

Образовательная школа-семинар НОАТ и РКО для кардиологов

ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ

Профессор - Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Москва

2014 год

Информация о потенциальном конфликте интересов

Клинические
исследования:

Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer
Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo
Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK

Лектор:

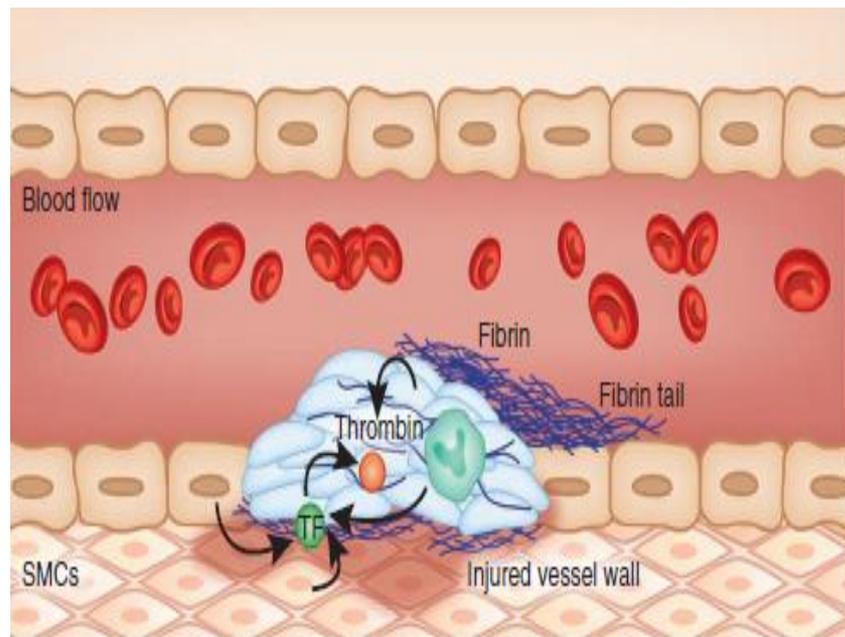
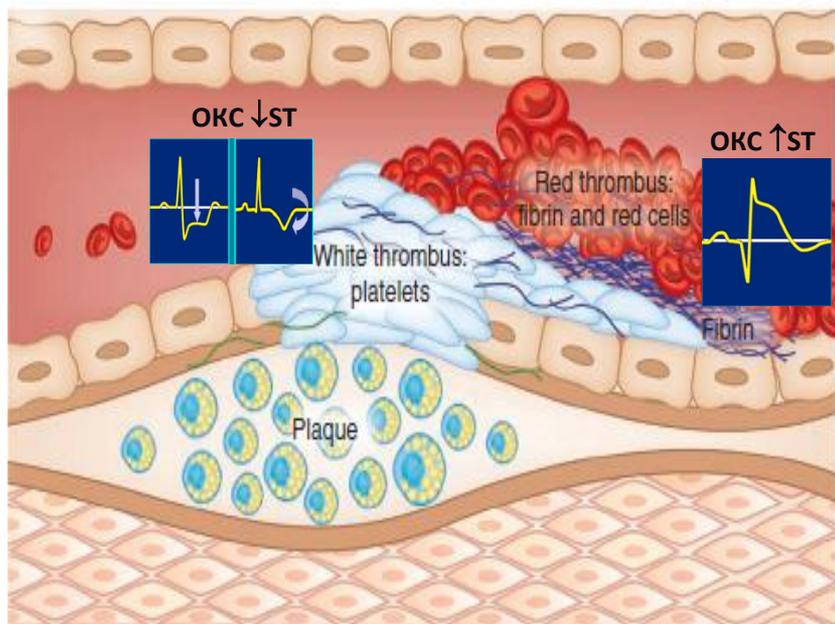
SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim,
Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly,
AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES

Член научного
(консультативного) совета:

SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer
Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly;
MEDICINES

- 1. Почему антитромбоцитарные препараты необходимы для лечения ОКС?**
- 2. Фармакология антитромбоцитарных препаратов, показавших эффективность при ОКС**
- 3. Проблемы, возникающие при назначении антитромбоцитарных препаратов**

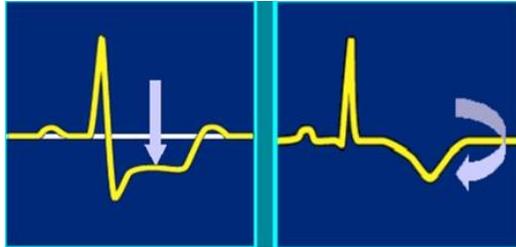
Патогенез острого коронарного синдрома



Два одновременно протекающих процесса:

1. Активация тромбоцитов → Тромбоцитарная «пробка»
2. Активация каскада свёртывания → образование фибрина

ОКС ↓ST



1. **Антитромбоцитарные препараты**
2. Антикоагулянты (анти тромбины)
3. Реваскуляризация миокарда (ЧКВ)

ОКС ↑ST



1. Реваскуляризация миокарда (ЧКВ/Тромболизис)
2. **Антитромбоцитарные препараты**
3. Антикоагулянты (анти тромбины)

Антитромбоцитарные препараты, доказавшие свою эффективность при ОКС

1. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)

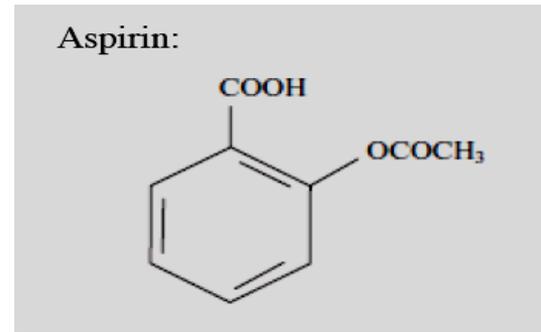
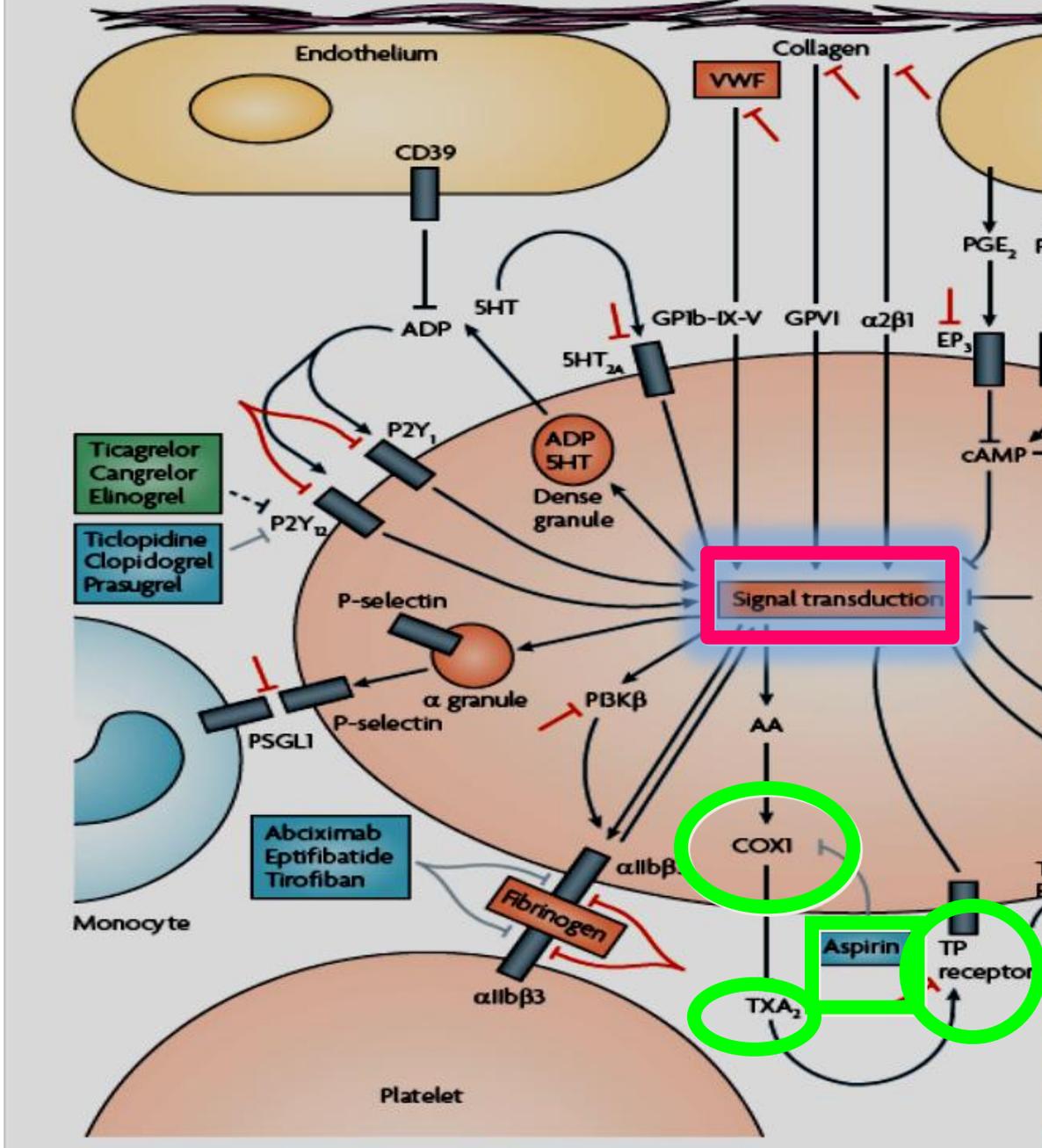
2. Ингибиторы P₂U₁₂ рецепторов:

- Тиенопиридины
 - 1-е поколение – Тиклопидин
 - 2-е поколение – Клопидогрел (Плавикс)
 - 3-е поколение – Празугрел (Эфиент)
- Тикагрелор (Брилинта)

3. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов:

- Абсиксимаб (РеоПро)
- Руциромаб (Монофрам)
- Тирофибан (Аграстат)
- Эптифибатид (Интегрилин)

1. Тромбоцит не имеет ядра и поэтому в нём не происходит ресинтеза белка
2. Тромбоцит живёт в кровотоке 7 дней
3. Поэтому тромбоциты, подвергнутые воздействию антиагреганта с необратимым действием не могут восстановить свою функцию



1. необратимо ингибирует ЦОГ-1 → снижается образование TXA₂
2. быстро всасывается в желудке и тонком к-ке
3. пиковая конц-я в плазме через 30-40 минут
4. у киш.-раств. форм пик в плазме через 3-4 часа
5. подавляет функцию тромбоцитов через 60 минут
6. период полужизни всего 15-20 минут
7. из-за необратимости действия на тромбоциты эффект длится весь период жизни тромбоцита (7 дней)

Заболевания, при которых показана эффективность аспирина и минимальные эффективные дозы

Заболевания	Минимальная эффективная доза (мг)
ТИА/ИИ	50
Мужчины высокого риска (первичная профилактика)	75
АГ	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Значимые стенозы в сонных артериях	75
Полицитемия	100
Острый инфаркт миокарда	160
Острый ишемический инсульт	160

ПОЛЬЗА И ВРЕД ПРОФИЛАКТИКИ АСПИРИНОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ССЗ

	Польза аспирина Кол-во больных, у которых аспирин предотвратит ССЭ (на 1000 пролеченных в год)	Вред аспирина Кол-во больных, у которых аспирин вызовет Б. ЖКТ кров. (на 1000 пролеченных в год)
Наличие риска ССЗ (низкий-высокий)	1-2	1-2
АГ	1-2	1-2
ХИБС (стабильная стенокардия)	10	1-2
Перенесенный ИМ	20	1-2
Нестабильная стенокардия	50	1-2

«Резистентность» к аспирину

«КЛИНИЧЕСКАЯ»

- ... неспособность предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного...

«БИОХИМИЧЕСКАЯ»

... недостаточное подавление функции тромбоцитов по данным различных лабораторных тестов...

- Агрегация тромбоцитов (AT, Verify Now, PF-100)
- 11-дегидро TXB₂ в моче
- Маркёры активности тромбоцитов
- 976 больных, включённых в HOPE
- Содержание TXB₂ – предиктор риска ИМ и сос.смерти. (Eikelboom et al.; 2002)
- У больных с АР (метод RPFA) в три раза выше риск развития ИМ/ИИ/СМ (Gum et al, 2003)

КАК ЧАСТО ОБНАРУЖИВАЮТ «РЕЗИСТЕНТНОСТЬ» К АСПИРИНУ?

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАВИСИТ ОТ СПОСОБОВ ДИАГНОСТИКИ

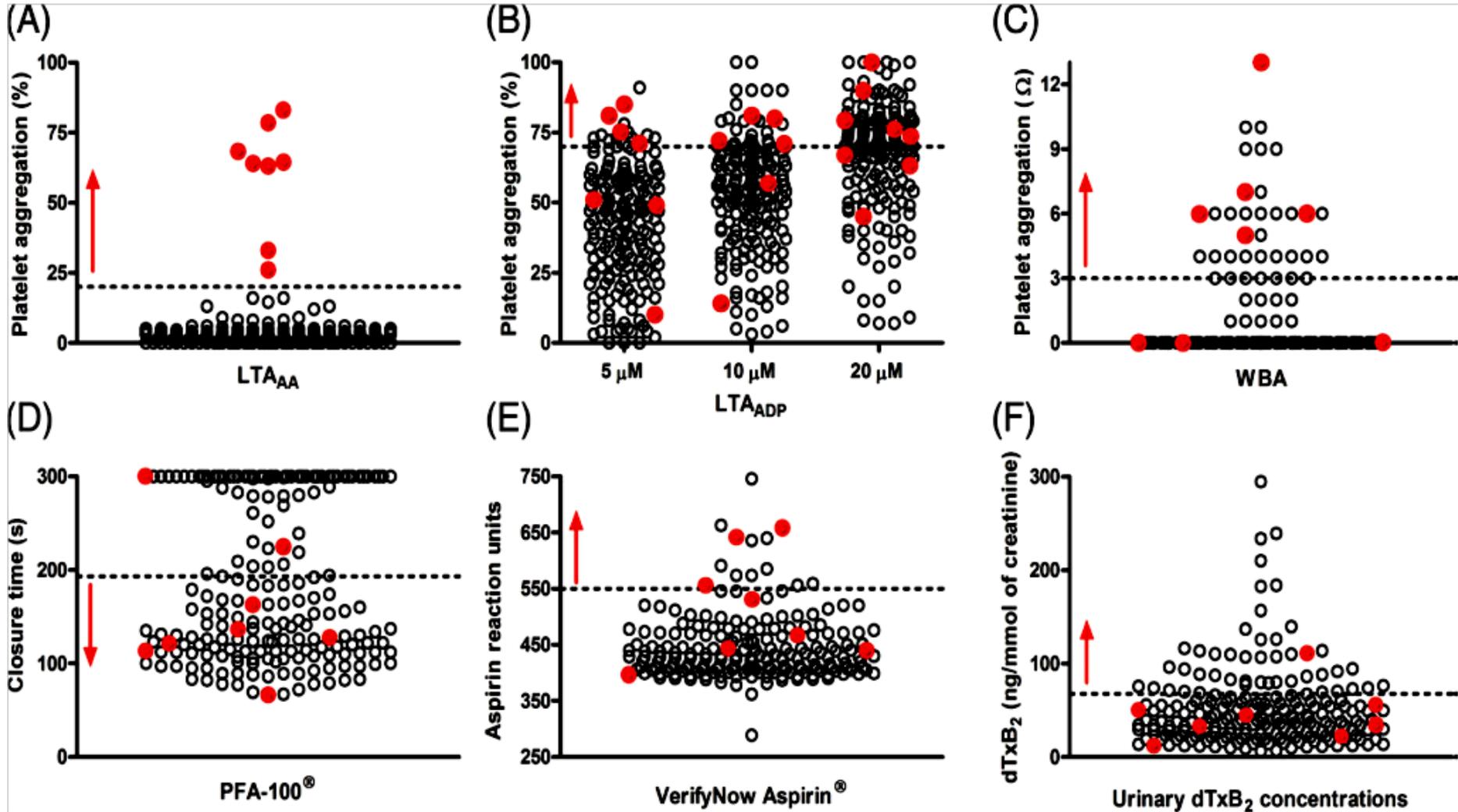
(GUM ET AL,1988)

- АКШ (325 мг) - **43%**
- ОИМ (75-160 мг) - **9%**
- острый инсульт (500мг) – **36%**
- АПАНК (100 мг) – **60%**
- стабильная стенокардия (325 мг) - **5,5-9,5%**

(McKee et al., Thromb Haemost 2002;88:711-5)

«Резистентность» к аспирину: сравнение 6-и методов оценки функции тромбоцитов

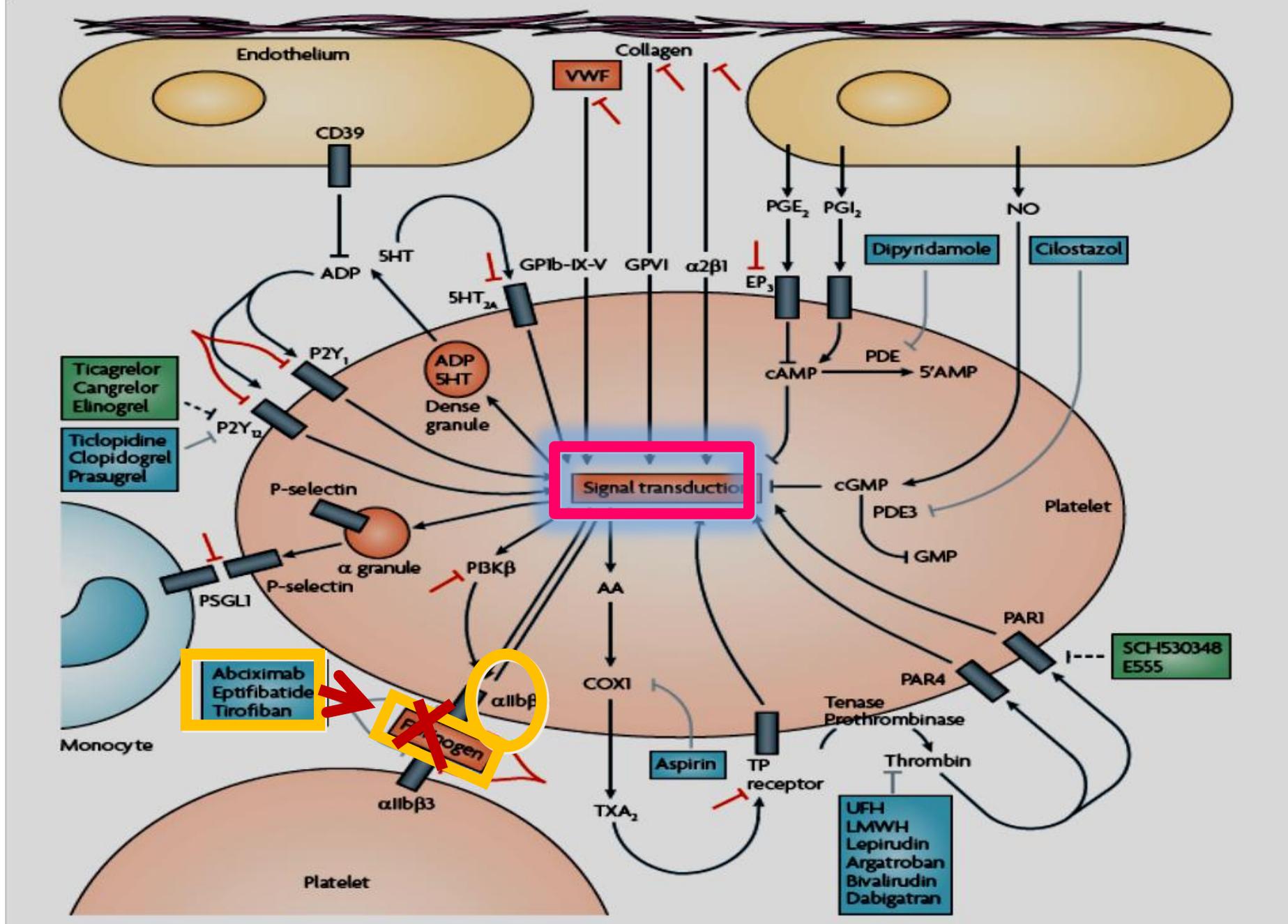
201 б-ной стаб. ИБС, получавший аспирин ≥ 80 мг/сутки, ≥ 1 месяца



Кому и как назначить аспирин?

(Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agent)

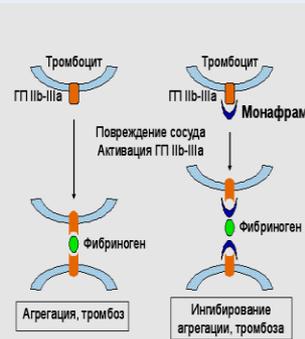
- **Аспирин** в суточной дозе 75-100 мг рекомендован для длительной профилактики сердечно-сосудистых эпизодов у больных высокого риска (**>3% С-С эпизодов в год**)
- Использовать нагрузочную дозу 160-325 мг при необходимости быстрого эффекта
- *Нет необходимости изучать функцию тромбоцитов для оценки антитромбоцитарного эффекта аспирина у больного*
- Рутинное назначение ингибиторов протонной помпы или цитопротекторов у больных, принимающих аспирин не показано



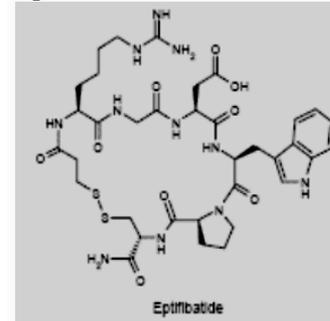
ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

	Абциксимаб (РеоПро)	Руциромаб (Монафрам), РФ	Эптифибатид (Интегрилин)	Тирофибан (Агратат)
Тип	Антитело	Антитело	Пептид	Не пептид
Мол. масса (Д)	~50 000	~100 000	~ 800	~500
Связывание с тромбоцитами	часы	часы	секунды	секунды
T1/2 в плазме крови	минуты	<3 часов	2,5 часа	2 часа
Время восстановления функции тромбоцитов на 50%	12 часов	>24 часов	2-4 часа	~ 4 часа
Связь с другими интегринами	$\alpha 5\beta 3$ Mac-1	-	-	-

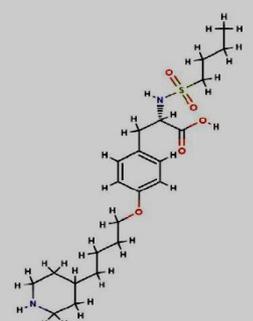
Abciximab:

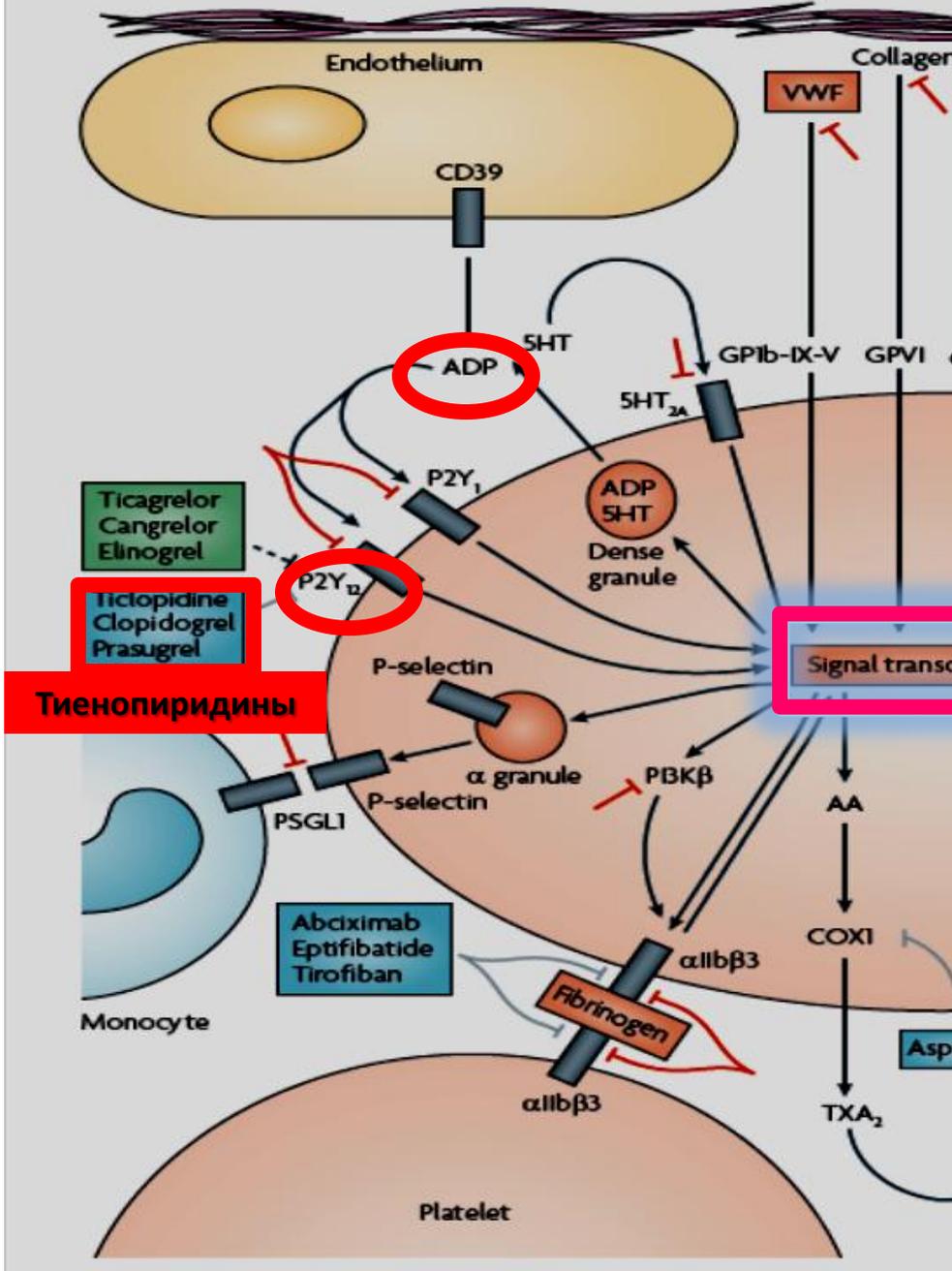


Eptifibatide:

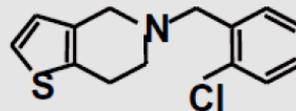


Tirofiban:

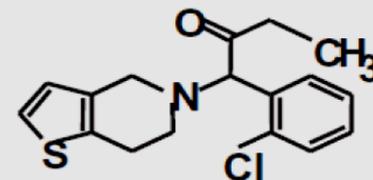




Ticlopidine:



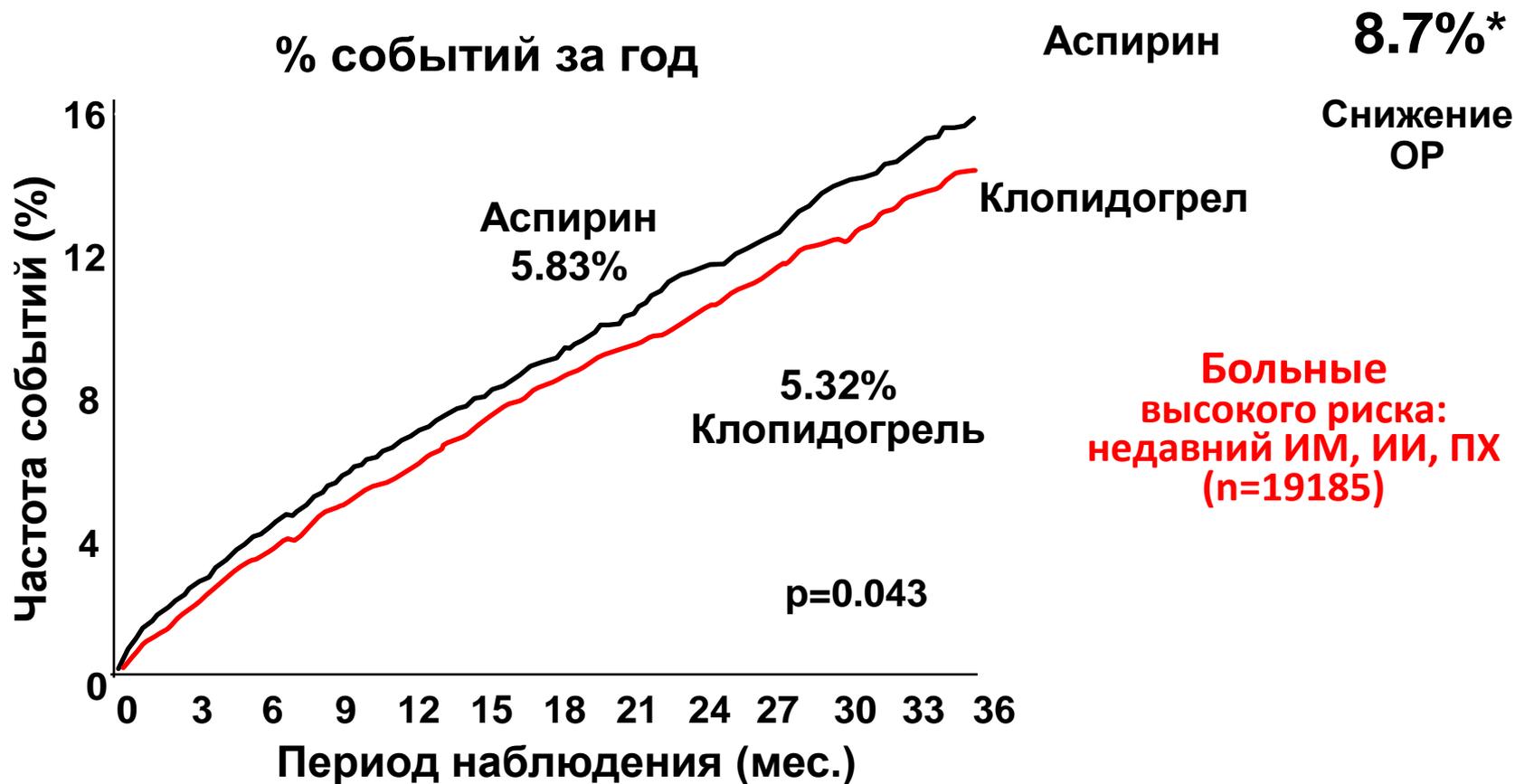
Clopidogrel:



КЛОПИДОГРЕЛ

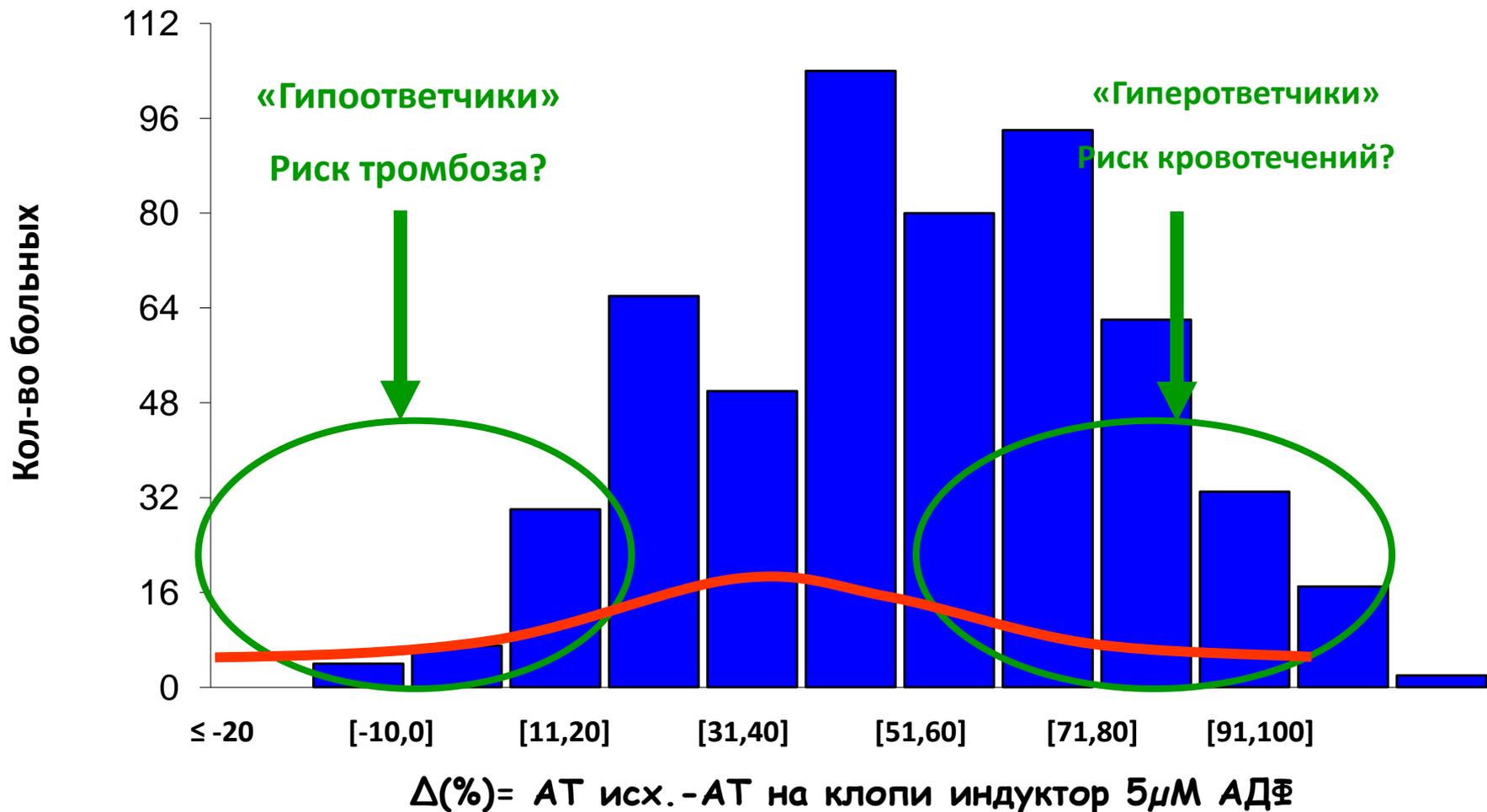
- селективная блокада АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов
- пролекарство - действует превращаясь в печени в активный метаболит(ы)
- нет эффекта in vitro
- необратимо модифицирует рецептор P2Y₁₂ → ↓ стимуляции аденилатциклазы с помощью АДФ
- ↓ АДФ-связывающих мест без изменения афинности
- устойчивая модификация P2Y₁₂ рецептора, зависит от длительности приёма, дозы
- макс эффект в дозе 400 мг → 2 часа;
- в дозе 75 мг/день → 4-7 дней (T_{1/2} = 8ч.)
- функция тромбоцитов восстанавливается через 7 дней после отмены

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КЛОПИДОГРЕЛА И АСПИРИНА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ИМ, ИИ, СЕРД.-СОС. СМЕРТИ

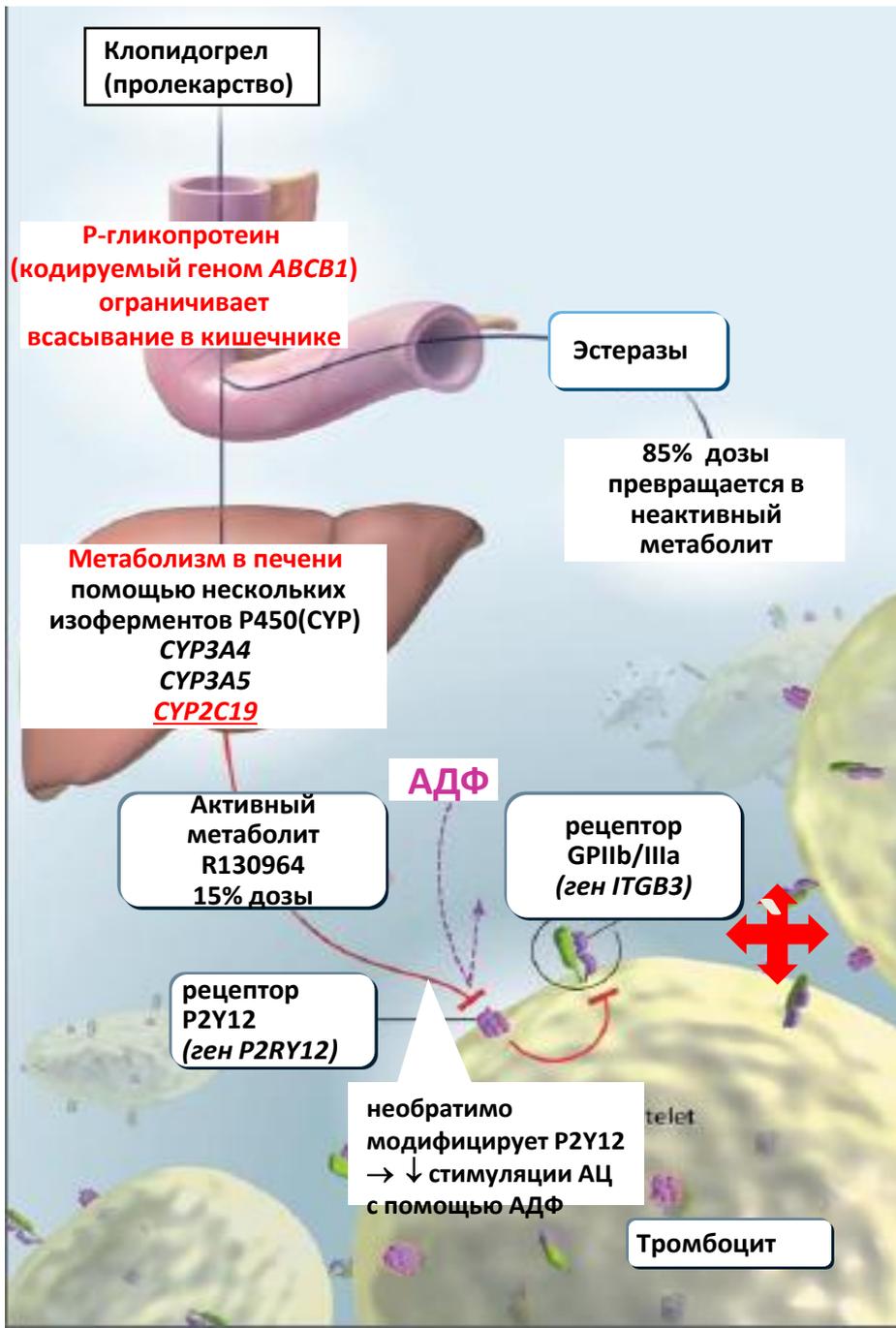


*ITT анализ

Больные различаются по степени снижения АТ после назначения клопидогрела



**От чего может зависеть
вариабельность ответа тромбоцитов
на клопидогрел?**



БЕЛКИ С ИЗВЕСТНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛА

Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events

Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D., Murielle Mary-Krause, Ph.D., Lina Quteineh, M.D., Elodie Drouet, M.Sc., Nicolas Méneveau, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Ph.D., Jean Ferrières, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Becquemont, M.D., Ph.D., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators

This article (10.1056/NEJMoa0808227) was published at NEJM.org on December 22, 2008.

N Engl J Med 2009;360:363-75.

Полиморфизмы гена P450C19, контролирующего метаболизм клопидогрела

«Дикий (нормальный)
генотип»

*CYP2C19*1/*1*

(у 74% европейцев)

Нормально

функционирующие аллели

*Полиморфизмы
CYP2C19*2 и CYP2C19*3
(~25%)*

т.н.основные аллели со сниженной
функциональной активностью

Ассоциируются:

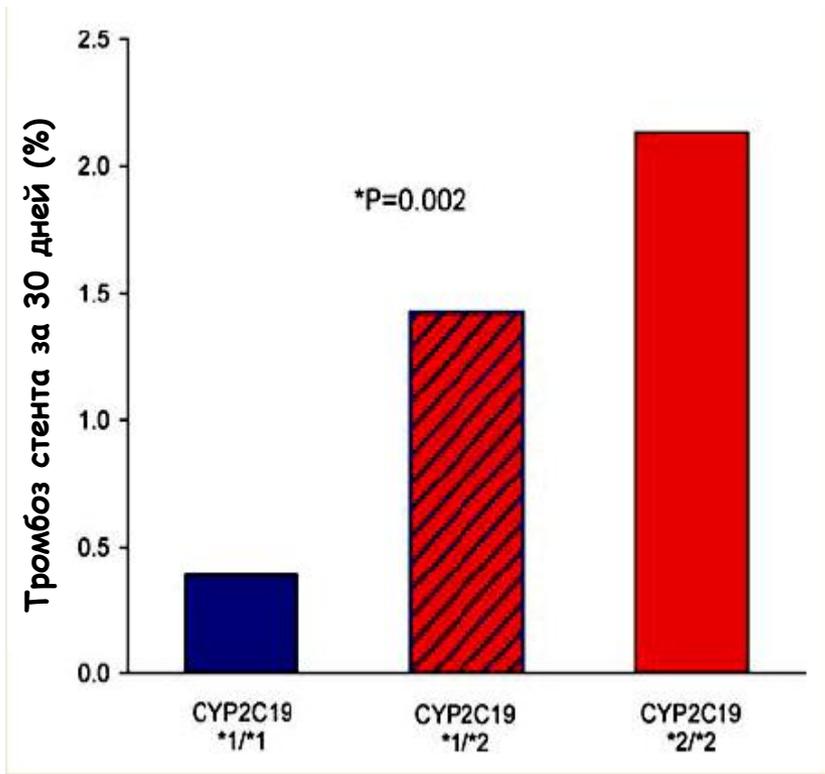
- со снижением активного метаболита клопидогрела
- меньшим подавлением функции тромбоцитов
- большей частотой тромботических исходов

*Редко
встречающиеся
аллели со
сниженным
метаболизмом:*

- *CYP2C19*4*
- *CYP2C19*5*
- *CYP2C19*6*
- *CYP2C19*7*
- *CYP2C19*8*

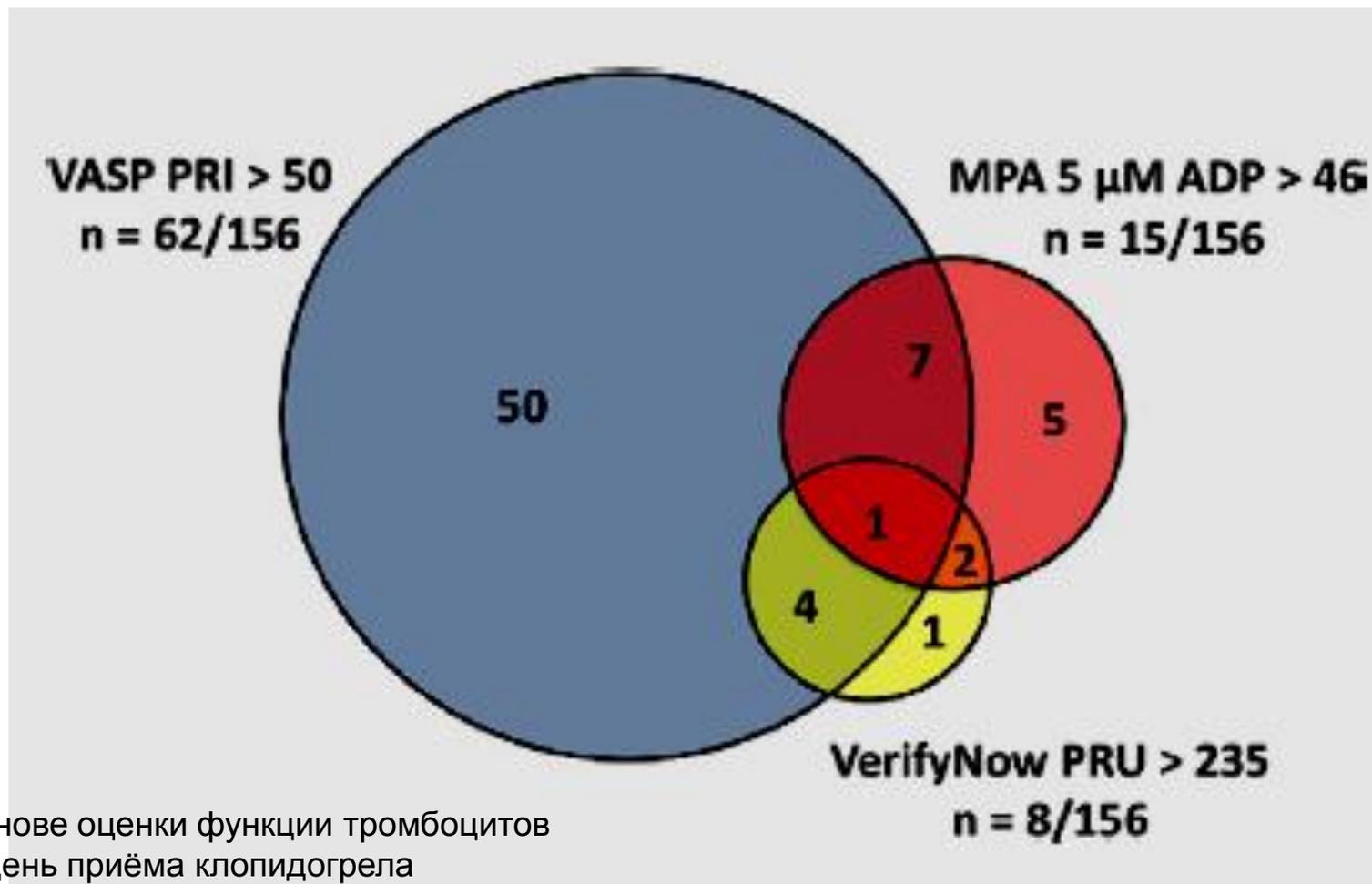
Не имеют
большого
практического
значения

Тромбозы стентов и варианты носительства CYP2C19 у больных ОКС, получающих клопидогрел



Вариант CYP2C19	ОР (95%ДИ)	%
*1/*1 (дикий тип)	1	0,87%
*1/*2 (гетерозигота)	3,34 (1,84=5,93)	2,94%
*2/*2 (гомозигота)	4,68 (1,55-14,11)	4,87%

Доля лиц* с высокой ОРТ по данным различных методов оценки функции тромбоцитов



*- на основе оценки функции тромбоцитов на 9-й день приёма клопидогрела

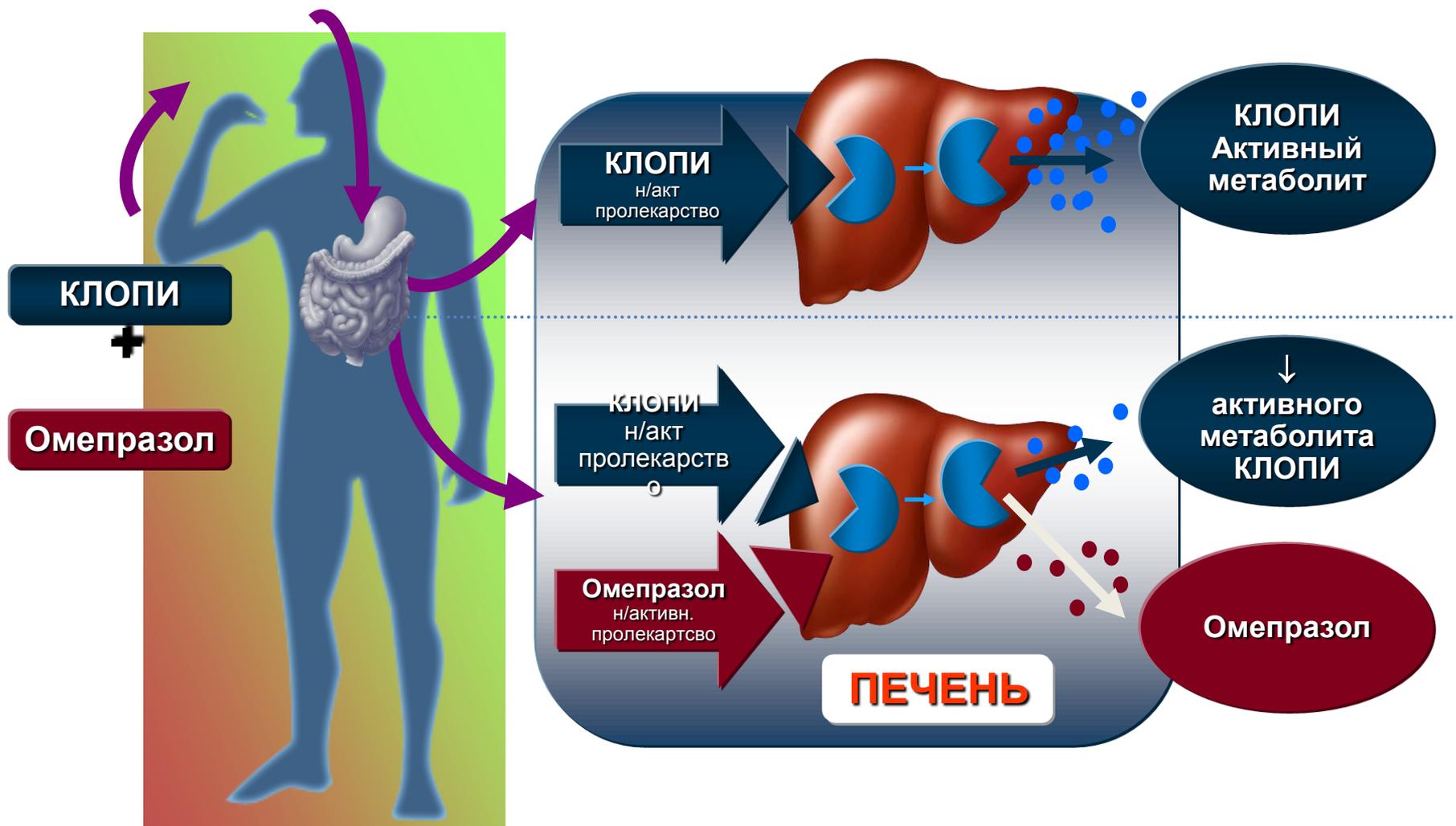
Рекомендации экспертов рабочей группы ЕКО

В каких случаях следует определять ОРТ

- При ЧКВ у отдельных больных ОКС, получающих клопидогрел, когда результат может повлиять на выбор другого блокатора рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов (prasugrela или ticagrelora)
 - ✓ внезапный тромбоз стента на фоне стандартных доз клопидогрела
 - ✓ при очень высоком риске пациента (тромбоз стента в анамнезе или ЧКВ очень высокого риска (ЧКВ единственной проходимой артерии, ствола ЛКА))

- При неосложненном коронарном ЧКВ у стабильных больных, а также при использовании тройной антитромботической терапии (АСП+КЛОПИ+АВК), определение ОРТ и изменение стандартной дозы клопидогрела или его замена на другой блокатор рецептора P2Y₁₂ не рекомендуется.

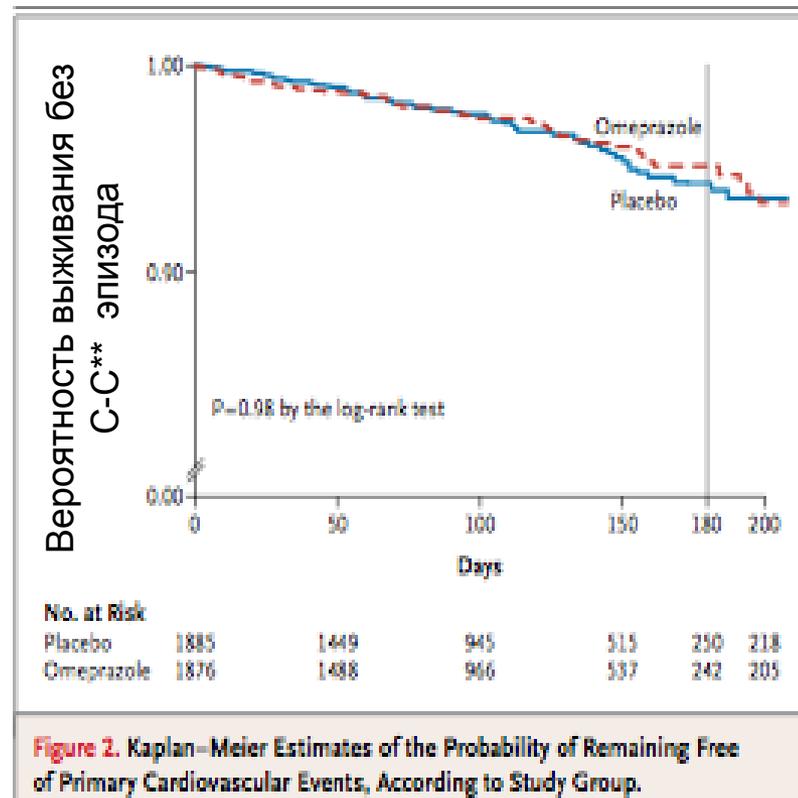
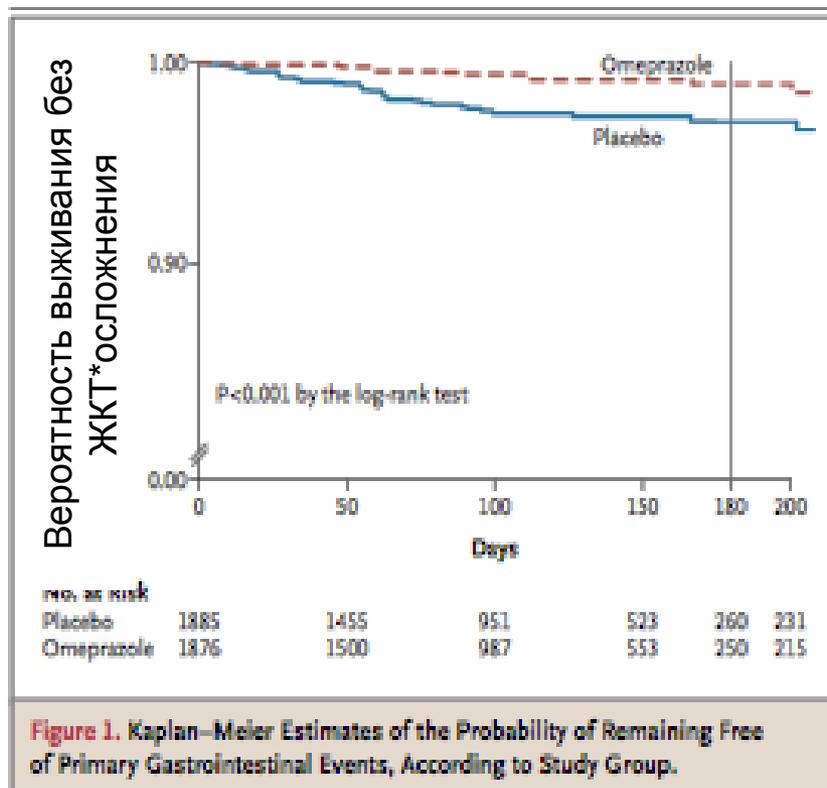
Метаболизм клопидогрела и омепразола



Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Byron L. Cryer, M.D., Charles F. Contant, Ph.D., Marc Cohen, M.D., Angel Lanias, M.D., D.Sc., Thomas J. Schnitzer, M.D., Ph.D., Thomas L. Shook, M.D., Pablo Lapuerta, M.D., Mark A. Goldsmith, M.D., Ph.D., Loren Laine, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Sabina A. Murphy, M.P.H., and Christopher P. Cannon, M.D., for the COGENT Investigators*

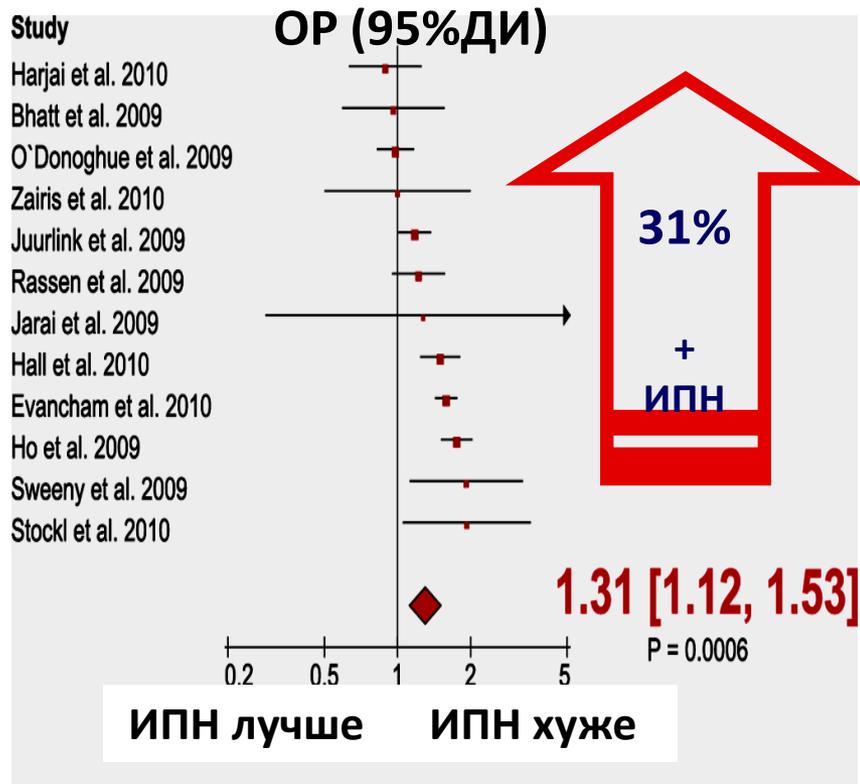
- CGT-2168 (75 мг клопидогреля+ 20 мг омепразола) у больных с ОКС или ЧКВ
- 3627 больных из 5000 запланированных
- Средний период наблюдения 133 дня, макс.362 дня
- Ограничения: прекращено досрочно из-за банкротства спонсора



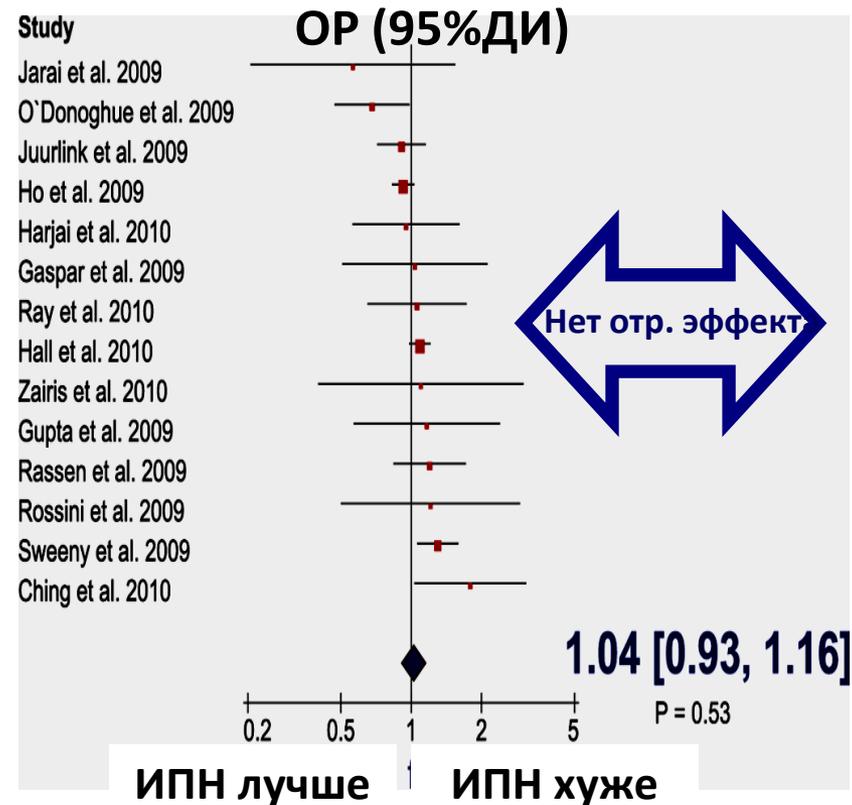
*- ЖКТ осложнения: кровотечения, боли, эрозии

** -С-С эпизод: ИМ, потребность в АКШ и ЧКВ

ИНФАРКТ МИОКАРДА



СМЕРТНОСТЬ



Jolanta SILLER-MATULA et al
 Medical University of Vienna,
 Heinrich-Heine-University, Düsseldorf,
 Kaiser-Franz-Joseph Hospital, Vienna,
 Wilhelminenhospital, Vienna

КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ЖКТ

Study

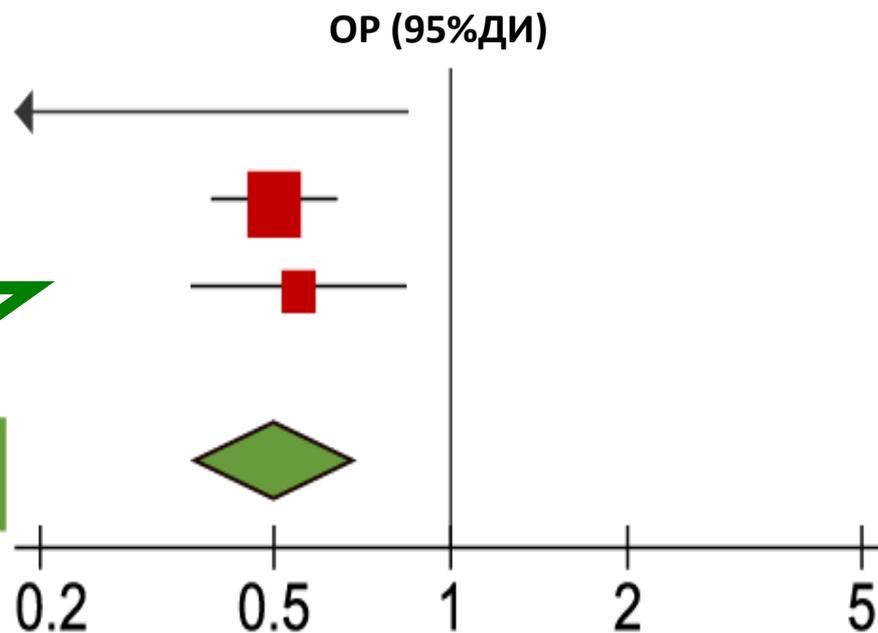
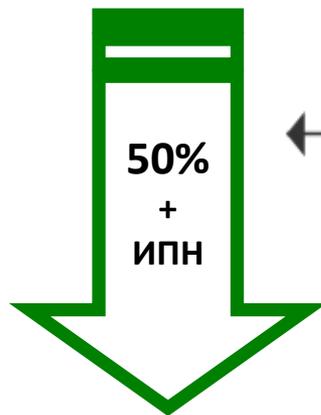
Ng et al. 2008

Ray et al. 2010

Bhatt et al. 2009

0.50 [0.37, 0.69]

P < 0.0001

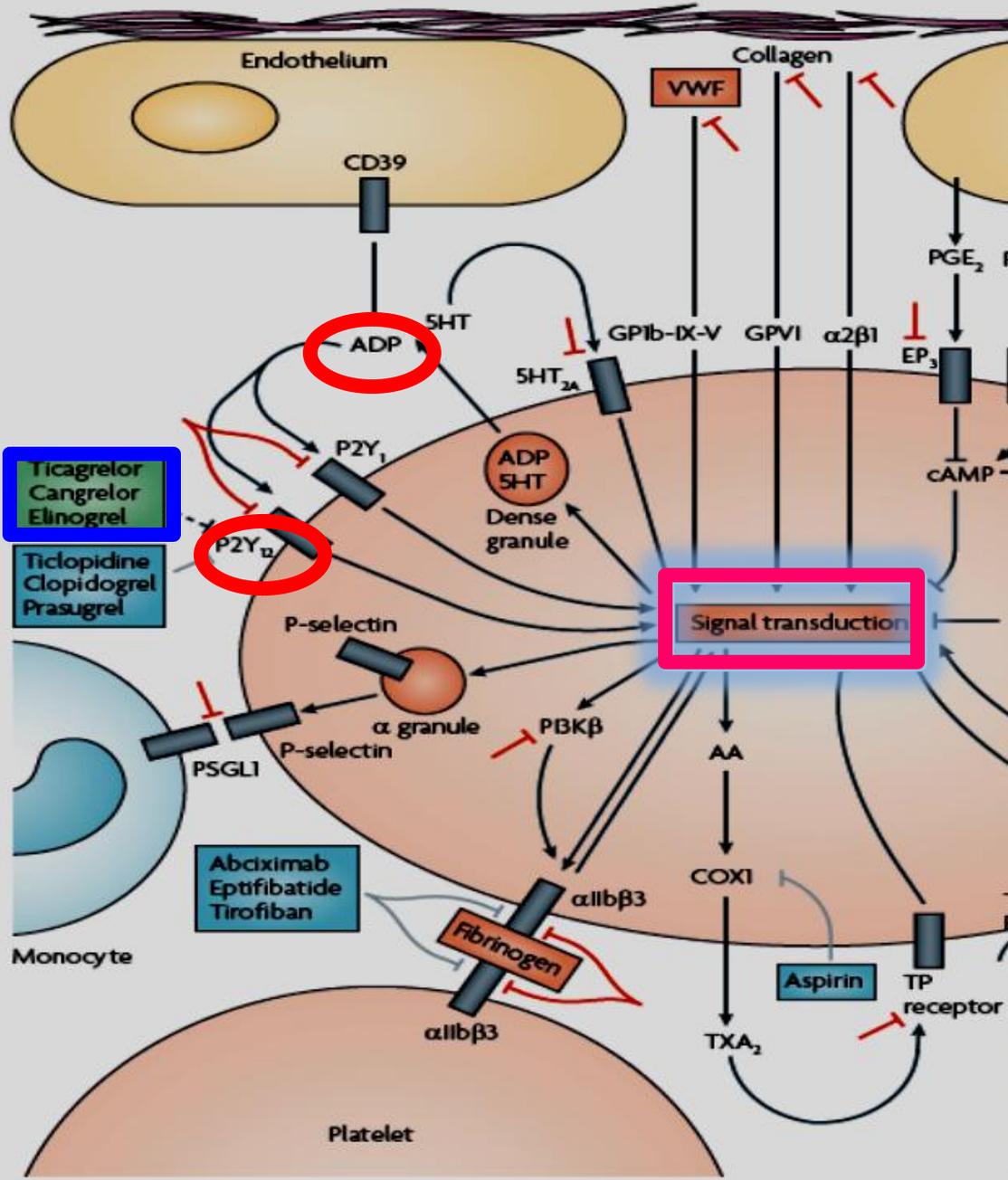
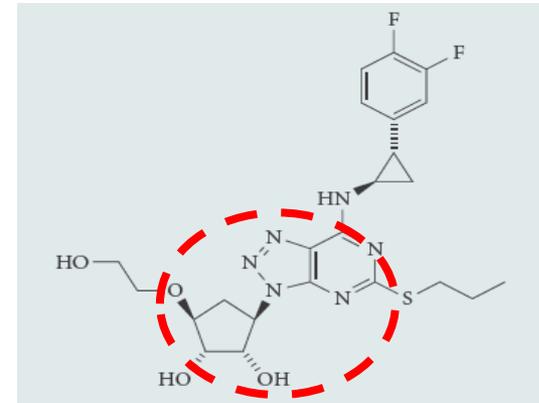


ИПН лучше

ИПН хуже

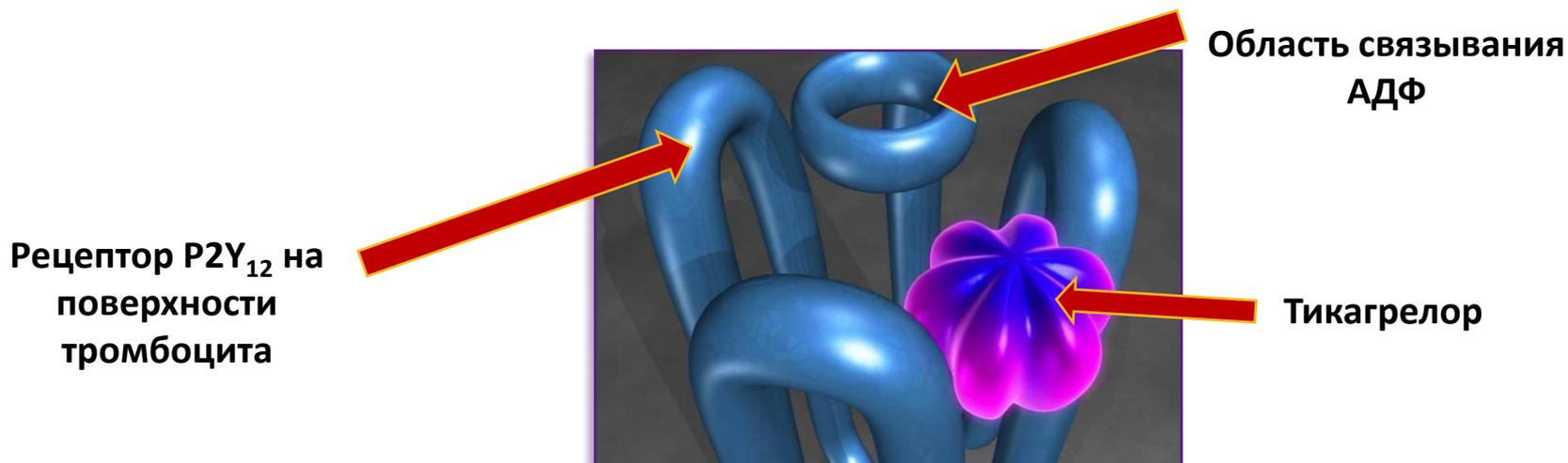
Jolanta SILLER-MATULA et al
Medical University of Vienna,
Heinrich-Heine-University, Düsseldorf,
Kaiser-Franz-Joseph Hospital, Vienna,
Wilhelminenhospital, Vienna

Тикагрелор

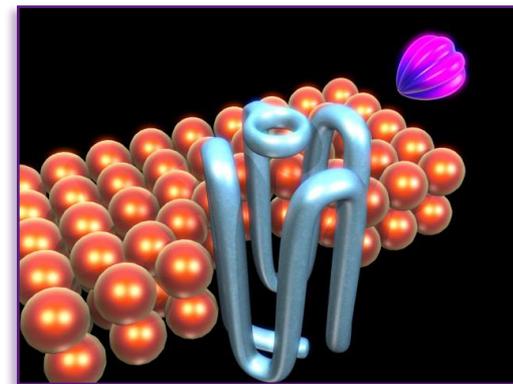
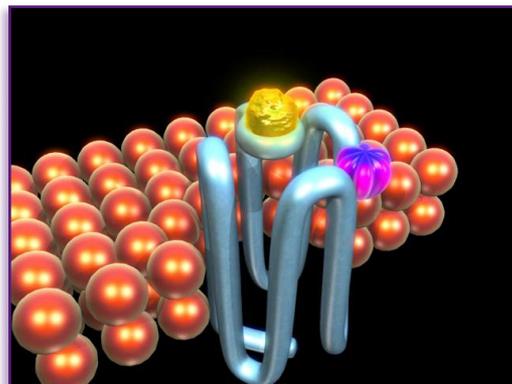
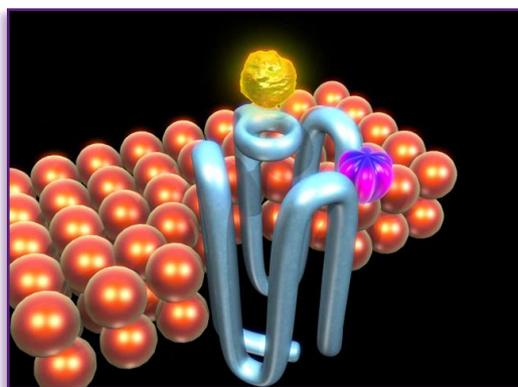


- Новый химический класс P2Y₁₂ ингибиторов -Цикло-пентил-триазоло-пиримидин (структура молекулы похожа на аденозин)
- Не пролекарство, не активируется в печени
- Начало действия в течение 2-х часов; пик в плазме через 2–3 часа
- Сильнее и быстрее, чем клопидогрел ингибирует тромбоциты
- Обратимое связывание
- Степень ингибирования зависит от концентрации в плазме
- Действие прекращается через 36–48 часов⁶
- Функция восстанавливается у всех живущих тромбоцитов

Механизм действия тикагрелора



Тикагрелор не взаимодействует с областью связывания АДФ на рецепторе



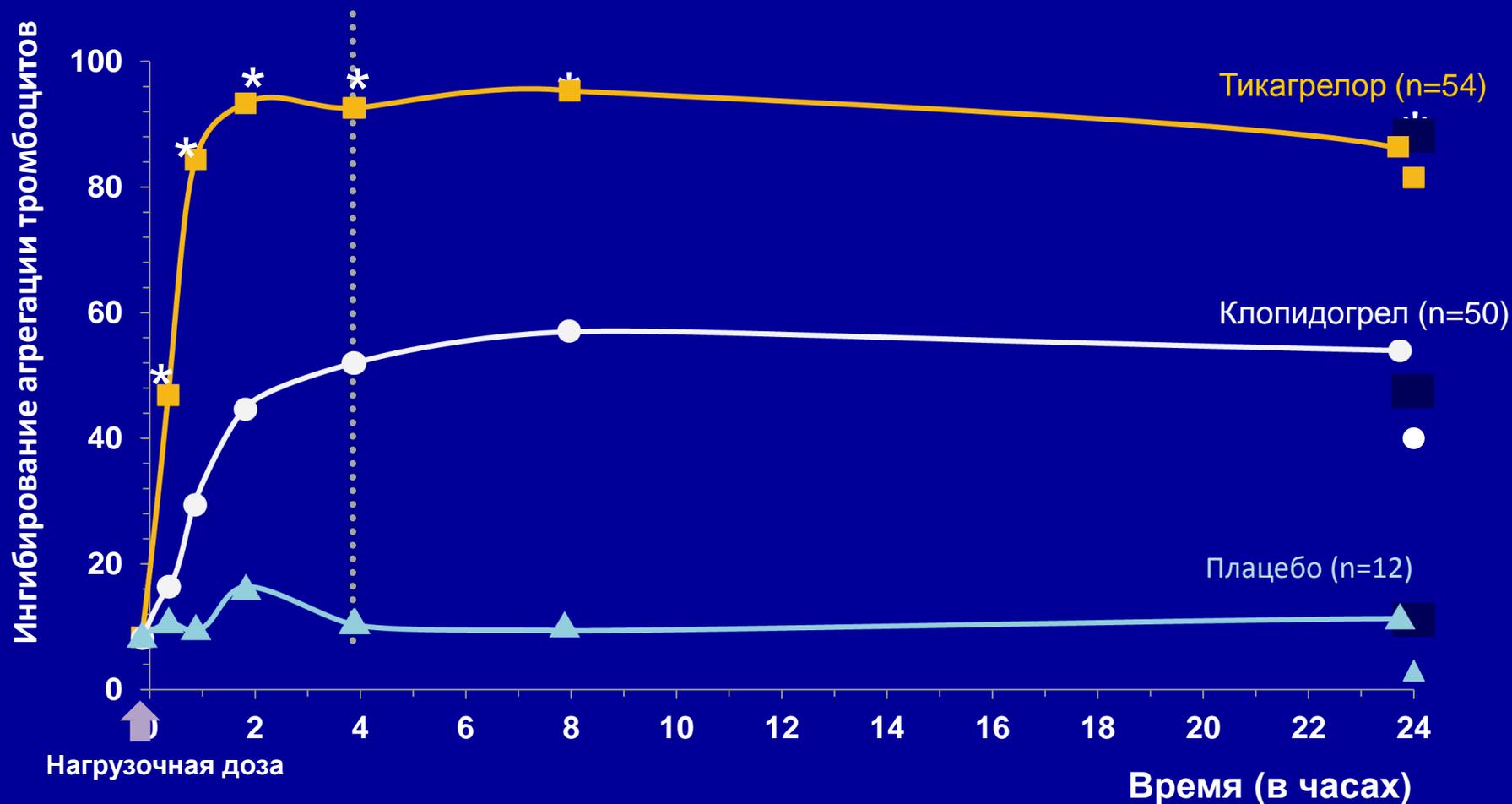
Тикагрелор связывается непосредственно с рецептором P2Y₁₂, приводя к обратимому ингибированию активации и агрегации тромбоцитов

Husted S, et al. *Euro Heart J.* 2006;27:1038–1047.

Gurbel PA, et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(8):989–1004.

Van Giezen JJ, et al. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1556–1565.

Ингибирование агрегации тромбоцитов: начало эффекта



Тикагрелор, нагрузочная доза в 180 мг у пациентов со стабильным течением ИБС
Клопидогрел, нагрузочная доза в 600 мг у пациентов со стабильным течением ИБС

* $P < 0,0001$ тикагрелор vs клопидогрел

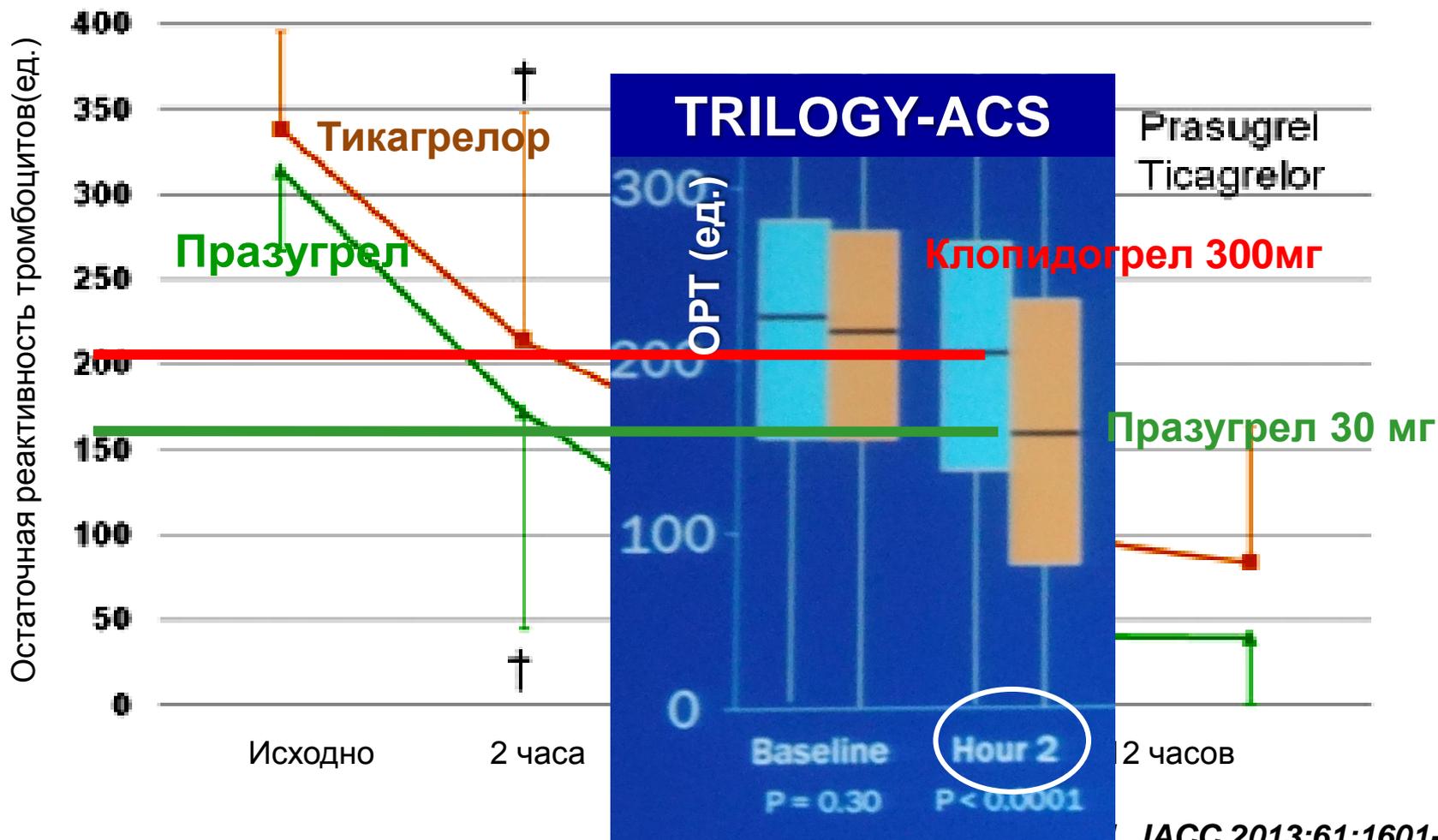
ПРАЗУГРЕЛ, ТИКАГРЕЛОР И ОРТ У БОЛЬНЫХ ИМ ↑ ST

Две группы больных ИМ↑ST в первые 12 часов

Рандомизация: 1) 60 мг празугрела до перв. ЧКВ затем 5-10 мг (n=25)

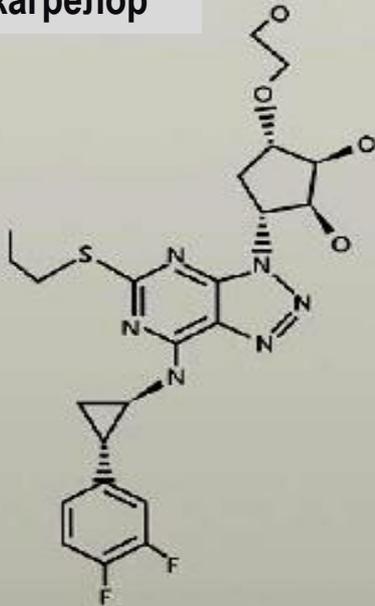
2) 180 мг тикагрелора до перв. ЧКВ затем 90X2p (n=25)

Все получали АСП-100мг

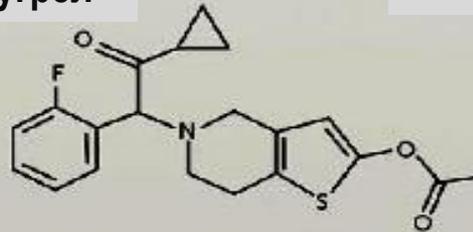


БЛОКАТОРЫ P₂Y₁₂ РЕЦЕПТОРОВ

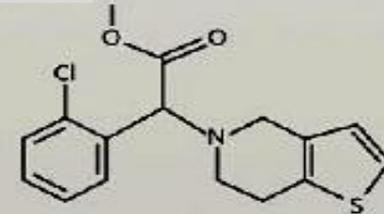
Тикагрелор



Празугрел



Клопидогрел



Нет превращения

Тикагрелор

Празугрел

Клопидогрел

полиморфизмы
гена ABCB1,
контролирующего
P гликопротеин

1-e

CYP-dependent
oxidation
CYP1A2
CYP2B6
CYP2C19

1

CYP-dependent
oxidation
CYP3A4/5
CYP2B6
CYP2C19
CYP2C9
CYP2D6

2-e

CYP-dependent
oxidation
CYP2C19
CYP3A4/5
CYP2B6

Binding

P2Y₁₂

Platelet

Ингибиторы P₂U₁₂ рецепторов тромбоцитов

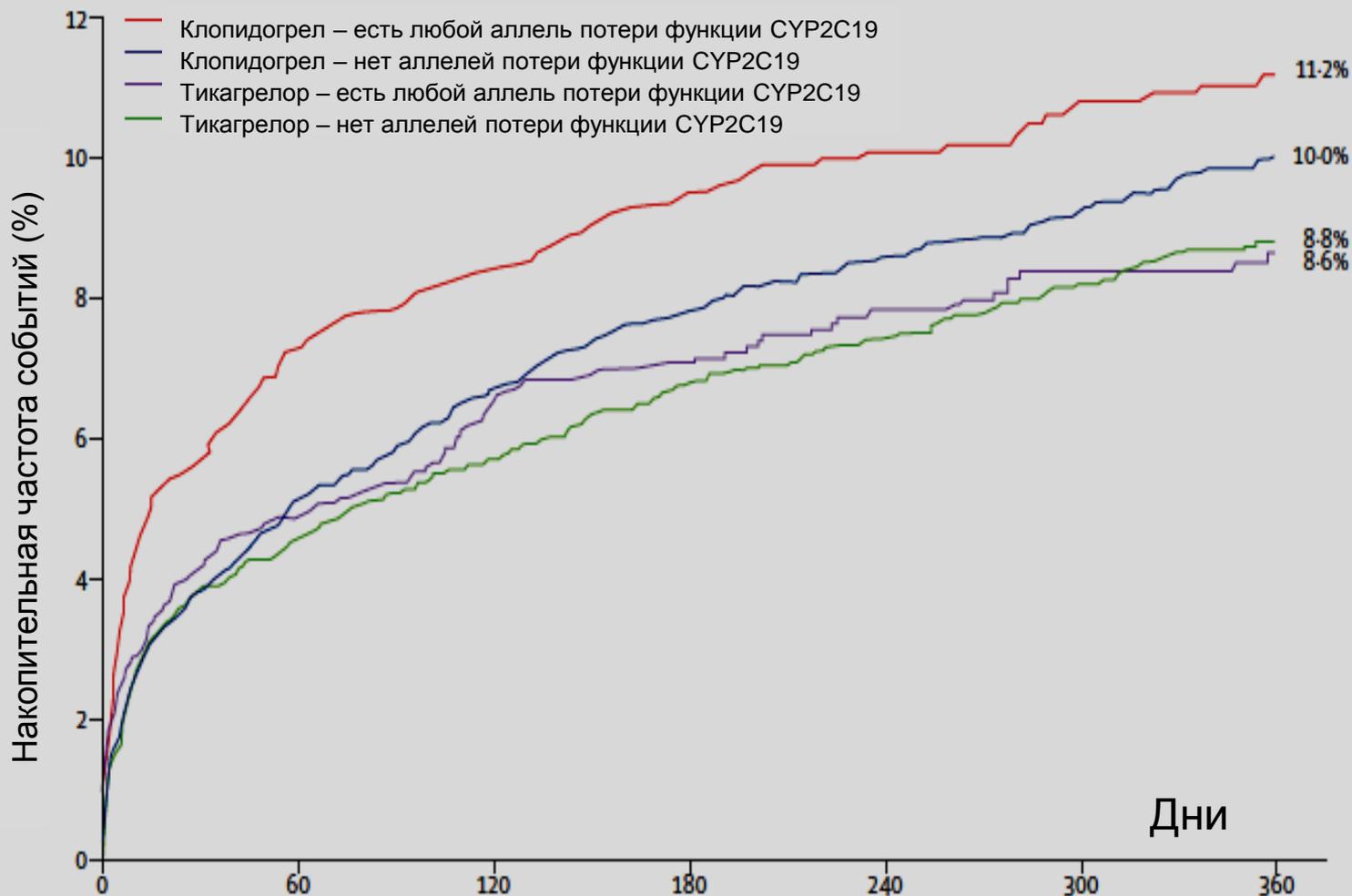
	Клопидогрел	Празугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазолопиримидин
Обратимость действия на тромбоциты	Необратимо	Необратимо	Обратимо
Метаболизм в печени	Пролекарство 2 превращения в печени	Пролекарство 1 превращение в печени	Активное лекарство
Начало действия (подавление АТ на 50%)	2-4 часа	30 минут	30 минут
Длительность эффекта	3-10 дней	5-10 дней	3-4 дня
Прекращение действия	медленно	медленно	быстрее
Прекращение приёма перед операцией	5 дней	7 дней	5 дней
Лекарственная форма, кратность приёма	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 2 раза в день
Клинический эффект vs клопидогрел		Эффективнее, но не у всех	Эффективнее

PLATO. Первичная конечная точка в зависимости от носительства аллелей CYP2C19

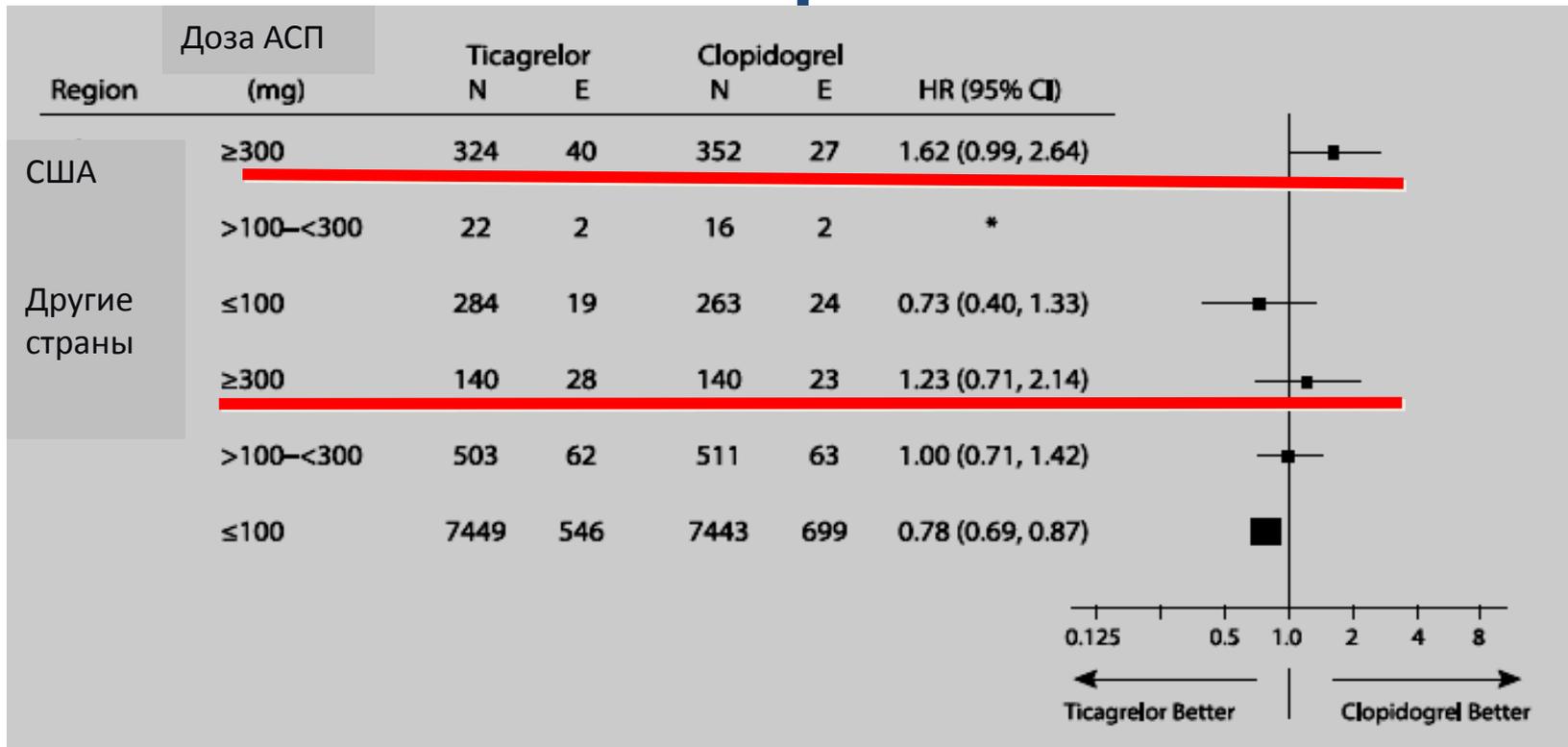
Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial

Lars Wallentin, Stefan James, Robert F Storey, Martin Armstrong, Bryan J Barratt, Jay Horrow, Steen Husted, Hugo Katus, P Gabriel Steg, Svati H Shah, Richard C Becker, for the PLATO investigators

www.thelancet.com Published online August 29, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61274-3



Эффективность тикагрелора и доза аспирина



Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial
 Kenneth W. Mahaffey, Daniel M. Wojdyla, Kevin Carroll, Richard C. Becker, Robert F. Storey, Dominick J. Angiolillo, Claes Held, Christopher P. Cannon, Stefan James, Karen S. Pieper, Jay Horrow, Robert A. Harrington, Lars Wallentin and on behalf of the PLATO Investigators
Circulation published online Jun 27, 2011;
 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498

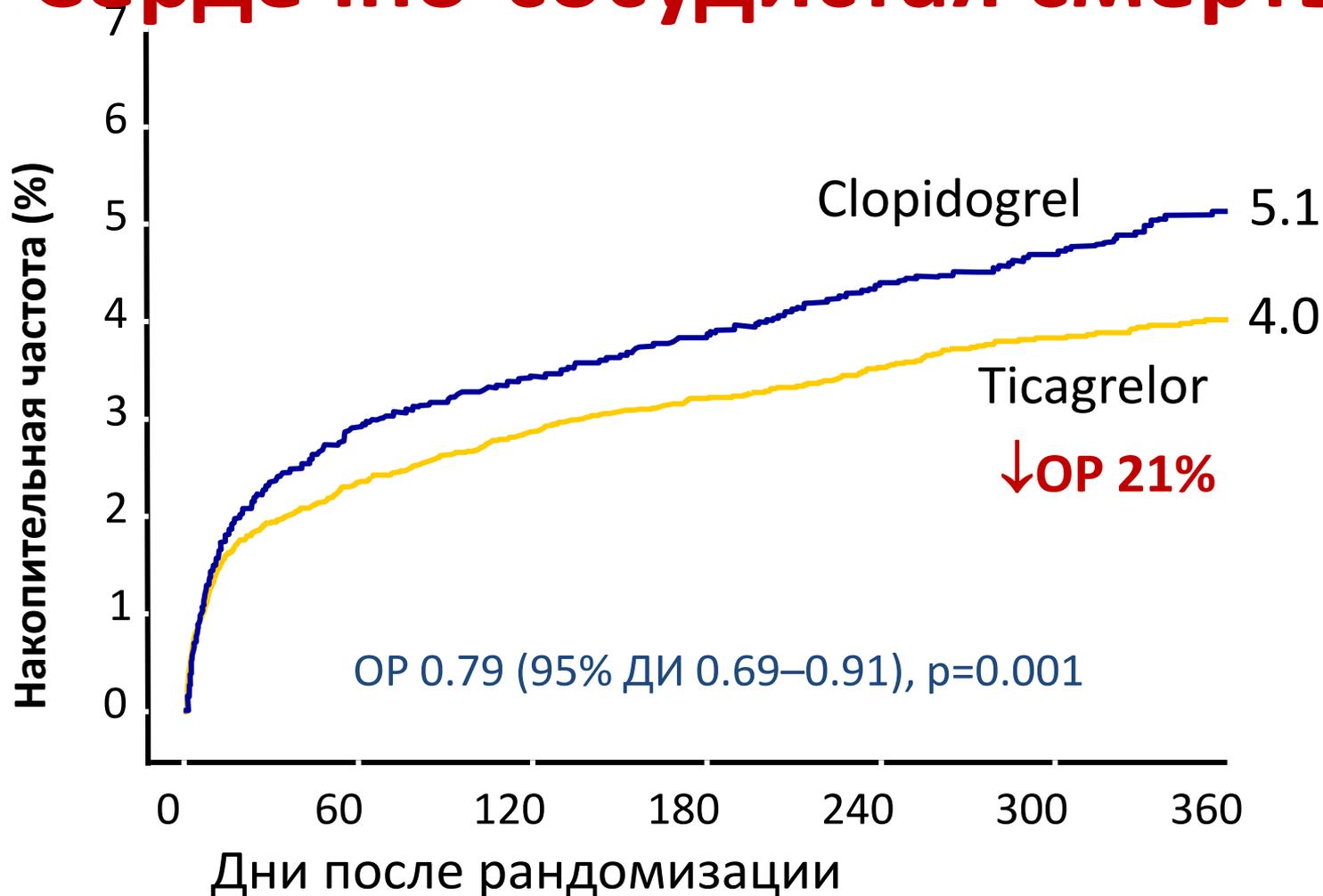
PLATO: кровотечения

Характеристика кровотечений	Тикагрелор	Клопидогрел	p
Большие кровотечения все по критериям PLATO	11,6	11,2	НЗ
Летальные и угрож. жизни по критериям PLATO	5,8	5,8	НЗ
Большие и малые по критериям PLATO	16,1	14,6	0,0084
Кровотечение, связанное с АКШ	42% из 1584 с АКШ		
Большие по критериям PLATO	4,5	3,8	0,0264
Внутричерепные без связи с процедурами	0,3% (n=27)	0,2% (n=14)	
- из них фатальных	11	1	

- ❑ Тика и клопи не различались по частоте больших кровотечений в целом по критериям PLATO (11,6%/год и 11,2%/год, соответственно), летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8%/год в обеих группах).
- ❑ Однако совокупная частота больших и малых кровотечений по критериям PLATO была выше в группе тикагрелора (16,1%) по сравнению с клопидогрелом (14,6%, p=0,0084).

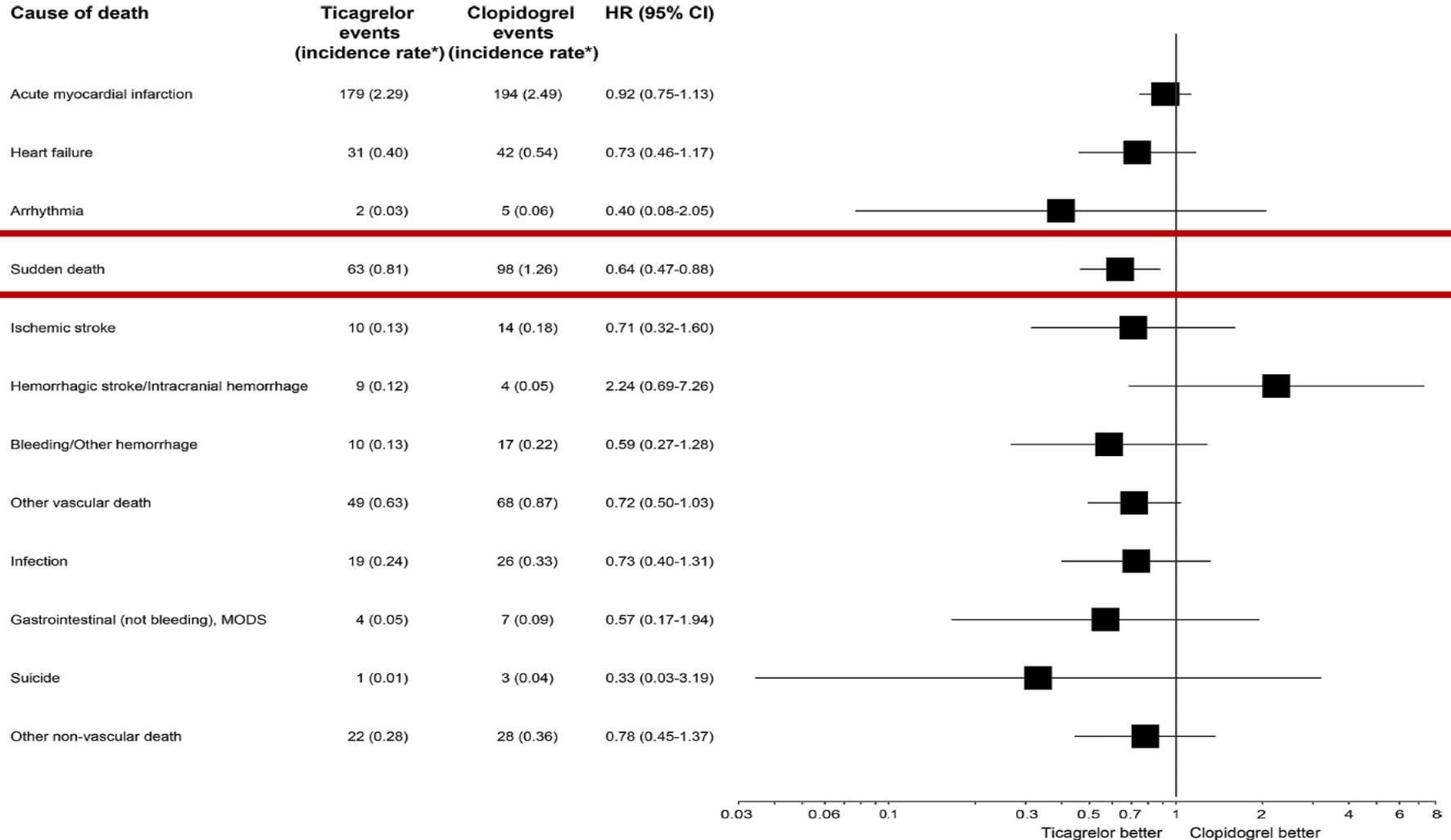
**Основания для поиска иного
механизма действия
тикагрелора**

Сердечно-сосудистая смерть



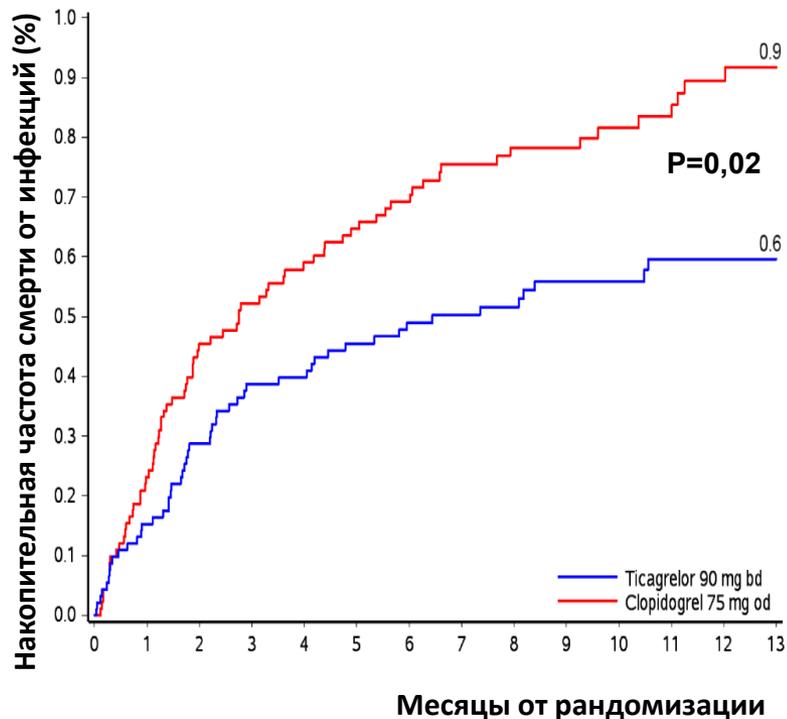
9,333	8,294	8,822	8,626	7119	5,482	4,419
9,291	8,865	8,780	8,589	7079	5,441	4,364

Анализ причин смерти у больных ОКС в исследовании PLATO

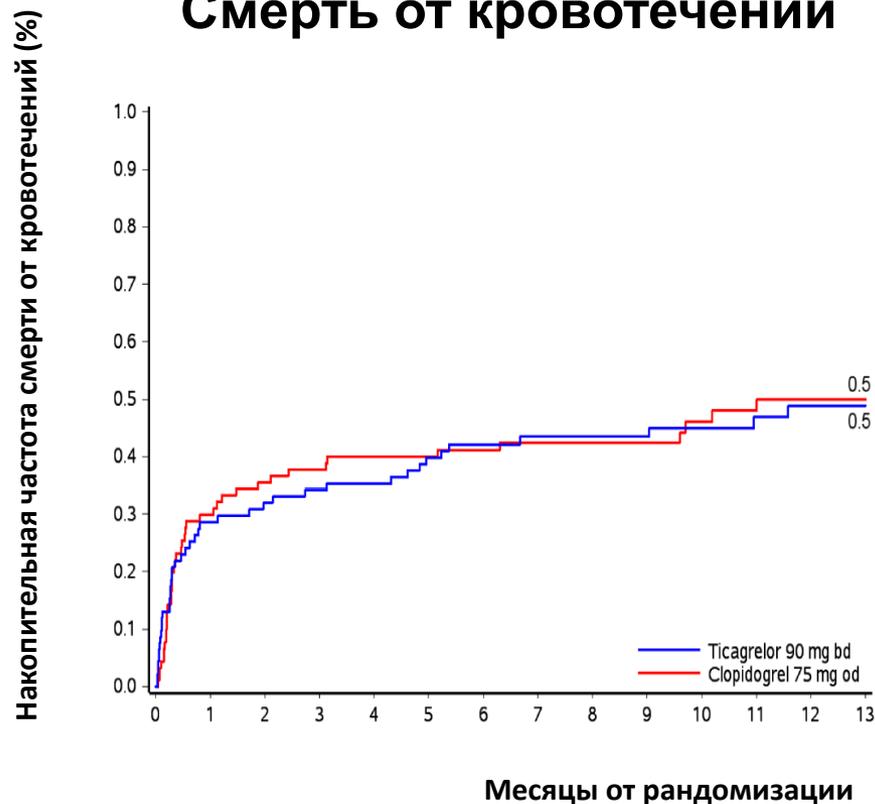


Анализ причин смерти у больных ОКС в исследовании PLATO

Смерть от инфекций



Смерть от кровотечений

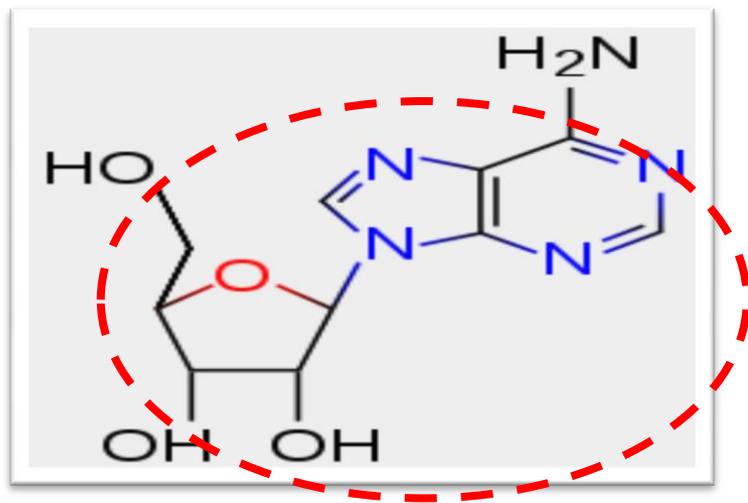


Частота побочных действий тикагрелора

(по результатам PLATO)

Побочное действие	Тика	Клопи	р	Комментарий и рекомендации производителя
Одышка (%)	13,8	7,8	<0,001	Слабая и умеренная, у 30% исчезла через 7 дней/ Чаще у пожилых, у пациентов с ХСН, ХОБЛ, бр.астмой Тика не принимать при наличии связи одышки с тикагрелором
Прекратившие лечение из-за одышки (%)	0,9	0,1	<0,001	
Синкопальные эпизоды, n (%)	100 (1,1)	76 (0,8)	0,08	Мало опыта Тикагрелор использовать с осторожностью: • у пациентов с риском брадикардии (СССУ без ЭКС, с А-В блокада II-III, бради-синкопами) • одновременно с препаратами ↓ ЧСС.
Брадикардия, n (%)	409 (4,4)	372 (4,0)	0,21	
Δ% ↑ Креатинина через 1 месяц (M±SD)	10 ± 22	8 ± 21	<0,001	у 25,5% больных Креатинин ↑ >30% ↑ креатинина >50%, чаще у пациентов > 75 лет, при тяжелой ХПН, при приёме АРА Тикагрелор использовать с осторожностью у пациентов > 75 лет, при тяжелой ХПН, при приёме АРА
Δ% ↑ Креатинина через 12 месяцев (M±SD)	11 ± 22	9 ± 22	<0,001	
Δ% ↑ Креатинина через 1 месяц после прекращ.	10 ± 22	10 ± 22	0,59	
Δ% ↑ МК через 1 месяц (M±SD)	14 ± 46	7 ± 44	<0,001	Мочевая кислота ↑ у 22% пациентов. Побочные явления, связанные с гиперурикемией у 0,5% Подагрический артрит - 0,2% (не связанный с приемом препарата). Тикагрелор использоваться с осторожностью у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. Избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.
Δ% ↑ МК через 12 месяцев (M±SD)	15 ± 52	7 ± 31	<0,001	
Δ% ↑ МК через 1 месяц после прекращ. (M±SD)	7 ± 43	8 ± 48	0,56	

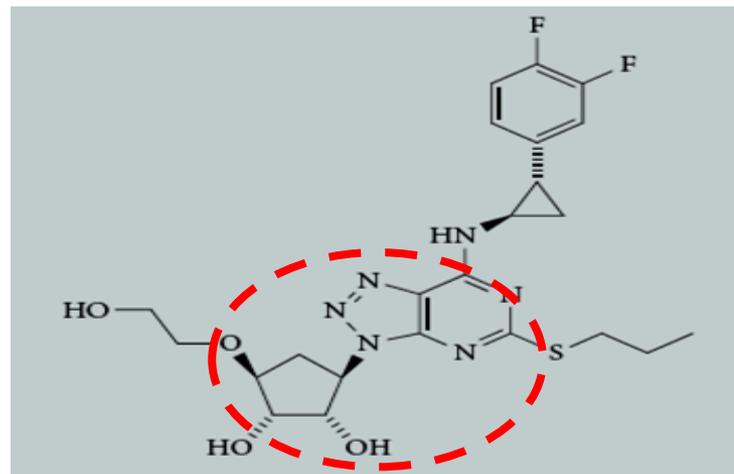
Сходство молекул аденозина и тикагрелора



Аденозин

**Длительная модуляция
пуринорецепторов аденозином
потенциально может**

- улучшать сократимость,
- улучшать сосудистый тонус,
- защищать кардиомиоциты
- обладать антиаритмическим действием
- обладать противовоспалительным действием

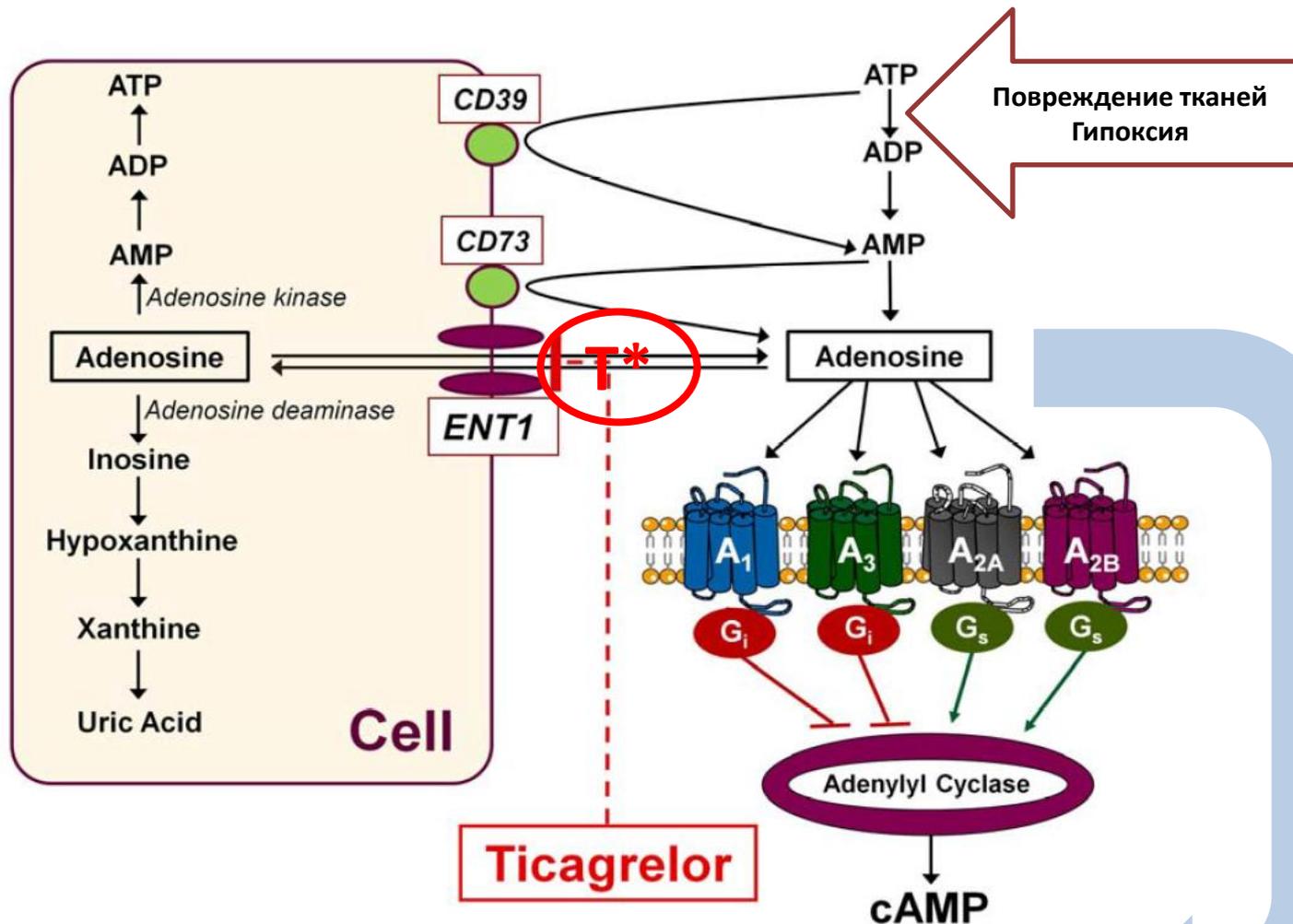


Тикагрелор

Признаки перегрузки аденозином

- бронхоконстрикция → одышка
- асистолия, паузы
- тревога, панические атаки
- нарушение пуринового обмена → повышение креатинина, мочевой кислоты

Тикагрелор ингибирует захват аденозина, воздействуя на ENT-1 (Na-независимый транспортёр аденозина)



* Тикагрелор, связанный с ENT-1.

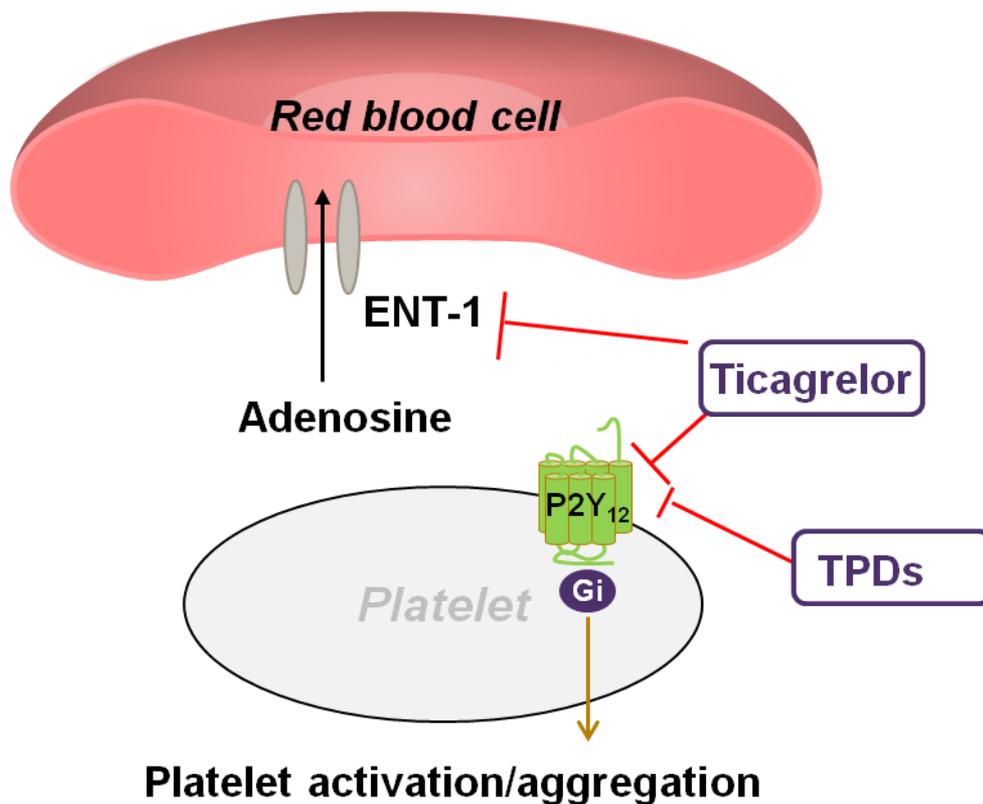
ENT-1 = равновесная нуклеотидная транспортная система 1

King AE, et al. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:416–425;

Van Giezen JJ, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17:164–172.

Вазодилатация
Кардиопротективное действие
Антитромбоцитарное действие
Модуляция воспаления

Двойной механизм действия тикагрелора обуславливает антитромбоцитарный эффект и усиленный аденозиновый ответ



- Ингибирование ENT-1 транспортера^{3,4}
 - Усиленный эндогенный аденозиновый ответ
- Ингибирование рецептора P2Y₁₂¹
 - Антитромбоцитарный эффект

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.

ENT - равновесный нуклеозидный транспортер

. Список литературы

1. van Giezen JJJ, et al. *J Thromb Haemost* 2009;7:1556–1565.

2. Nylander S, et al. *J Thromb Haemost* 2013;11:1867–1876.

3. van Giezen JJJ, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17:164–172.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И
КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АДЕНОЗИНА И
ТИКАГРЕЛОРА**

Доклиническое изучение влияния тикагрелора на эффекты, вызываемые аденозином

- Тикагрелор дозозависимо ингибирует захват аденозина эритроцитами человека [Van Giezen 2012]
 - ✓ Эффект примерно в 10 раз уступает по мощности действию дипиридамола, являющегося стандартной моделью ингибитора транспорта аденозина [Gresele 1986; Van Giezen 2012]

Тикагрелор усиливает физиологический ответ организма человека на введение аденозина

- у 40 добровольцев измеряли V коронарного кровотока после в/в возрастающих доз аденозина

	После приёма 180 мг тикагрелора	После приёма плацебо
Скорость коронарного кровотока после в/в аденозина	↑↑↑	↑
	Чем больше концентрация тикагрелора, тем больше ↑ коронарный кровоток	
Подавление действия аденозина теofilлином	+	+

✓ **Эффекты аденозина, усиливаются тикагрелором, а нивелируются теofilлином, т.е. тикагрелор действует и на аденозиновый рецептор**

noat.ru