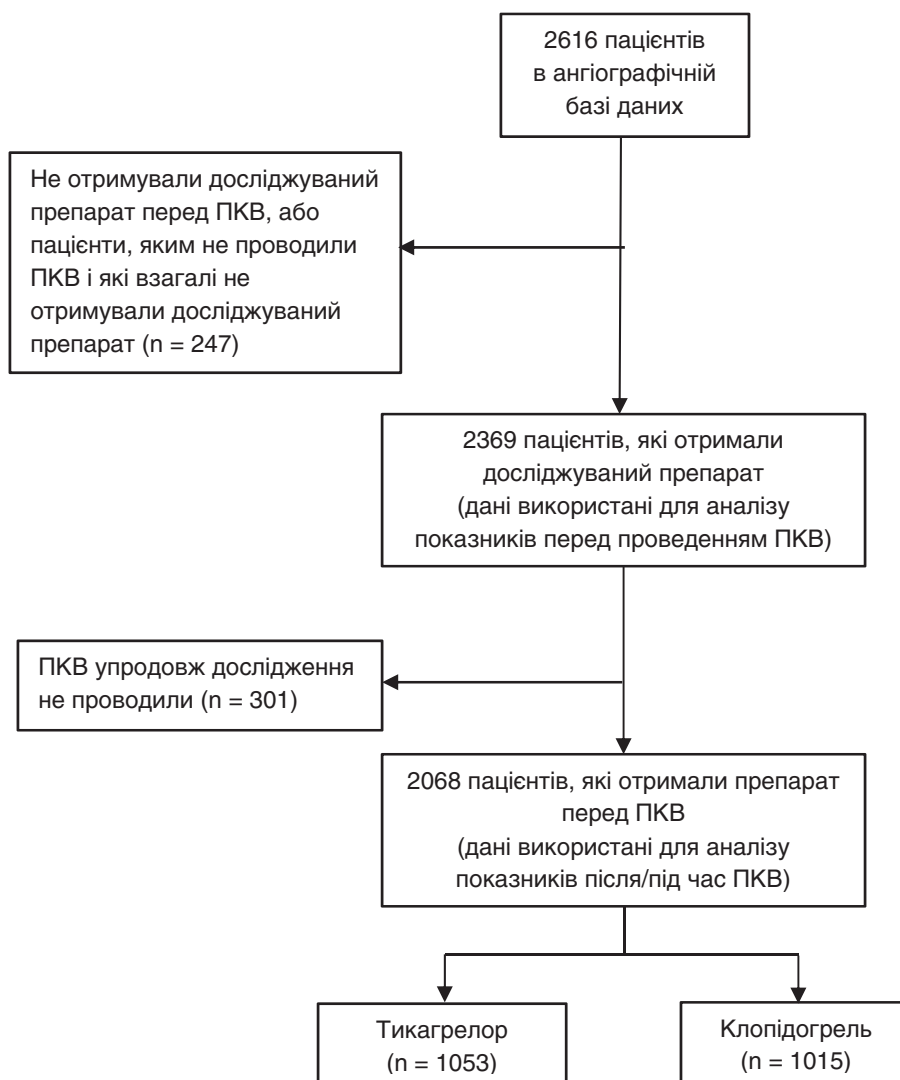


Рисунок. Загальна схема ангіографічного субдослідження PLATO (PLATO Angiography Substudy)

Таблиця 1

Вихідні характеристики пацієнтів в ангіографічному субдослідженні PLATO

Показник	Разом (n = 2068)	Тикагрелор (n = 1053)	Клопідогрель (n = 1015)	P
Вік, років	61,0 ± 10,9	61,0 ± 10,9	61,1 ± 10,8	0,9988
Вік ≥ 75 років	239 (11,6)	121 (11,5)	118 (11,6)	0,9452
Стать				
Чоловіки	1511 (73,1)	772 (73,3)	739 (72,8)	0,8044
Жінки	557 (26,9)	281 (26,7)	276 (27,2)	
Обрана тактика лікування на момент рандомізації				
Інвазивне лікування	1971 (95,3)	1005 (95,4)	966 (95,2)	0,8354
Медикаментозне лікування	97 (4,7)	48 (4,6)	49 (4,8)	
Анамнез				
Інфаркт міокарда	333 (16,1)	181 (17,2)	152 (15,0)	0,1880
Застійна серцева недостатність	57 (2,8)	36 (3,4)	21 (2,1)	0,0799
ПКВ	253 (12,2)	132 (12,5)	121 (11,9)	0,6875
АКШ	97 (4,7)	51 (4,8)	46 (4,5)	0,7560
Транзиторна ішемічна атака	35 (1,7)	18 (1,7)	17 (1,7)	1,0000
Негеморагічний інсульт	45 (2,2)	22 (2,1)	23 (2,3)	0,8804
Захворювання периферичних артерій	112 (5,4)	61 (5,8)	51 (5,0)	0,4965
Хронічна хвороба нирок	60 (2,9)	30 (2,9)	30 (3,0)	0,8966
STEMI: персистентна елевація сегмента ST або БЛНПГ	1175 (56,8)	600 (57,0)	575 (56,7)	0,8941
Заключний діагноз				
STEMI	1154 (55,8)	584 (55,5)	570 (56,2)	0,9356
Нестабільна стенокардія	180 (8,7)	89 (8,5)	91 (9,0)	
NSTEMI	715 (34,6)	370 (35,1)	345 (34,0)	
Інший	19 (0,9)	10 (1,0)	9 (0,9)	
Тропонін I				
Позитивний	1814 (88,8)	918 (88,5)	896 (89,0)	0,7796
Негативний	230 (11,2)	119 (11,5)	111 (11,0)	
Чинники серцево-судинного ризику				
Куріння	891 (43,1)	444 (42,2)	447 (44,0)	0,3989
Артеріальна гіпертензія	1262 (61,0)	664 (63,1)	598 (58,9)	0,0582
Дисліпідемія	868 (42,0)	442 (42,0)	426 (42,0)	1,0000
Цукровий діабет	412 (19,9)	210 (19,9)	202 (19,9)	1,0000
Клопідогрель перед рандомізацією, ≥ 600 мг ¹	440 (21,3)	236 (22,4)	204 (20,1)	0,2164
Навантажувальна доза клопідогрелю, ≥ 600 мг ²	778 (37,6)	397 (37,7)	381 (37,5)	0,9638

Дані представлено як середнє ± стандартне відхилення або n (%). ¹ Клопідогрель, який був отриманий «відкрито», в день рандомізації або за день до неї. ² Розраховано як доза «відкритого» клопідогрелю перед рандомізацією плюс доза досліджуваного продукту (ДП): клопідогрелю або плацебо (впродовж 24 год після першої дози ДП). STEMI – інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST; NSTEMI – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST; БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса; АКШ – аортокоронарне шунтування.

0,30–2,21); різниці між двома групами дослідження не виявлено (p = 0,3736).

Ангіографічна первинна кінцева точка. У цій когорті ангіографічного субдослідження не спостерігали статистично значущої відмінності щодо досягнення СПМТ 3 після ПКВ у групах застосування тикагрелору і клопідогрелю: 396 (47,1 %) проти 383 (46,9 %); p = 0,96. Подібно до цього не виявлено відмінностей щодо досягнення СПМТ 3 у групах тикагрелору і клопідогрелю серед пацієнтів зі STEMI: 213 (42,4 %) проти 199 (40,9 %); p = 0,65 та NSTEMI-ACS: 183 (54 %) проти 184 (55,9 %); p = 0,64 (табл. 3).

Серед хворих з доступними даними про первинну кінцеву точку у 388 (23 %) осіб (311 із NSTEMI-ACS та 77 зі STEMI) ангіографію було виконано через 1 год або пізніше після прийому першої дози досліджуваного препарату. Серед 311 пацієнтів із NSTEMI-ACS 154 особи було рандомізовано у групу застосування тикагрелору та 157 – клопідогрелю. СПМТ 3 спостерігали у 79 (53,5 %) зі 154 хворих у групі тикагрелору проти 84 (53,5 %) зі 157 у групі клопідогрелю (p = 0,73).

Серед пацієнтів з доступними даними про первинну кінцеву точку у 305 (18 %) осіб

Таблиця 2
Часові проміжки до виконання процедури після рандомізації

Час до проведення процедури	Разом	Тикагрелор	Клопідогрель	p
Ангіографія				
Під час індексної госпіталізації	2047 (98,9)	1040 (98,8)	1007 (99,2)	0,3826
Час до ангіографії, хв	20 (1–101)	20 (0–90)	21 (1–112)	0,2909
У пацієнтів зі STEMI, хв	9 (–4–27)	10 (–4–30)	9 (–3–24)	0,7446
У пацієнтів із NSTEMI-ACS, хв	92 (21–966)	79 (17–744)	112 (26–1,147)	0,0563
ПКВ				
Під час індексної госпіталізації	2036 (98,5)	1037 (98,5)	999 (98,4)	1,0000
Час до ПКВ, год	0,68 (0,30–2,21)	0,68 (0,28–1,97)	0,68 (0,30–2,42)	0,3736
У пацієнтів зі STEMI, год	0,42 (0,23–0,83)	0,40 (0,23–0,85)	0,42 (0,23–0,80)	0,8070
У пацієнтів із NSTEMI-ACS, год	2,12 (0,68–19,33)	1,77 (0,63–17,83)	2,42 (0,80–21,27)	0,0834
АКШ				
Упродовж дослідження	89 (4,3)	45 (4,3)	44 (4,3)	1,0000
Час до АКШ, діб	94 (50–192)	85 (56–208)	96 (46–167)	0,7897
У пацієнтів зі STEMI, діб	98 (60–209)	98 (72–202)	100 (46–216)	0,9137
У пацієнтів із NSTEMI-ACS, діб	84 (38–137)	84 (38–219)	82 (45–111)	0,5934

Дані представлено як n (%) або медіана (міжквартильний інтервал). NSTEMI-ACS – гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST.

Таблиця 3
Первинна кінцева точка: СПМТ після ПКВ

Показник	Разом	Тикагрелор	Клопідогрель	p
СПМТ 3 (норма)				
Усі пацієнти	779/1657 (47,0)	396/841 (47,1)	383/816 (46,9)	0,9608
Пацієнти зі STEMI або новою БЛНПГ	412/989 (41,7)	213/502 (42,4)	199/487 (40,9)	0,6517
Пацієнти із NSTEMI-ACS	367/668 (54,9)	183/339 (54,0)	184/329 (55,9)	0,6411
Первинна кінцева точка: СПМТ після ПКВ у пацієнтів, які отримували клопідогрель до рандомізації *				
Доза ≥ 600 мг/добу	n = 361	n = 190	n = 171	
Нормальний СПМТ	160 (44,3)	79 (41,6)	81 (47,4)	0,2896
Порушений СПМТ	201 (55,7)	111 (58,4)	90 (52,6)	
Доза < 600 мг/добу	n = 1296	n = 651	n = 645	
Нормальний СПМТ	619 (47,8)	317 (48,7)	302 (46,8)	0,5051
Порушений СПМТ	677 (52,2)	334 (51,3)	343 (53,2)	
Первинна кінцева точка: СПМТ після ПКВ у пацієнтів, які отримали навантажувальну дозу клопідогрелю **				
Доза ≥ 600 мг/добу	n = 645	n = 331	n = 314	
Нормальний СПМТ	293 (45,4)	144 (43,5)	149 (47,4)	0,3426
Порушений СПМТ	352 (54,6)	187 (56,5)	165 (52,6)	
Доза < 600 мг/добу	n = 1012	n = 510	n = 502	
Нормальний СПМТ	486 (48,0)	252 (49,4)	234 (46,6)	0,3791
Порушений СПМТ	526 (52,0)	258 (50,6)	268 (53,4)	

Дані представлено як n/N (%) або n (%). Рівень статистичної значущості p залежності лікування від типу ГКС становить 0,4790.
* Клопідогрель перед рандомізацією – клопідогрель, отриманий «відкрито» у день рандомізації або за день до неї. Рівень статистичної значущості p залежності лікування від дози клопідогрелю до рандомізації становить 0,1964. ** Розрахована як доза клопідогрелю, отримана «відкрито» перед рандомізацією плюс доза ДП клопідогрелю/плацебо (впродовж 24 год після першої дози ДП). Рівень статистичної значущості p для залежності лікування від навантажувальної дози клопідогрелю становить 0,1796.

Таблиця 4

Первинна кінцева точка: залежність між СПМТ після ПКВ та дозою АСК

Показник	Разом (n = 1657)	Тикагрелор (n = 841)	Клопідогрель (n = 816)	p
Доза АСК у день рандомізації				
< 100 мг				
Нормальний СПМТ	168 (54,9)	82 (54,3)	86 (55,5)	0,8358
Недостатній СПМТ	138 (45,1)	69 (45,7)	69 (44,5)	
100–299 мг				
Нормальний СПМТ	180 (48,8)	93 (48,9)	87 (48,6)	0,9473
Недостатній СПМТ	189 (51,2)	97 (51,1)	92 (51,4)	
≥ 300 мг				
Нормальний СПМТ	431 (43,9)	221 (44,2)	210 (43,6)	0,8420
Недостатній СПМТ	551 (56,1)	279 (55,8)	272 (56,4)	
Доза АСК у перший день після рандомізації				
< 100 мг				
Нормальний СПМТ	364 (46,8)	191 (47,4)	173 (46,3)	0,7508
Недостатній СПМТ	413 (53,2)	212 (52,6)	201 (53,7)	
100–299 мг				
Нормальний СПМТ	345 (46,0)	171 (45,7)	174 (46,3)	0,8789
Недостатній СПМТ	405 (54,0)	203 (54,3)	202 (53,7)	
≥ 300 мг				
Нормальний СПМТ	69 (53,5)	33 (52,4)	36 (54,6)	0,8054
Недостатній СПМТ	60 (46,5)	30 (47,6)	30 (45,4)	

Дані представлено як n (%).

(259 із NSTEMI-ACS та 46 зі STEMI) ангіографію було виконано через 2 год або пізніше після прийому першої дози досліджуваного препарату. Серед 259 пацієнтів із NSTEMI-ACS 133 особи було рандомізовано у групу тикагрелору та 126 – клопідогрелю. СПМТ 3 спостерігали у 65 (48,9 %) зі 133 хворих у групі тикагрелору проти 61 (48,4 %) пацієнта зі 126 у групі клопідогрелю ($p = 1,0$).

Серед пацієнтів із СПМТ0 або 1 у групу застосування тикагрелору були рандомізовані 534 особи, клопідогрелю – 502. Первинну кінцеву точку реєстрували у 186 (34,8 %) хворих групи тикагрелору і 158 (31,5 %) – клопідогрелю ($p = 0,26$). Не виявлено статистично значущої різниці щодо настання первинної кінцевої точки (СПМТ3 після ПКВ) у групах порівняння як серед пацієнтів зі STEMI (група тикагрелору – 133 (35 %) зі 380 осіб, група клопідогрелю – 108 (30,9 %) з 350; $p = 0,24$), так і із NSTEMI-ACS (група тикагрелору – 53 (34,4 %) з 154 осіб, група клопідогрелю – 50 (32,9 %) зі 152; $p = 0,81$).

Крім того, не виявлено відмінностей щодо СПМТ після ПКВ між групами тикагрелору і клопідогрелю серед пацієнтів, які отримували клопідогрель перед рандомізацією (що вважалося «відкритим» прийомом клопідогрелю у день рандомізації або за день до неї), а також серед тих, хто отримав «відкрито» клопідогрель перед рандомізацією та дозу досліджуваного продукту «клопідогрелю/плацебо» (впродовж 24 год після прийому першої дози досліджуваного продукту) (див. табл. 3). Не виявлено відмінностей щодо СПМТ після ПКВ між групами порівняння серед пацієнтів, які отримували різні дози АСК (табл. 4). Також не виявлено відмінностей щодо СПМТ після ПКВ між групами порівняння серед хворих, які в день рандомізації отримували або не отримували інгібітори рецепторів ГП IIb/IIIa (табл. 5).

Вторинні ангіографічні кінцеві точки після ПКВ. Цілком успішною (позначалося як наявність < 50 % стенозу та ступінь 3 вінцевого кровоциркуляції за шкалою TIMI) процедура була у

Таблиця 5

Первинна кінцева точка: залежність між СПМТ та застосуванням інгібіторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa у день рандомізації

Показник	Разом (n = 1657)	Тикагрелор (n = 841)	Клопідогрель (n = 816)	p
Інгібітори рецепторів ГП IIb/IIIa не застосовували				
Нормальний СПМТ	483 (46,8)	245 (46,1)	238 (47,6)	0,6386
Недостатній СПМТ	548 (53,2)	286 (53,9)	262 (52,4)	
Інгібітори рецепторів ГП IIb/IIIa застосовували				
Нормальний СПМТ	296 (47,3)	151 (48,7)	145 (45,9)	0,4793
Недостатній СПМТ	330 (52,7)	159 (51,3)	171 (54,1)	

Дані представлено як n (%). Рівень статистичної значущості p взаємозв'язку між застосуванням інгібіторів рецепторів ГП IIb/IIIa та рандомізованим лікуванням становить 0,3971.

886 (88,1 %) пацієнтів групи тикагрелору і 852 (88,4 %) – клопідогрелю (табл. 6). Не виявлено статистично значущої різниці щодо кількості кадрів за КШКТ (медіана – 22 (МКІ – 16–32) проти 21 (МКІ – 15–31); $p = 0,28$) після ПКВ між групами хворих, які перед ПКВ отримували тикагрелор або клопідогрель. Частка пацієнтів з нормальним епікардіальним кровоплином (ступінь 3 за шкалою TIMI) після ПКВ не відрізнялася у групах застосування тикагрелору і клопідогрелю: відповідно 869 (87,5 %) та 825 (86,2 %). Не виявлено відмінностей між групами порівняння і щодо інших ангіографічних показників після ПКВ, зокрема мінімального діаметра просвіту, середнього діаметра інфаркт-залежної артерії та ступеня її стенозування, а також довжини ураження.

Ангіографічні вторинні кінцеві точки (перед проведенням ПКВ). Ангіографічні показники перед виконанням ПКВ наведено в табл. 7 і 8. Між групами застосування тикагрелору і клопідогрелю не виявлено статистично значущої різниці щодо ангіографічних показників перед ПКВ: кількості кадрів за КШКТ (медіана – 100 (МКІ – 30–100) проти 71 (МКІ – 29–100); $p = 0,15$), СПМТ 3 (284 (30,5 %) проти 285 (31,2 %)), ступеня 3 вінцевого кровоплину за шкалою TIMI (385 (37,1 %) проти 394 (39,3 %)) та градації 0 тромбів за шкалою TIMI (252 (24,1 %) проти 279 (27,6 %)). Також між групами порівняння не виявлено відмінностей щодо інших ангіографічних параметрів, визначених перед ПКВ, а саме: ступеня ураження вінцевого русла, локалізації інфарктзалежного ураження, домінування інфарктзалежної вінцевої артерії, мінімального та середнього діаметра інфаркт-залежної артерії, ступеня стенозування інфаркт-залежної артерії, довжини ураження та наявності колатералей (див. табл. 7, 8). Частка пацієнтів з дифузним ураженням вінцевого русла була

більшою у групі застосування тикагрелору, ніж у групі клопідогрелю (відповідно 7,2 і 3,7 %; $p = 0,0077$).

Під час проведення ПКВ не виявлено відмінностей між групами застосування тикагрелору і клопідогрелю щодо таких показників: наявність розриву бляшки (немає: 992 (98,4 %) проти 941 (97,4 %)), перфорації (локалізована: 3 (0,3 %) проти 1 (0,1 %)), втрата бічної гілки (63 (6,3 %) проти 44 (4,6 %); $p = 0,11$), дистальна емболізація (87 (8,9 %) проти 72 (7,6 %); $p = 0,36$), наявність феномену *no reflow* (4 (0,4 %) проти 1 (0,1 %); $p = 0,38$) або виникнення раптового закриття судини (33 (3,3 %) проти 34 (3,5 %); $p = 0,80$) (табл. 9).

Обговорення

Показано, що більш виражене пригнічення агрегації тромбоцитів шляхом внутрішньовенного введення інгібіторів рецепторів ГП IIb/IIIa асоціюється з поліпшенням ангіографічних показників, визначених до та після ПКВ [4, 8, 18]. Саме тому висунуто гіпотезу про те, що тикагрелор порівняно з клопідогрелем міг би поліпшувати ангіографічні показники завдяки більш вираженому та передбачуваному пригніченню активності тромбоцитів. Однак для пацієнтів, рандомізованих у групи тикагрелору або клопідогрелю, первинну гіпотезу, висунуту в ангіографічному субдослідженні PLATO, довелося відхилити через відсутність статистично значущих відмінностей щодо показників міокардіальної перфузії, епікардіального кровоплину, ускладнень ПКВ або інших ангіографічних показників як до втручання, так і після нього. Залучення пацієнтів, які отримували фонове лікування клопідогрелем, могло мінімізувати можливість виявити відмінності щодо ангіографічних показників одразу після ПКВ, що

Таблиця 6

Вторинні ангіографічні показники, визначені після ПКВ

Показник	n	Разом	Тикагрелор	Клопідогрель	p
Кількість кадрів за КШКК TIMI	1605	21 (15–31)	22 (16–32)	21 (15–31)	0,2836
Мінімальний діаметр інфарктзалежної артерії, мм	1938	2,4 (2,1–2,8)	2,4 (2,1–2,8)	2,4 (2,1–2,8)	0,1955
Середній діаметр інфарктзалежної артерії, мм	1935	2,6 (2,3–3,0)	2,6 (2,3–3,0)	2,6 (2,3–2,9)	0,3171
Стеноз інфарктзалежної артерії, %	1958	6 (–1–14)	5 (–1–13)	6 (–1–14)	0,3147
Довжина ураження, мм	1915	2,7 (2,4–3,1)	2,7 (2,4–3,1)	2,7 (2,4–3,1)	0,1656
Ступінь коронарного кровоплину за шкалою TIMI	1950				
0 (немає перфузії)		27 (1,4)	11 (1,1)	16 (1,7)	0,5527
1 (пенетрація без перфузії)		34 (1,7)	19 (1,9)	15 (1,6)	
2 (часткова перфузія)		195 (10,0)	94 (9,5)	101 (10,5)	
3 (повна перфузія)		1694 (86,9)	869 (87,5)	825 (86,2)	
Успішність процедури ПКВ	1970				
Процедура неефективна		63 (3,2)	31 (3,1)	32 (3,3)	0,8775
Часткова ефективність, > 50 % стенозу		169 (8,6)	89 (8,8)	80 (8,3)	
Процедура цілком ефективна, < 50 % стенозу		1738 (88,2)	886 (88,1)	852 (88,4)	
Пульсаційний кровоплин	1922	350 (18,2)	185 (18,8)	165 (17,6)	0,5155
Шкала тромбів	1977				
0 (немає тромбу)		1886 (95,4)	967 (95,5)	919 (95,2)	0,6262
1 (наявність тромбу сумнівна)		19 (1,0)	13 (1,3)	6 (0,6)	
2 (тромб невеликого розміру)		8 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)	
3 (тромб помірного розміру)		15 (0,8)	8 (0,8)	7 (0,7)	
4 (тромб великого розміру)		12 (0,6)	5 (0,5)	7 (0,7)	
5 (тотальна оклюзія, яка нещодавно виникла)		33 (1,7)	14 (1,4)	19 (2,0)	
6 (хронічна тотальна оклюзія)		4 (0,2)	2 (0,2)	2 (0,2)	
Ангіографічний перфузійний індекс	1516				
0–3		123 (8,1)	58 (7,5)	65 (8,7)	0,0488
4–6		609 (40,2)	335 (43,5)	274 (36,7)	
7–9		304 (20,0)	141 (18,3)	163 (21,9)	
10–12		480 (31,7)	236 (30,7)	244 (32,7)	

Дані представлено як медіана (МКІ) та n (%).

могло бути, ймовірно, пов'язаним з пригніченням агрегації тромбоцитів. Цікаво відзначити, що у групі тикагрелору була більшою частка осіб з дифузним ураженням вінцевого русла. Проте цю знахідку слід інтерпретувати з обережністю, беручи до уваги невелику кількість таких пацієнтів у цілому.

Аденозин спричиняє вазодилатацію шляхом взаємодії з A_{2A} -аденозиновими рецепторами лейоміоцитів. У клінічних дослідженнях виявлено, що внутрішньокоронарне введення аденозину поліпшує показник за КШКТ [21, 27]. Не-

зважаючи на здатність тикагрелору пригнічувати зворотне захоплення аденозину і, відповідно, подовження його періоду напіврозпаду та зростання позаклітинного вмісту [25], між групами тикагрелору і клопідогрелю не виявлено відмінностей щодо поліпшення епікардіального кровоплину або перфузії міокарда. Раніше показано, що тикагрелор сприяє посиленню аденозин-індукованого зростання вінцевого кровоплину в добровольців без ішемії [29]. За відсутності інфузії аденозину такий ефект не міг бути виявлений у пацієнтів дослідження PLATO.

Таблиця 7
Вторинні ангиографічні показники, визначені перед ПКВ

Показник	n	Разом	Тикагрелор	Клопідогрель	p
Ступінь ураження вінцевого русла	2003				
Одна судина		589 (29,4)	302 (29,5)	287 (29,3)	0,9933
Дві судини		631 (31,5)	323 (31,5)	308 (31,5)	
Три судини		783 (39,1)	399 (39,0)	384 (39,2)	
Локалізація інфарктзалежного ураження	2068				
Ліва передня нисхідна артерія		790 (38,2)	413 (39,2)	377 (37,1)	0,7157
Ліва огинальна артерія		462 (22,3)	236 (22,4)	226 (22,3)	
Права вінцева артерія		704 (34,0)	348 (33,1)	356 (35,1)	
Стовбур лівої вінцевої артерії		18 (0,9)	11 (1,0)	7 (0,7)	
Діагональна артерія		53 (2,6)	24 (2,3)	29 (2,9)	
Венозний шунт (велика підшкірна вена)		40 (1,9)	21 (2,0)	19 (1,9)	
Інша локалізація		1 (< 0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	
Домінування інфарктзалежної артерії	2044				
Ліве домінування		154 (7,5)	80 (7,7)	74 (7,4)	0,2092
Праве домінування		1795 (87,8)	922 (88,5)	873 (87,1)	
Кодомінування		95 (4,7)	40 (3,8)	55 (5,5)	
СПМТ	1846				
3 (нормальна перфузія)		569 (30,8)	284 (30,5)	285 (31,2)	0,7624
0–2 (порушена перфузія)		1277 (69,2)	648 (69,5)	629 (68,8)	
Ступінь коронарного кровоплину за шкалою TIMI	2040				
0 (немає перфузії)		775 (38,0)	413 (39,8)	362 (36,1)	0,3866
1 (пенетрація без перфузії)		150 (7,4)	74 (7,1)	76 (7,6)	
2 (часткова перфузія)		336 (16,5)	165 (15,9)	171 (17,0)	
3 (повна перфузія)		779 (38,2)	385 (37,1)	394 (39,3)	
Кількість кадрів за КШКТ	1918	86 (30–100)	100 (30–100)	71 (29–100)	0,1544
Мінімальний діаметр інфарктзалежної артерії, мм	2038	0,3 (0,0–0,6)	0,3 (0,0–0,6)	0,3 (0,0–0,6)	0,6225
Середній діаметр інфарктзалежної артерії, мм	2015	2,6 (2,1–3,0)	2,6 (2,2–3,1)	2,5 (2,1–3,0)	0,0599
Стеноз інфарктзалежної артерії, %	2048	89 (77–100)	89 (78–100)	89 (77–100)	0,4194
Довжина ураження, мм	1199	8,4 (6,0–11,9)	8,6 (6,1–12,6)	8,3 (5,9–11,5)	0,1643

Дані представлено як n (%) та медіана (МКІ).

Відсутність зазначеного ефекту могла бути пов'язаною з недостатньою кількістю локального ендогенного аденозину для впливу на ангиографічні показники. Результати низки досліджень продемонстрували вплив на вінцевий кровоплин внутрішньовенного введення нітратів [17, 26]. У теперішньому ангиографічному субдослідженні PLATO немає детальних відомостей про внутрішньокоронарне введення нітратів та перекривання ними ефектів аденози-

ну. Більше того, у теперішньому дослідженні показано, що доза АСК та застосування інгібіторів рецепторів ГП ІІв/ІІІа жодним чином не впливають на первинні ангиографічні наслідки.

Попередні дані, отримані у здорових добровольців, продемонстрували швидке всмоктування тикагрелору (середній час до настання пікової концентрації у плазмі (t_{max}) становив 1,3–2 год) та формування його головного (активного) метаболіту AR-C124910XX (t_{max} 1,5–3 год) [23].

Таблиця 8

Вторинні ангіографічні показники (наявність тромбів та ураження), визначені перед ПКВ

Показник	n	Разом	Тикагрелор	Клопідогрель	p
Шкала тромбів	2057				
0 (немає тромбу)		531 (25,8)	252 (24,1)	279 (27,6)	0,3571
1 (наявність тромбу сумнівна)		371 (18,0)	179 (17,1)	192 (19,0)	
2 (тромб невеликого розміру)		50 (2,4)	28 (2,7)	22 (2,2)	
3 (тромб помірного розміру)		144 (7,0)	76 (7,3)	68 (6,7)	
4 (тромб великого розміру)		118 (5,7)	61 (5,8)	57 (5,6)	
5 (тотальна оклюзія, яка нещодавно виникла)		837 (40,7)	445 (42,6)	392 (38,7)	
6 (хронічна тотальна оклюзія)		6 (0,3)	4 (0,4)	2 (0,2)	
Кальцифіковане ураження	2052	123 (6,0)	65 (6,2)	58 (5,7)	0,6433
Дифузне ураження	1215	66 (5,4)	43 (7,2)	23 (3,7)	0,0077
Біфуркаційне ураження	2056	225 (10,9)	119 (11,4)	106 (10,5)	0,5252
Ураження устя	2055	99 (4,8)	52 (5,0)	47 (4,6)	0,7577
Пульсаційний кровоплин	1182	457 (38,7)	215 (37,0)	242 (40,3)	0,2568
Децелерація	1183	514 (43,5)	240 (41,2)	274 (45,6)	0,1425
Колатеральний кровоплин	1965				
Немає		1282 (65,2)	650 (64,9)	632 (65,6)	0,3648
Частковий		286 (14,5)	146 (14,6)	140 (14,5)	
Повний		388 (19,8)	203 (20,3)	185 (19,2)	
Міокардіальний		9 (0,5)	2 (0,2)	7 (0,7)	
Складність ураження	2055				
Тип А		192 (9,3)	90 (8,6)	102 (10,1)	0,0694
Тип В1		1109 (54,0)	546 (52,3)	563 (55,7)	
Тип В2		659 (32,1)	351 (33,6)	308 (30,5)	
Тип С		95 (4,6)	57 (5,5)	38 (3,8)	

Дані представлено як n (%).

У теперішньому ангіографічному субдослідженні PLATO вплив тикагрелору був нетривалим, враховуючи те, що ПКВ здійснювали в середньому через 0,7 год після прийому 180 мг тикагрелору та через короткий проміжок часу після розвитку клінічних симптомів ГКС. У зв'язку з цим було обмаль часу для впливу тикагрелору на міокардіальну перфузію, визначену за показником СМПТ.

Згідно з даними дослідження ONSET-OFFSET, тикагрелор сприяв більш швидкому та інтенсивному пригніченню тромбоцитів, ніж клопідогрель у високій навантажувальній дозі [12]. Згідно з даними іншого аналізу в дослідженні ONSET-OFFSET максимальна (пікова) концентрація (C_{max}) тикагрелору, час до виникнення C_{max} (t_{max}) та площа під кривою «концентрація у плазмі крові – час» з 0 до 8 год

(AUC8) становили відповідно 733 нг/мл, 2,0 год та 4,130 нг · год · мл⁻¹ [15].

Згідно з результатами дослідження RESPOND (Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies) [13], терапія тикагрелором дала можливість побороти відсутність відповіді на лікування клопідогрелем; крім того, антиагрегантний ефект тикагрелору в пацієнтів зі стабільною ІХС був однаковим як у тих, хто відповідав, так і в осіб, що не відповідали на прийом клопідогрелю. Результати іншого аналізу в рамках дослідження RESPOND показали, що середня C_{max} тикагрелору і площа під кривою «концентрація у плазмі крові – час» на тлі 2-тижневого дозування препарату були зіставними у групі осіб, що відповідали (724 нг/мл і 3983 нг · год · мл⁻¹ відповідно) і не відповідали

Таблиця 9
Ускладнення ПКВ

Показник	n	Разом	Тикагрелор	Клопідогрель	p
Ступінь розриву бляшки	1974				
Немає		1933 (97,9)	992 (98,4)	941 (97,4)	
A		15 (0,8)	7 (0,7)	8 (0,8)	
B		16 (0,8)	6 (0,6)	10 (1,0)	
C		4 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,3)	0,6066
D		2 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	
E		2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,2)	
F		2 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	
Перфорація	1973				
Немає		1965 (99,6)	1001 (99,4)	964 (99,8)	
Локалізована		4 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)	0,4843
Нелокалізована		4 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)	
Втрата бічної гілки	1967	107 (5,4)	63 (6,3)	44 (4,6)	0,1113
Успішне відновлення бічної гілки	104	24 (23,1)	13 (21,3)	11 (25,6)	0,6424
Дистальна емболізація	1938	159 (8,2)	87 (8,9)	72 (7,6)	0,3631
No reflow	1959	5 (0,3)	4 (0,4)	1 (0,1)	0,3750
Раптове закриття судини	1968	67 (3,4)	33 (3,3)	34 (3,5)	0,8042
Тип раптового закриття судини	66				
Транзиторне		56 (84,9)	28 (87,5)	28 (82,4)	0,7344
Стійке		10 (15,1)	4 (12,5)	6 (17,6)	

Дані представлено як n (%).

(764 нг/мл і 3986 нг·год·мл⁻¹ відповідно) на прийом клопідогрелю. Попереднє дозування клопідогрелю не впливало на фармакокінетику тикагрелору [15]. В ангіографічному субдослідженні PLATO, в якому брали участь нестабільні пацієнти (нестабільна стенокардія, NSTEMI-ACS, STEMI) у цілому 21,3 % хворих отримали 600 мг клопідогрелю перед рандомізацією; при цьому між двома групами порівняння не виявлено жодних відмінностей за ангіографічними показниками.

Хоча наведені вище дані отримані у здорових добровольців та стабільних пацієнтів, фармакокінетика при ГКС може відрізнятися. Згідно з результатами нещодавно проведеного дослідження D. Alexopoulos та співавторів [1], фармакодинамічні ефекти тикагрелору у хворих зі STEMI, яким проводили первинне ПКВ, розвивалися повільніше, ніж в інших дослідженнях (наприклад, ONSET-OFFSET і RESPOND) у стабільних пацієнтів. У ангіографічному субдослідженні PLATO брали участь хворі зі STEMI, нестабільною стенокардією і NSTEMI-ACS. У зв'язку з цим повільніший розвиток фармакодинамічних ефектів тикагрелору та

невеликий проміжок часу його впливу могли би пояснити відсутність відмінностей щодо ангіографічних показників порівняно з групою клопідогрелю.

Беручи до уваги короткий проміжок часу впливу тикагрелору в ангіографічному субдослідженні PLATO, дослідження ATLANTIC (A 30 Day Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pre-Hospital vs. In-hospital Initiation of Ticagrelor Therapy in STEMI Patients Planned for Percutaneous Coronary Intervention), яке на цей час триває, має на меті визначити ефективність та безпечність догоспітального порівняно з внутрішньогоспітальним застосуванням тикагрелору, поєданого з АСК, щодо відновлення кровоплини в уражених оклюзією в'язцевих артеріях та покращання перфузії міокарда в пацієнтів зі STEMI, яким проводиться первинне ПКВ.

Дизайн пілотного рандомізованого, подвійного сліпого, плацебоконтрольованого дослідження ІІА фази ERASE MI (Early Rapid Reversal of Platelet Thrombosis With Intravenous Elinogrel Before PCI To Optimize Reperfusion in Acute Myocardial Infarction) розроблено таким чином, щоб визначити безпечність еліногрелю –

інгібітора рецепторів P2Y₁₂, який вводиться одноразовим внутрішньовенним болюсом перед початком діагностичної ангіографії, що передуює первинному ПКВ, – у дозуванні, що зростає (10, 20, 40 і 60 мг). Згідно з результатами дослідження ERASE MI, порівняно з плацебо, не виявлено різниці щодо кількості кадрів за КШКТ при використанні внутрішньовенного інгібітора рецепторів P2Y₁₂ перед ПКВ [3].

Фармакодинамічні відмінності інгібіторів рецепторів ГП IIb/IIIa та P2Y₁₂ могли би пояснити відсутність значущого впливу тикагрелору на СПМТ [19]. Тикагрелор як пероральний інгібітор одного типу рецепторів тромбоцитів – P2Y₁₂ – характеризується повільнішим та слабшим фармакодинамічним ефектом порівняно з інгібітором рецепторів ГП IIb/IIIa, який глибоко пригнічує відповідь тромбоцитів на вплив усіх агоністів. Це важливо, оскільки гіпотеза ангіографічного субдослідження PLATO базувалася на результатах досліджень інгібіторів рецепторів ГП IIb/IIIa. Було припущено, що невелика молекула інгібітора рецептора ГП IIb/IIIa може заміщувати фібриноген у тромбоцитарних агрегатах і викликати дезагрегацію, особливо в мікроциркуляторному руслі [19]. У теперішньому

дослідженні досягнення первинної кінцевої точки – СПМТ 3 – не відрізнялося у групах тикагрелору і клопідогрелю серед пацієнтів, які отримували або не отримували інгібітори рецепторів ГП IIb/IIIa.

Обмеження дослідження. Одне з обмежень ангіографічного субдослідження – невелика вибірка. Не всі ангіографічні параметри були доступні при аналізі всіх ангіограм. Часовий проміжок до виконання ПКВ після прийому перорального досліджуваного препарату був коротким і варіював серед пацієнтів. Візуалізація, виконана через кілька днів після ПКВ, а не одразу після завершення втручання, могла би прицільно виявити тонші зміни, наприклад гіперпідсилення, які можуть виникати не одразу після завершення процедури, а дещо пізніше.

Висновки

У пацієнтів з ГКС не продемонстровано відмінностей щодо впливу тикагрелору порівняно з клопідогрелем на показники вільного кровоплину та перфузії міокарда, визначені до або після ПКВ, через кілька годин після початку пероральної антиагрегантної терапії.

Переклад к. мед. н. К.О. Міхалева

Література

- Alexopoulos D., Xanthopoulos I., Gkizas V. et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction // *Circ. Cardiovasc. Interv.*– 2012.– Vol. 5.– P. 797–804.
- Anderson S.D., Shah N.K., Yim J., Epstein B.J. Efficacy and safety of ticagrelor: A reversible P2Y₁₂ receptor antagonist // *Ann. Pharmacother.*– 2010.– Vol. 44.– P. 524–537.
- Berger J.S., Roe M.T., Gibson C.M. et al. Safety and feasibility of adjunctive antiplatelet therapy with intravenous 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.– Vol. 158.– P. 998–1004.
- Gabriel H.M., Oliveira J.A., da Silva P. C. et al. Early administration of abciximab bolus in the emergency department improves angiographic outcome after primary PCI as assessed by TIMI frame count: results of the early Reopro Administration in Myocardial Infarction (ERAMI) trial // *Catheter Cardiovasc. Interv.*– 2006.– Vol. 68.– P. 218–224.
- Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L. et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow // *Circulation.*– 1996.– Vol. 93.– P. 879–888.
- Gibson C.M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101.– P. 125–130.
- Gibson C.M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al., for the TIMI Study Group. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction // *Circulation.*– 2002.– Vol. 105.– P. 1909–1913.
- Gibson C.M., Cohen D.J., Cohen E.A. et al. Effect of eptifibatid on coronary flow reserve following coronary stent implantation (an ESPRIT substudy): Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor With Integrilin Therapy // *Am. J. Cardiol.*– 2001.– Vol. 87.– P. 1293–1295.
- Gibson C.M., Morrow D.A., Murphy S.A. et al., for the TIMI Study Group. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47.– P. 2364–2373.
- Gibson C.M., de Lemos J.A., Murphy S.A. et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy // *Circulation.*– 2001.– Vol. 103.– P. 2550–2554.
- Gibson C.M., Murphy S.A., Morrow D.A. et al. Angiographic perfusion score: an angiographic variable that integrates both epicardial and tissue level perfusion before and after facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction // *Am. Heart J.*– 2004.– Vol. 148.– P. 336–340.
- Gurbel P.A., 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.– Vol. 120.– P. 2577–2585.

13. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study // *Circulation*.– 2010.– Vol. 121.– P. 1188–1899.
14. 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.– Vol. 27.– P. 1038–1047.
15. Husted S.E., Storey R.F., Bliden K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in patients with stable coronary artery disease: results from the ONSET-OFFSET and RESPOND studies // *Clin. Pharmacokinet.*– 2012.– Vol. 51.– P. 397–409.
16. James S., Akerblom A., Cannon C.P. et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial // *Am. Heart J.*– 2009.– Vol. 157.– P. 599–605.
17. Kunadian V., Zorkun C., Williams S.P. et al. Intracoronary pharmacotherapy in the management of coronary microvascular dysfunction // *J. Thromb. Thrombolysis*.– 2008.– Vol. 26.– P. 234–242.
18. Petronio A.S., Rovai D., Musumeci G. et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty // *Eur. Heart J.*– 2003.– Vol. 24.– P. 67–76.
19. Schneider D.J. Anti-platelet therapy: glycoprotein IIb/IIIa antagonists // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 2011.– Vol. 72.– P. 672–682.
20. Schneider D.J. Mechanisms potentially contributing to the reduction in mortality associated with ticagrelor therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 57.– P. 685–687.
21. Stoel M.G., Marques K.M., de Cock C.C. et al. High dose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: a randomized placebo-controlled pilot study // *Catheter. Cardiovasc. Interv.*– 2008.– Vol. 71.– P. 283–289.
22. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A. et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 50.– P. 1852–1856.
23. Teng R., Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist, in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010.– Vol. 66.– P. 487–496.
24. TIMI Study Group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings // *New Engl. J. Med.*– 1985.– Vol. 312.– P. 932–936.
25. Van Giezen J.J., 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.– Vol. 17.– P. 164–172.
26. Vijayalakshmi K., Kunadian B., Whittaker V.J. et al. Impact of catheter sizes and intracoronary glyceryl trinitrate on the TIMI frame count when digital angiograms are acquired at lower frame rates during elective angiography and PCI // *Acute Card. Care*.– 2007.– Vol. 9.– P. 231–238.
27. Vijayalakshmi K., Whittaker V.J., Kunadian B. et al. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes // *Heart*.– 2006.– Vol. 92.– P. 1278–1284.
28. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 361.– P. 1045–1057.
29. Wittfeldt A., Emanuelsson H., Brandrup-Wognsen G. et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 61.– P. 723–727.

V. Kunadian¹, S.K. James², D.M. Wojdyla³, C. Zorkun⁴, J. Wu⁵, R.F. Storey⁶, Ph.G. Steg^{7,8,9}, H. Katus¹⁰, H. Emanuelsson¹¹, J. Horrow¹², J. Maya¹², L. Wallentin², R.A. Harrington¹³, C.M. Gibson¹⁴

¹ Department of Cardiology, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University and Cardiothoracic Centre, Freeman Hospital, Newcastle Upon Tyne Hospitals National Health Service Foundation Trust, Ньюкасл-апон-Тайн, Соединенное Королевство

² Department of Medical Sciences, Cardiology and Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University, Уппсала, Швеция

³ Duke Clinical Research Institute, Дарем, Северная Каролина, США

⁴ Yedikule Education and Research Hospital of Istanbul, Стамбул, Турция

⁵ Department of Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Ченду, Китай

⁶ Department of Cardiovascular Science, University of Sheffield, Шеффилд, Соединенное Королевство

⁷ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale–Unité 698, Париж, Франция

⁸ Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Париж, Франция

⁹ Université Paris-Diderot, Sorbonne-Paris Cité, Париж, Франция

¹⁰ Universitätsklinikum Heidelberg, Гайдельберг, Германия

¹¹ Research and Development Center, AstraZeneca, Мьолнда, Швеция

¹² Research and Development Center, AstraZeneca, Вилмингтон, Делавер, США

¹³ Department of Medicine, Stanford University, Стенфорд, Калифорния, США

¹⁴ Cardiovascular Division, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Бостон, Массачусетс, США

Ангиографические результаты в исследовании PLATO

Цель ангиографического субисследования PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) – сравнить влияние тикагрелора и клопидогреля на ангиографические показатели до и после проведения перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) у пациентов с острым коронарным синдромом.

Обоснование. Показано, что более выраженное угнетение функциональной активности тромбоцитов ассоциировалось с улучшением ангиографических показателей до и после проведения ПКВ. Именно поэтому предположили, что применение тикагрелора, который обеспечивает более быстрое и выраженное угнетение активности тромбоцитов, может ассоциироваться с лучшими ангиографическими показателями, чем в случае применения клопидогреля.

Методы. Когорта ангиографического субисследования охватывала 2616 пациентов и была сформирована из контингента введенных в исследование PLATO 18 624 пациентов. Пациенты, ранее принимавшие клопидогрель, а также те, которые его раньше вообще не применяли, были рандомизированы в группы 180 мг тикагрелора или 300 мг клопидогреля (75 мг у пациентов, ранее принимавших клопидогрель). Пациенты, которым проводили ПКВ, в зависимости от группы лечения, получали: 1) дополнительно 90 мг тикагрелора, если прошло более 24 ч после начальной нагрузочной дозы; 2) как возможный вариант – следующие 300 мг клопидогреля или плацебо (всего 600 мг) перед ПКВ. Первичной конечной точкой субисследования была степень 3 перфузии миокарда по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (СПМТ) после ПКВ у пациентов, получивших исследуемый препарат перед вмешательством.

Результаты. В целом 21,3 % пациентов до рандомизации получали клопидогрель. Временной промежуток между рандомизацией и ПКВ у всех пациентов был непродолжительным: медиана – 0,68 ч (межквартильный интервал (МКИ) – 0,30–2,21). Доля пациентов с СПМТ 3 была сопоставимой в группах тикагрелора и клопидогреля (47,1 по сравнению с 46,9 %; $p = 0,96$). Подобно этому наблюдали сопоставимую долю пациентов с такими показателями перед ПКВ в группах тикагрелора и клопидогреля, соответственно: СПМТ 3 (30,5 по сравнению с 31,2 %), степень миокардиального кровотока 3 по шкале TIMI (37,1 по сравнению с 39,3 %), количество кадров по скорректированной шкале киноангиографических кадров TIMI (медиана – 100 по сравнению с 71), степень 0 по шкале тромбов TIMI (24,1 по сравнению с 27,6 %), минимальный диаметр просвета (медиана – 0,3 мм (МКИ – 0,0–0,6) и 0,3 мм (МКИ – 0,0–0,6)) и процент стеноза по диаметру (медиана – 89 % (МКИ – 78–100) по сравнению с 89 % (МКИ – 77–100)).

Выводы. У пациентов с острым коронарным синдромом не выявлено различий влияния тикагрелора и клопидогреля на показатели венозного кровотока и перфузии миокарда, определенные до или после ПКВ, через несколько часов после начала пероральной антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: клопидогрель, количество кадров по скорректированной шкале киноангиографических кадров TIMI, тикагрелор, степень перфузии миокарда по шкале TIMI.

V. Kunadian¹, **S.K. James**², **D.M. Wojdyla**³, **C. Zorkun**⁴, **J. Wu**⁵, **R.F. Storey**⁶, **Ph.G. Steg**^{7,8,9},
H. Katus¹⁰, **H. Emanuelsson**¹¹, **J. Horrow**¹², **J. Maya**¹², **L. Wallentin**², **R.A. Harrington**¹³,
C.M. Gibson¹⁴

¹ Department of Cardiology, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University and Cardiothoracic Centre, Freeman Hospital, Newcastle Upon Tyne Hospitals National Health Service Foundation Trust, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom

² Department of Medical Sciences, Cardiology and Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University, Uppsala, Sweden

³ Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina

⁴ Yedikule Education and Research Hospital of Istanbul, Istanbul, Turkey

⁵ Department of Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

⁶ Department of Cardiovascular Science, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom

⁷ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale–Unité 698, Paris, France

⁸ Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Paris, France

⁹ Université Paris-Diderot, Sorbonne-Paris Cité, Paris, France

¹⁰ Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

¹¹ Research and Development Center, AstraZeneca, Mölndal, Sweden

¹² Research and Development Center, AstraZeneca, Wilmington, Delaware, USA

¹³ Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, USA

¹⁴ Cardiovascular Division, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Angiographic Outcomes in the PLATO Trial

Objectives. The PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) angiographic substudy sought to compare the efficacy of ticagrelor versus clopidogrel with respect to angiographic outcomes before and after PCI in the setting of acute coronary syndrome.

Background. Greater platelet inhibition has been associated with improved angiographic outcomes before and after percutaneous coronary intervention (PCI). Therefore, it was hypothesized that treatment with ticagrelor, which achieves more rapid, higher, and more consistent platelet inhibition, would be associated with improved angiographic outcomes when compared with those of clopidogrel treatment.

Methods. The angiographic cohort consists of 2,616 patients drawn from the 18,624 – patient PLATO trial. Clopidogrel naïve or pre-treated patients were randomized to 180 mg of ticagrelor or 300 mg of clopidogrel (75 mg for clopidogrel pre-treated patients). PCI patients were administered, as per treatment group: 1) an additional 90 mg of ticagrelor if > 24 h following the initial loading dose; or 2) an optional further 300 mg of clopidogrel or placebo (total 600 mg) prior to PCI. The substudy primary endpoint was the incidence of post-PCI TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) myocardial perfusion grade 3 (TMPG 3) among patients who received a study drug prior to PCI.

Results. In total, 21.3 % of patients were pretreated with clopidogrel prior to randomization. There was a short time interval between randomization and PCI (median: 0.68 [interquartile range (IQR): 0.30 to 2.21] h) among all patients. Post-PCI TMPG 3 was similar between the ticagrelor and clopidogrel groups (47.1 % vs. 46.9 %; $p = 0.96$). Likewise, the following pre-PCI outcomes were similar in the ticagrelor and clopidogrel groups, respectively: TMPG 3 (30.5 % vs. 31.2 %), TIMI flow grade 3 (37.1 % vs. 39.3 %), corrected TIMI frame count (median: 100 vs. 71 frames), TIMI thrombus grade 0 (24.1 % vs. 27.6 %), minimum lumen diameter (median: 0.3 [IQR: 0.0 to 0.6] vs. 0.3 [IQR: 0.0 to 0.6] mm) and percentage of diameter stenosis (median: 89 [IQR: 78 to 100] vs. 89 [IQR: 77 to 100]).

Conclusions. Neither coronary flow nor myocardial perfusion, evaluated on coronary angiograms performed before or following PCI procedures within a few hours after the start of oral antiplatelet treatment in the setting of acute coronary syndromes, demonstrated a difference with ticagrelor versus clopidogrel.

Key words: clopidogrel, corrected TIMI frame count, ticagrelor, TIMI myocardial perfusion grade.