



Тикагрелор — легенда современной кардиологии

Гиляревский С. Р.

В статье представлены научные факты, на которых основана тактика применения тикагрелора у пациентов с различными формами коронарной болезни, включая как острые, так и хронические. Приводятся доказательные данные, подтверждающие преимущества приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом, а также преимущества приема тикагрелора в сочетании с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (АСК) по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с хроническим течением коронарной болезни сердца. Особое внимание в обзоре уделяется тактике назначения антитромботической терапии у пациентов в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда. Рассматривается обоснованность использования в такой ситуации добавления к АСК низкой дозы тикагрелора, а не ривароксабана. Обсуждается вопрос о преимуществах применения оригинального препарата тикагрелора (Брилинта), а не его воспроизведенных аналогов. Приводятся данные о плейотропном эффекте тикагрелора, имеющем дополнительные положительные эффекты у пациентов, перенесших инфаркт миокарда: в частности, уменьшение выраженности ремоделирования миокарда. Обсуждаются возможные механизмы, обуславливающие плейотропный эффект применения тикагрелора, например, повышение уровня аденозина в тканях. Приводятся данные о возможном влиянии приема тикагрелора на риск развития пневмонии и сепсиса, в т.ч. данные, полученные в исследовании менделевского типа, которые подтверждают результаты анализа исследования PLATO. В целом, в обзоре представлена подробная научная информация, которая подтверждает мнение о том, что тикагрелор уже сегодня можно считать легендой современной кардиологии.

Ключевые слова: тикагрелор, ингибиторы P2Y₁₂, острый коронарный синдром, хронический коронарный синдром, плейотропные эффекты.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия.

Ticagrelor — a legend of modern cardiology

Gilyarevsky S. R.

The article presents the evidence on the basis of which the ticagrelor is used in patients with various forms of coronary artery disease, including both acute and chronic. Evidence is provided to support the benefits of ticagrelor over clopidogrel in patients with acute coronary syndrome, as well as the benefits of ticagrelor in combination with a low dose of acetylsalicylic acid (ASA) compared with ASA monotherapy in patients with chronic coronary artery disease. Particular attention in the review is paid to antithrombotic therapy in patients in the long term after myocardial infarction. The rationale for using a low dose of ticagrelor rather than rivaroxaban in this situation is being considered. The advantages of original ticagrelor (Brilinta) rather than generics are being discussed. Data are provided on the pleiotropic effects of ticagrelor, which may have additional positive effects in patients after myocardial infarction, which are manifested in a decrease in the severity of myocardial remodeling. Possible mechanisms causing the pleiotropic effects of ticagrelor, in particular the increase in adenosine levels in tissues, are discussed. Data are presented on the possible effect of ticagrelor on the risk of pneumonia and sepsis, including data obtained in a Mendelian randomization study, which confirms the results of the PLATO study. Overall, the review provides detailed evidence that supports the view that ticagrelor can already be considered a legend of modern cardiology.

Гиляревский С. Р. — в.н.с., руководитель центра кардиологии, ORCID: 0000-0002-8505-1848.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sgilarevsky@rambler.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin — Thrombolysis in Myocardial Infarction 54, PLATO — Platelet Inhibition and Patient Outcomes, THEMIS — The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Рукопись получена 18.07.2024

Рецензия получена 03.08.2024

Принята к публикации 22.08.2024



Для цитирования: Гиляревский С. Р. Тикагрелор — легенда современной кардиологии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6052. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6052. EDN ZMPOOC

Keywords: ticagrelor, P2Y₁₂ inhibitors, acute coronary syndrome, chronic coronary syndrome, pleiotropic effects.

Relationships and Activities: none.

Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Center, Moscow, Russia.

Gilyarevsky S. R. ORCID: 0000-0002-8505-1848.

Corresponding author:
sgilarevsky@rambler.ru

Received: 18.07.2024 **Revision Received:** 03.08.2024 **Accepted:** 22.08.2024

For citation: Gilyarevsky S. R. Ticagrelor — a legend of modern cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6052. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6052. EDN ZMPOOC

Ключевые моменты

- Тикагрелор представляет собой мощный антиагрегант, ингибитор рецепторов P2Y₁₂, применение которого в составе двойной антиагрегантной терапии приводит к улучшению прогноза широкого круга пациентов с коронарной болезнью сердца.
- Эффективность применения тикагрелора может быть обусловлена не только эффективным подавлением агрегации тромбоцитов, но и плеiotропным эффектом.
- Доказательная база, свидетельствующая о преимуществах применения тикагрелора, а также подтверждение положительных эффектов его приема в клинической практике, позволяет считать тикагрелор легендой современной кардиологии.

Применение эффективной антитромботической терапии представляет собой неотъемлемую и принципиально важную часть лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на всех этапах лечения, включая отдаленный период [1]. Несмотря на то, что выбор антитромботической терапии как определенных препаратов, так и состава комбинированной терапии, а также ее начало и продолжительность зависят от характеристик пациентов и особенностей вмешательства на коронарных артериях (КА), тактика первого ряда при ОКС остается универсальной и включает применение комбинированной антиагрегантной терапии с использованием ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибиторов P2Y₁₂ [1], среди которых тикагрелор занимает особое место.

Тикагрелор представляет собой пероральный антиагрегант, ингибирующий рецепторы P2Y₁₂. Он был первым представителем нового химического класса антиагрегантов, циклопентилтриазолопиримидинов, который обратимо связывается с рецептором P2Y₁₂, предотвращая активацию тромбоцитов, опосредованную действием аденозиндифосфата, и обуславливая подавление агрегации тромбоцитов [2, 3]. В отличие от других ингибиторов P2Y₁₂, в частности, клопидогрела и прасугрела, которые относятся к классу тиенопиридиновых производных, тикагрелор обратимо ингибирует соответствующие рецепторы. Кроме того, такие тиенопиридиновые антиагреганты представляют собой пролекарства, что определяет необходимость их активации в печени за счет изофермента CYP2C19 системы цитохрома P-450, в то время как тикагрелор представляет собой активный препарат и при его применении не требуется активация в печени, что снижает роль генетических

Key messages

- Ticagrelor is a powerful antiplatelet agent, an inhibitor of P2Y₁₂ receptors, the use of which as part of DAPT improves the prognosis of a wide range of patients with coronary artery disease.
- The effectiveness of ticagrelor may be due not only to effective inhibition of platelet aggregation, but also to pleiotropic effects.
- The evidence base demonstrating the benefits of ticagrelor, as well as confirmation of its positive effects in clinical practice, makes it possible to consider ticagrelor a legend of modern cardiology.

факторов и лекарственных взаимодействий в достижении быстрого и эффективного подавления агрегации тромбоцитов.

Известно, что активация клопидогрела, необходимая для начала его действия, нарушена у носителей аллелей потери функции CYP2C19, что может приводить к снижению терапевтической эффективности почти у 30% пациентов [4]. Тикагрелор после приема начинает действовать быстрее, чем клопидогрел, а также оказывает более выраженное антиагрегантное действие и характеризуется меньшей вариабельностью ответной реакции [5]. Следовательно, фармакологические характеристики тикагрелора могут быть основой для его более высокой эффективности по сравнению с клопидогрелом, в т.ч. при использовании в составе двойной антиагрегантной терапии (ДААТ).

Научные основания, которые обусловили широкое внедрение тикагрелора в клиническую практику лечения пациентов с ОКС

Основанием для начала широкого использования тикагрелора как ингибитора P2Y₁₂ первого ряда при лечении пациентов с ОКС стали результаты крупного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования (РКИ) PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), в ходе выполнения которого сравнивали эффективность ДААТ с использованием в качестве ингибитора P2Y₁₂ тикагрелора или клопидогрела [6]. В течение 12 мес. прием тикагрелора по сравнению с приемом клопидогрела в течение 12 мес. приводил к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта как у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), так и в отсутствие подъема сегмента ST, а также независимо от выполнения реваскуляризации миокарда или применения консервативной тактики лече-

ния. Кроме того, прием тикагрелора сопровождался снижением риска развития тромбоза стента, а также снижением смертности от осложнений ССЗ, которое до этого никогда не было достигнуто в ходе выполнения других РКИ за счет применения ДААТ, включавшей другие ингибиторы P2Y₁₂. Следует отметить, что использование дозы АСК, превышающей 100 мг в сут., сопровождалось снижением эффективности применения тикагрелора, по данным запланированного анализа в подгруппах [7], что стало одним из возможных объяснений отсутствия преимуществ приема тикагрелора в центрах, расположенных в Северной Америке, где использовали более высокую дозу АСК. Однако нельзя исключить, что такая связь была случайной.

В целом в ходе выполнения исследования PLATO применение тикагрелора по сравнению с приемом клопидогрела не сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития тяжелых кровотечений, но было отмечено увеличение тяжелых и слабовыраженных кровотечений у пациентов, которым не выполняли коронарное шунтирование (КШ), что подчеркивает более высокую безопасность применения тикагрелора при необходимости выполнения КШ.

Поскольку пациентам, у которых выполнялась тромболитическая терапия, не включали в исследование PLATO, важно было подтверждение безопасности применения тикагрелора при таком подходе к реперфузионной терапии. С этой целью было выполнено исследование TREAT (TicagRElor in pAtients with ST-elevation myocardial infarction treated with pharmacological Thrombolysis) [8]. Его результаты подтвердили безопасность применения тикагрелора после выполнения тромболитической терапии. В течение 12 мес. наблюдения в группе тикагрелора и группе клопидогрела тяжелые кровотечения по классификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) развились у 1,0 и 1,2% пациентов соответственно (отношение рисков (ОР) 0,86 при 95% доверительном интервале (ДИ): 0,47-1,57; p=0,61). Сходные данные были получены и при анализе частоты развития кровотечений по другим критериям.

Результаты исследования PLATO стали основанием для широкого внедрения тикагрелора в клиническую практику и включения тикагрелора в клинические рекомендации в качестве препарата первого ряда, относящегося к классу ингибитора P2Y₁₂, в составе ДААТ при лечении пациентов с ОКС независимо от предполагаемой тактики.

В настоящее время представляет интерес большое число данных, отражающих дополнительные возможности применения тикагрелора в кардиологической практике, которые выходят за рамки показаний для лечения пациентов в течение 12 мес. после перенесенного ОКС. Далее будут представлены результа-

ты исследований, выполненных после завершения исследования PLATO, которые расширяют представления о терапевтических возможностях тикагрелора. В частности, будут представлены данные об эффектах использования тикагрелора в отдаленные сроки после перенесенного ИМ (в период от 1 до 3 лет) и при хроническом течении ишемической болезни сердца (ИБС), а также данные о влиянии приема тикагрелора на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного ИМпСТ и на состояние микрососудистого русла в миокарде.

Применение тикагрелора в отдаленные сроки после перенесенного ИМ и при хроническом течении ИБС

Эффективность применения тикагрелора у пациентов с ИМ в анамнезе

В ходе выполнения международного многоцентрового РКИ PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin — Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) [9] проверяли гипотезу о том, что длительная терапия тикагрелором (по 60 или 90 мг 2 раза/сут.) в дополнение к применению низкой дозы АСК (по 100 мг в сут.) приведет к снижению риска развития тяжелых осложнений ССЗ у пациентов со стабильным течением ИБС и ранее перенесенным ИМ. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у пациентов, перенесших ИМ более года назад, прием тикагрелора в сочетании с низкой дозой АСК приводит к статистически значимому снижению риска смерти от осложнений ССЗ, а также риска развития ИМ или инсульта, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений. Частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в группе тикагрелора 90 мг, группе тикагрелора 60 мг и группе плацебо достигала 7,85; 7,77 и 9,04%, соответственно (ОР для сравнения группы тикагрелора 90 мг с группой плацебо составляло 0,85 при 95% ДИ: 0,75-0,96; p=0,008, а для сравнения группы тикагрелора 60 мг и группы плацебо 0,84 при 95% ДИ: 0,74-0,95; p=0,004). Кроме того, прием тикагрелора по сравнению с плацебо сопровождался тенденцией к снижению смертности от осложнений ССЗ. Таким образом, эффективность приема тикагрелора по 60 или 90 мг 2 раза/сут. была примерно одинаковой, но безопасность дозы 60 мг 2 раза/сут. была выше, поэтому именно такую дозу рекомендуют использовать для улучшения прогноза пациентов, которые перенесли ИМ более года назад и имеют повышенный риск развития осложнений ССЗ.

Эффективность применения тикагрелора у пациентов с ИМ в анамнезе и заболеванием периферических артерий

Несмотря на то, что в исследовании PEGASUS-TIMI 54 было включено только 5% пациентов с со-

путствующим заболеванием периферических артерий (ЗПА), результаты анализа в подгруппе таких пациентов заслуживают отдельного внимания. В подгруппе пациентов с ЗПА (n=404), которые были распределены в группу плацебо, частота развития тяжелых осложнений ССЗ в течение 3 лет была статистически значимо выше, чем у принимавших плацебо в отсутствие ЗПА (n=6663): частота таких осложнений составила 19,3 и 8,4%, соответственно, при сохранении статистически значимых различий по данным анализа, выполненного для учета исходных характеристик (стандартизованное ОР 1,60 при 95% ДИ: 1,20-2,13; p=0,0013) [10]. Кроме того, наличие ЗПА в группе принимавших плацебо на порядок увеличивало риск развития острой ишемии нижней конечностей (у 1,0 и 0,1% пациентов, соответственно) и частоту реваскуляризации нижних конечностей (9,15 и 0,46%, соответственно). Несмотря на то, что применение тикагрелора приводило в целом к сходному снижению относительного риска развития тяжелых осложнений ССЗ независимо от наличия или отсутствия ЗПА, в подгруппе пациентов с ЗПА снижение абсолютного риска было намного более выраженным и достигало 4,1% в связи с более высоким исходным риском. Это означало, что для предотвращения одного тяжелого осложнения ССЗ в течение 3 лет всего 25 пациентов должны были принимать тикагрелор в сочетании с АСК. Абсолютное увеличение риска развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI в подгруппе пациентов с ЗПА при использовании тикагрелора по сравнению с АСК составило всего 0,12%, что означало развитие одного кровотечения при лечении в течение 3 лет 834 пациентов. Кроме того, по сравнению с пациентами без ЗПА в подгруппе пациентов с ЗПА прием тикагрелора сопровождался статистически значимым снижением риска смерти от осложнений ССЗ (ОР 1,84 при 95% ДИ: 1,16-2,94; p=0,01), а также в 2 раза менее высоким риском смерти от любой причины (ОР 2,0 при 95% ДИ: 1,43-2,94; p<0,001) в отсутствие различий по риску развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI (ОР 1,57 при 95% ДИ: 0,47-5,22; p=0,46).

Эффективность применения тикагрелора у пациентов с хроническим течением ИБС

Эффективность приема тикагрелора у пациентов с хроническим течением ИБС и сахарным диабетом изучали в ходе выполнения РКИ THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study) [11]. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием тикагрелора по 60 мг 2 раза/сут. в сочетании с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК приводит к статистически значимому, хотя и небольшому, снижению основного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта (снижение абсолютного риска на 0,8%, ОР 0,90 при

95% ДИ: 0,81-0,99; p=0,04). Это сопровождалось увеличением риска развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI (увеличение абсолютного риска на 1,2%; ОР 2,32 при 95% ДИ: 1,82-2,94; p<0,001). Прием тикагрелора в сочетании с АСК, по данным запланированного анализа в подгруппах, приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя частоты развития острой ишемии или ампутации нижней конечности (ОР 0,45 при 95% ДИ: 0,23-0,86).

Следует отметить, что наиболее важные результаты исследования THEMIS были получены в ходе выполнения запланированного анализа в подгруппе пациентов, у которых ранее было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Такой анализ был обозначен как исследование THEMIS-PCI [12]. В анализ были включены данные об 11154 пациентах (58% от общего числа участников исследования THEMIS), у которых в анамнезе было выполненное ЧКВ. Прием тикагрелора по сравнению с плацебо (во всех случаях в сочетании с низкой дозой АСК) в ходе наблюдения, медиана которого достигала 3,3 года, приводил к снижению на 15% частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель эффективности (снижение абсолютного риска 1,3%; ОР 0,85 при 95% ДИ: 0,74-0,97; p=0,013). Такой эффект не достигался в подгруппе пациентов, у которых в анамнезе не было ЧКВ. Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом, стабильным течением коронарной болезни сердца и ранее выполненном ЧКВ добавление тикагрелора к АСК приводило к снижению риска развития осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта. Несмотря на увеличение частоты развития тяжелых кровотечений при добавлении тикагрелора к АСК, такая тактика обуславливала благоприятный суммарный клинический эффект, который был более выражен, чем у пациентов, у которых в анамнезе не было ЧКВ.

Следует отметить, что, как и в исследовании THEMIS, добавление тикагрелора к АСК приводило к более выраженному клиническому эффекту в подгруппе пациентов с ЗПА [12]. Из 19220 участников исследования THEMIS ЗПА при включении было отмечено у 8,8% пациентов. Как и в исследовании PEGASUS-TIMI 54, в подгруппе участников исследования THEMIS с ЗПА был более высокий риск развития осложнений ССЗ по сравнению с участниками без ЗПА (такие исходы при наличии ЗПА и в его отсутствие развивались у 10,7 и 7,3% пациентов, соответственно; ОР 1,48; p<0,001) и в 10 раз более высокий риск таких осложнений ЗПА, как острая ишемия нижней конечности, ее ампутация или реваскуляризация (у 9,5 и 0,8% пациентов, соответственно; ОР 10,67; p<0,001). Добавление к АСК тикагрелора по сравнению с плацебо приводило к снижению рис-

ка развития осложнений ЗПА (в группе добавления тикагрелора или плацебо такие исходы развились у 1,6 и 1,3% пациентов, соответственно; ОР 0,77 при 95% ДИ: 0,61-0,96; $p=0,022$), в т.ч. к статистически значимому снижению частоты реваскуляризации нижних конечностей (ОР 0,79 при 95% ДИ: 0,62-0,99; $p=0,044$) и острой ишемии нижней конечности (ОР 0,24 при 95% ДИ: 0,08-0,70; $p=0,009$). Таким образом, как результаты анализа данных об участниках исследования PEGASUS-TIMI 54, так и исследования THEMIS подтвердили возможность за счет добавления к АСК тикагрелора снижения риска развития не только осложнений ССЗ, но и еще в большей степени осложнений ЗПА.

Выбор оптимальной антитромботической терапии в отдаленные сроки после перенесенного ИМ

После опубликования результатов исследования COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [13] некоторые эксперты, по-видимому, недостаточно обоснованно, стали считать, что при решении вопроса о применении комбинированной антитромботической терапии в отдаленные сроки после перенесенного ИМ имеются равные основания для добавления к низкой дозе АСК не только тикагрелора по 60 мг 2 раза/сут., но и ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. [1].

Следует отметить, что характеристики пациентов, включенных в исследования PEGASUS-TIMI 54 и COMPASS, существенно различались. Так, в отличие от исследования PEGASUS-TIMI 54, в которое включали только пациентов с перенесенным в течение предшествующих от 1 до 3 лет ИМ, лишь 62,7% участников исследования COMPASS в группе контроля имели в анамнезе перенесенный ИМ [14]. Более того, у 50% участников исследования COMPASS давность перенесенного ИМ достигала >5 лет. В то же время в исследовании PEGASUS-TIMI 54 медиана продолжительности периода между ранее перенесенным ИМ и включением достигала 1,7 года (межквартильный диапазон от 1,2 до 2,3 года). По-видимому, период между перенесенным ИМ и началом 2-компонентной антитромботической терапии играет большую роль в обеспечении ее наибольшей эффективности. Об этом свидетельствуют результаты анализа данных в подгруппах участников исследования PEGASUS-TIMI 54 в зависимости от перерыва между прекращением предшествующего приема ингибитора P2Y₁₂ и началом приема тикагрелора после рандомизации [15]. Преимущества добавления тикагрелора к АСК были наибольшими и достигали уровня статистической значимости в подгруппе пациентов, у которых перерыв в приеме P2Y₁₂ не превышал 30 дней ($n=7181$; ОР 0,73 при 95% ДИ: 0,61-0,87; $p<0,001$). В то же время в подгруппах пациентов, у которых перерыв в приеме ингибитора P2Y₁₂ был больше 30 дней эффективность добавления тика-

грелора к АСК становилась менее выраженной и не достигала уровня статистической значимости. Такие данные подчеркивают обоснованность более раннего назначения тикагрелора по 60 мг 2 раза/сут. после завершения ДААТ в течение года после перенесенного ОКС, или продолжения ДААТ с переводом на прием в качестве ингибитора P2Y₁₂ тикагрелора по 60 мг 2 раза/сут.

Как бы там ни было, представленные данные позволяют считать более обоснованным при сохранении повышенного риска развития осложнений, обусловленных ишемией, в отдаленные сроки после перенесенного ИМ, добавление к АСК тикагрелора, а не низкой дозы ривароксабана, а также о том, что во всех случаях через год после перенесенного ИМ и, соответственно, завершения обязательного приема ДААТ с использованием ингибитора P2Y₁₂ и АСК, необходимо оценивать обоснованность продолжения ДААТ с использованием низкой дозы тикагрелора.

Представляют интерес результаты экспериментального исследования, которые подтверждают мнение о предпочтительном выборе тикагрелора, а не ривароксабана в составе продленной антитромботической терапии [16]. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что добавление антикоагулянта к АСК приведет к синергизму антиагрегантного эффекта, который мог бы проявляться в ходе выполнения исследования COMPASS. В исследование было включено 24 здоровых добровольца (12 мужчин и 12 женщин), не принимавших каких-либо лекарственных препаратов, которые могли влиять на риск развития тромбозов. Полученные результаты свидетельствовали о том, что добавление ривароксабана к АСК приводило к статистически значимому замедлению образования тромба, но в отсутствие статистически значимого дополнительного влияния на агрегацию тромбоцитов. В то же время по данным проточной цитометрии только добавление к АСК тикагрелора сопровождалось синергизмом антиагрегантного действия и дополнительным статистически значимым уменьшением агрегации тромбоцитов ($p=0,0023$).

Полученные результаты подтверждают обоснованность выбора тикагрелора, а не антикоагулянта, в составе двухкомпонентной антитромботической терапии. Усиление антиагрегантного действия в таких случаях представляется особенно важным, т.к. по данным оценки состава тромбов разной локализации, было установлено, что помимо фибрина при тромбах в КА тромбоциты представлены в большей степени, чем в тромбах другой локализации, и не только при развитии тромбов, связанных с разрывом атеросклеротической бляшки, но даже в большей степени при тромбах, обусловленных эрозией атеросклеротической бляшки [17].

При назначении тикагрелора как препарата первого ряда в составе ДААТ следует помнить о том,

что вся доказательная информация о преимуществах приема тикагрелора была получена в ходе выполнения РКИ, в которых оценивали эффекты оригинального препарата (препарат Брилинга, производимый компанией АстраЗенека). После истечения срока патентной защиты оригинального препарата другие производители могут начать выпускать его аналоги, так называемые дженерики. Они содержат то же действующее вещество, но могут отличаться от оригинального препарата по некоторым характеристикам, в частности, по наполнителю. Для регистрации воспроизведенного препарата и получения одобрения его клинического применения требуется подтверждение фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному лекарственному средству. Несмотря на то, что данные о такой эквивалентности считаются достаточными, многие эксперты считают обоснованным получение свидетельств и клинической эффективности [18], в т.ч. при оценке воспроизведенного тикагрелора [19].

Результаты метаанализа, посвященного сравнительной оценке клинической эффективности и безопасности применения дженериков по сравнению с оригинальными препаратами в кардиологической практике в целом не выявляли статистически значимых различий по эффективности [20]. Однако трактовать результаты такого анализа следует осторожно, т.к. число участников исследований, включенных в метаанализ, было явно недостаточно для получения надежных результатов. В частности, эффекты приема антиагрегантов оценивали только в 2 исследованиях [21, 22], включавших в целом 50 пациентов, а широкие ДИ указывают на вариабельность результатов сравнения.

Как бы там ни было, в отсутствие данных о клинических эффектах воспроизведенного, а не оригинального антиагреганта (т.е. препарата, действие которого в клинической практике невозможно надежно оценить с помощью определенных клинических или лабораторных показателей, в отличие, например, от действия статинов или антигипертензивных средств), лучше отдавать предпочтения оригинальному препарату, в частности, Брилинте.

Возможные дополнительные области применения тикагрелора в клинической практике

Эффективность ДААТ с применением тикагрелора и АСК для улучшения результатов КШ с использованием венозных шунтов оценивали в ходе выполнения РКИ DACAB (Different Antiplatelet Therapy Strategy After Coronary Artery Bypass Graft Surgery) [23]. В исследование было включено 500 пациентов, у которых планировалось КШ. В течение 24 ч после выполнения операции в группу монотерапии АСК по 100 мг 1 раз/сут., группу моноте-

рапии тикагрелором по 90 мг 2 раза/сут. и группу комбинированной терапии АСК по 100 мг 1 раз/сут. и тикагрелором по 90 мг 2 раза/сут. было включено 166, 166 и 168 пациентов, соответственно. В качестве основного показателя оценивали частоту проходимости венозных шунтов, которая соответствовала степени А по шкале FitzGibbon. Частота проходимости венозных шунтов через 1 год после КШ в группе монотерапии АСК, группе монотерапии тикагрелором и в группе комбинированной терапии АСК и тикагрелором составляла 76,5; 82,8 и 88,7%, соответственно. Различие между группой комбинированной терапии и группой монотерапии АСК достигало уровня статистической значимости и составляло 12,2% (95% ДИ: 5,2-19,2; $p < 0,001$) в отсутствие статистически значимых различий между группами монотерапии. В течение года тяжелые кровотечения развились у 3 пациентов в группе комбинированной терапии и у 2 в группе монотерапии тикагрелором. В 2024г были опубликованы результаты длительного наблюдения за участниками исследования DACAB [24]. Полученные данные свидетельствовали о том, что в течение 5 лет после рандомизации (и соответственно через 4 года после завершения ДААТ с использованием тикагрелора и АСК) сохранялись преимущества ДААТ, проводимой в течение года после КШ. У пациентов, которые в течение года применяли ДААТ, риск развития тяжелых осложнений ССЗ в течение 5 лет наблюдения был меньше, чем у принимавших только АСК: такие исходы развились у 22,6 и 29,9% пациентов, соответственно (ОР 0,65 при 95% ДИ: 0,43-0,99; $p = 0,04$). У принимавших в течение года только тикагрелор такие исходы развивались реже, но их частота не отличалась статистически значимо от принимавших только АСК: осложнения ССЗ в течение 5 лет развились у 22,6 и 32,9% пациентов, соответственно (ОР 0,66 при 95% ДИ: 0,44-1,00; $p = 0,05$).

Очевидно, что для уточнения суммарных клинических преимуществ такой тактики необходимы дальнейшие исследования, в т.ч. имеющие достаточную статистическую мощьность для оценки частоты развития неблагоприятных клинических исходов.

Плейотропный эффект применения тикагрелора, который может усиливать его клиническую эффективность

Преимущества применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом могут быть обусловлены не только более быстрым началом действия и более полным подавлением агрегации тромбоцитов вскоре после приема первой дозы, а также более эффективным и устойчивым подавлением агрегации тромбоцитов при длительном приеме, но также и плейотропным эффектом, который, по-видимому, связан прежде всего с повышением концентрации аденозина в тка-

Таблица 1

Некоторые аспекты плейотропного эффекта тикагрелора, которые могут играть важную роль в улучшении прогноза пациентов с ОКС и хроническим течением ИБС

Острый коронарный синдром	Хроническое течение ИБС
Эффекты, обусловленные обратимым ингибированием рецепторов P2Y ₁₂	
Более быстрое и полное подавление агрегации тромбоцитов [26]	Более полное и устойчивое подавление агрегации тромбоцитов [27]
Эффекты, обусловленные накоплением аденозина в тканях	
Вазодилатация [37]	Вазодилатация [37]
Защита от реперфузионных повреждений [40]	Профилактика повреждений миокарда, обусловленных ишемией и реперфузией [40]
Противовоспалительное действие [28]	Противовоспалительное действие [28]
	Антиатеросклеротическое действие [28]
	Благоприятное влияние на ремоделирование миокарда с возможным привлечением клеток-предшественников [29]

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

нях [25]. Такой эффект обусловлен подавлением транспортера аденозина ENT1 (type 1 equilibrative nucleoside transporter — равновесный транспортер нуклеозидов 1 типа), что препятствует внутриклеточному метаболизму аденозина, за счет чего повышается его концентрация и биологическая активность, особенно, при наличии в ткани ишемии или повреждения. В таблице 1 представлены наиболее важные аспекты плейотропного эффекта тикагрелора. Далее будет приведено несколько примеров такого эффекта тикагрелора, отмеченных в ходе выполнения РКИ или метаанализа РКИ.

Влияние приема тикагрелора на микроциркуляцию миокарда у пациентов с острым ИМ

Имеются данные о том, что примерно у 50% пациентов с острым ИМпСТ (ОИМпСТ), которым выполняют реваскуляризацию миокарда, имеются признаки дисфункции коронарных микрососудов [30], т.е. в сосудистой сети, включающей преартериолы (диаметр <400 мкм), артериолы (диаметр <100 мкм) и капилляры (диаметр <10 мкм) [31]. Наличие дисфункции коронарных микрососудов может обуславливать невозможность усиления коронарного кровотока и приводить к снижению коронарного кровотока и, следовательно, к развитию ишемии миокарда даже в отсутствие обструкции эпикардиальных артерий [32].

Недавно были опубликованы результаты многоцентрового наблюдательного исследования, цель которого состояла в оценке прогностического значения резерва микрососудистого сопротивления, нового показателя оценки сосудорасширяющей способности микрососудов сердца, у пациентов с ОИМпСТ [33]. В исследование было включено 446 пациентов с таким типом ИМ. В ходе наблюдения, медиана которого достигала 3,1 года, были получены данные о связи между сниженным резервом миокардиального микрососудистого сопротивления и риском раз-

вития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от любой причины или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, который увеличивался в 4 раза при снижении указанного индекса до 1,25 и менее (ОР 4,16 при 95% ДИ: 2,31-7,50; p<0,001). Таким образом, состояние микроциркуляторного русла играет важную прогностическую роль у пациентов, перенесших ОИМпСТ, даже в случае выполнения первичного ЧКВ.

В связи с этим представляют интерес результаты метаанализа РКИ по оценке влияния приема тикагрелора на выраженность дисфункции микрососудов у пациентов с ОИМпСТ [34]. Для выполнения метаанализа было отобрано 7 РКИ, в которые в целом было включено 957 пациентов. В качестве ингибитора P2Y₁₂ тикагрелор и клопидогрел применялся у 476 и 481 пациентов, соответственно. По сравнению с приемом клопидогрела применение тикагрелора сопровождалось статистически значимо более выраженным улучшением микроциркуляции, которую оценивали с помощью скорректированного показателя числа кадров TIMI — corrected TIMI frame count (-2,40 при 95% ДИ: -3,38 — -1,41; p<0,001), и увеличением перфузии миокарда, которую оценивали по показателю "миокардиального свечения" — myocardial blush grade (отношение шансов (ОШ) для достижения показателя свечения 3 балла достигало 1,99 при 95% ДИ: 1,35-2,93; p<0,001; для достижения показателя свечения 2 балла и более ОР составляло 2,57 при 95% ДИ: 1,61-4,12; p<0,001). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о преимуществах применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом по влиянию на коронарную микроциркуляцию после выполнения первичного ЧКВ у пациентов с ИМпСТ. Полученные данные, с учетом ранее обсуждаемой сильной связи между прогнозом таких пациентов с наличием дисфункции микрососудов, могут служить дополнительным объяснением

клинических преимуществ приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в ходе выполнения исследования PLATO.

Влияние приема тикагрелора на ремоделирование ЛЖ после ИМ

В ходе выполнения открытого РКИ HEALING-AMI, которое проводилось в 10 центрах Южной Кореи, оценивали эффективность применения тикагрелора по сравнению с приемом клопидогрела по влиянию на ремоделирование ЛЖ у пациентов с ОИМпСТ [35]. Эффективность терапии оценивали с помощью индекса ремоделирования ЛЖ (относительное изменение конечного диастолического давления) по данным трёхмерной эхокардиографии и изменению концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида в течение 6 мес. В целом в исследование было включено 336 пациентов. Через 6 мес. в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела отмечалась тенденция к снижению индекса ремоделирования ЛЖ ($0,6 \pm 18,6$ и $4,5 \pm 16,5\%$, соответственно; $p=0,095$), а также статистически значимое снижение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (на 173 ± 141 и 289 ± 585 пкг/мл, соответственно; $p=0,028$). Такие различия между группами были более выраженными в подгруппе пациентов, у которых до выполнения первичного ЧКВ кровотока в КА, кровоснабжающей зону инфаркта, соответствовал 0 баллов (т.е. кровотока отсутствовал). По данным многофакторного анализа прием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом приводил к снижению на 44% риска ремоделирования ЛЖ (ОШ 0,56 при 95%: 0,33-0,95; $p=0,030$). Индекс конечного диастолического объема ЛЖ не изменялся при применении тикагрелора (исходно и через 6 мес. $54,7 \pm 12,2$ и $54,2 \pm 12,2$ мл/м²; $p=0,633$), но с пограничным уровнем статистической значимости увеличивался в группе приема клопидогрела (исходно и через 6 мес. $54,6 \pm 11,3$ и $56,4 \pm 13,9$ мл/м²; $p=0,056$). Кроме того, прием тикагрелора приводил к статистически значимому уменьшению индекса конечного систолического объема (исходно и через 6 мес. $27,0 \pm 8,5$ и $24,7 \pm 8,4$ мл/м², соответственно; $p < 0,001$), в отсутствие изменения такого показателя в группе клопидогрела (исходно и через 6 мес. $26,2 \pm 8,9$ и $25,6 \pm 11,0$ мл/м², соответственно; $p=0,366$).

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что за счет плеiotропного эффекта прием тикагрелора может замедлить негативное ремоделирование ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ.

Результаты экспериментальных исследований по оценке влияния применения тикагрелора на реперфузионные повреждения миокарда

Реперфузионные повреждения миокарда, развивающиеся после восстановления кровотока в КА, обусловлены свободнорадикальным окислением, пе-

регрузкой клеток кальцием и воспалением [36]. Результаты экспериментальных исследований на животных позволяют предположить, что реперфузионные повреждения могут обуславливать ~50% размера ИМ [37]. Таким образом, уменьшение выраженности реперфузионного повреждения, по-видимому, может играть такую же роль в сохранении геометрии ЛЖ, как и уменьшение периода ишемии. Известно, что аденозин уменьшает выраженность реперфузионного повреждения миокарда и апоптоза, а также улучшает регенерацию миоцитов, сократительную способность миокарда и его электрическую стабильность [38]. Аденозин активирует различные рецепторы клеток эндотелия и кардиомиоцитов, что приводит к увеличению образования в них циклического аденозинмонофосфата и оксида азота. Такие молекулы обуславливают вазодилатацию во время ишемии, что приводит к сохранению метаболизма как в клетках эндотелия, так и в гладких мышечных клетках КА. Ишемическое прекодиционирование (т.е. повторные короткие эпизоды ишемии и реперфузии, которые предшествуют устойчивой ишемии) также защищает миокард от реперфузионных повреждений за счет активации АТФ-чувствительных калиевых каналов, которая достигается при участии аденозина [39]. В условиях ишемии и реперфузии аденозин уменьшает образование свободных радикалов и медиаторов воспаления. В экспериментальных исследованиях на животных такие эффекты аденозина приводят к уменьшению выраженности оглушения миокарда и сохранению функции сердца в отдаленные сроки наблюдения [40].

Как указывалось ранее, тикагрелор представляет собой единственный ингибитор P2Y₁₂, который оказывает прямое влияние на метаболизм аденозина, т.к. имеет свойства равновесного транспортера нуклеозидов I типа, за счет которого блокирует обратный захват аденозина клетками и способствует последующей деградации до инозина [25]. В свою очередь, более высокий уровень аденозина в межклеточном пространстве в области ишемии обуславливает локальную вазодилатацию и уменьшения количества свободных радикалов и провоспалительных факторов, способствующих развитию реперфузионных повреждений [40]. В дальнейшем активация аденозиновых рецепторов приводит к активации циклоксигеназы-2 в дополнение к активации киназ, способствующих выживанию, например, Akt (внеклеточная киназа, регулирующая сигналы — ERK 1 и ERK 2) и синтаза оксида азота, которые оказывают защитное влияние на сердце [41, 42]. Учитывая, что накопление в тканях аденозина считается одним из возможных механизмов ощущения одышки при приеме тикагрелора, которая иногда становится основанием для прекращения приема препарата, очень важно помнить о том, что этот же

механизм обуславливает и важные положительные эффекты тикагрелора [37, 43].

Антимикробные эффекты тикагрелора

Результаты вторичного анализа данных об участниках исследования PLATO позволяли предположить, что прием тикагрелора по сравнению с приемом клопидогрела у пациентов с ОКС сопровождался снижением частоты развития пневмонии или смерти от пневмонии и сепсиса [44].

Результаты обсервационного исследования, включавшего 26606 пациентов жителей Нидерландов, которым было выполнено экстренное или неотложное ЧКВ, свидетельствовали о том, что прием тикагрелора по сравнению с приемом клопидогрела в течение 1 года сопровождался статистически значимым снижением абсолютного риска развития бактериемии *S. aureus* (-0,19% при 95% ДИ: -0,32 — -0,05%; $p=0,006$), сепсиса (-0,50% при 95% ДИ: -0,86 — -0,14%; $p<0,007$) и пневмонии (-1,43% при 95% ДИ: -2,03 — -0,82%; $p<0,001$) [45]. Такие данные позволяют объяснить установленное в ходе выполнения исследования PLATO снижение смертности от осложнений болезней легких и сепсиса у пациентов с ОКС при применении тикагрелора по сравнению с приемом клопидогрела [44]. Позднее сходные результаты были получены при анализе данных крупного обсервационного исследования, включавшего пациентов с ССЗ, но в отсутствие ОКС [46].

В то же время результаты других исследований не подтверждали данные о связи между приемом тикагрелора и снижением риска развития инфекций [47, 48]. В такой ситуации для ответа на вопрос о причинно-следственной связи используют результаты исследования менделевского типа, в ходе выполнения которых используют анализ однонуклеотидного полиморфизма, который позволяет минимизировать влияние вмешивающихся факторов. Результаты такого исследования подтвердили независимое профилактическое влияние приема тикагрелора на риск развития бактериальной пневмонии и сепсиса, но в отсутствие причинно-следственной связи с инфекциями верхних дыхательных и мочевыводящих путей [49].

Литература/References

- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023; 44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191. Erratum in: Eur Heart J. 2024; 45(13):1145. doi:10.1093/eurheartj/ehad870.
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. Eur Heart J. 2006;27(9):1038-47. doi:10.1093/eurheartj/ehi754.
- Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y₁₂ receptor antagonist. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010;8(2):151-8. doi:10.1586/erc.09172.
- Khasawneh LQ, Alsafar H, Alblooshi H, et al. The diversity and clinical implications of genetic variants influencing clopidogrel bioactivation and response in the Emirati population. Hum Genomics. 2024;18(1):2. doi:10.1186/s40246-023-00568-3.
- Akkaif MA, Daud NAA, Sha'aban A, et al. The Role of Genetic Polymorphism and Other Factors on Clopidogrel Resistance (CR) in an Asian Population with Coronary Heart Disease (CHD). Molecules. 2021;26(7):1987. doi:10.3390/molecules26071987.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation. 2011;124(5):544-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498.
- Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis: TREAT Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2819-28. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.011.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.

Полученные данные о возможности снижения риска развития пневмонии и других инфекций за счет приема тикагрелора представляются важными, особенно, для пациентов с ССЗ. Действительно, результаты метаанализа 13 наблюдательных исследований, в целом включавших 276109 участников, свидетельствовали о статистически значимой связи между внебольничной пневмонией и риском развития таких осложнений, как ОКС (ОШ 3,02 при 95% ДИ: 1,88-4,86), инсульт (ОШ 2,88 при 95% ДИ: 2,09-3,96) и любое осложнение ССЗ (ОШ 3,37 при 95% ДИ: 2,51-4,53).

Заключение

Таким образом, анализ доказательной истории тикагрелора позволяет считать, что внедрение в клиническую практику такого ингибитора рецепторов P2Y₁₂ позволило улучшить прогноз широкого круга пациентов, которые перенесли ОКС, включая ИМ как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, и независимо от использования определенной тактики лечения. Кроме того, прием тикагрелора в сочетании с низкой дозой АСК расширил возможности за счет антитромботической терапии улучшить прогноз пациентов в отдаленные сроки после перенесенного ИМ при наличии у них повышенного риска развития осложнений ССЗ. Более того, применение сниженной дозы тикагрелора позволяет улучшить прогноз пациентов с хроническим течением ИБС в отсутствие в анамнезе перенесенного ИМ, в первую очередь, у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, у которых было выполнено коронарное стентирование. Помимо этого, продолжается накопление данных о плейотропном эффекте тикагрелора, компоненты которого также становятся дополнительным основанием для более широкого использования препарата в качестве ингибитора P2Y₁₂ при наличии соответствующих клинических показаний. Все эти факты в целом позволяют считать, что тикагрелор по праву может считаться легендой современной кардиологии.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

10. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719-28. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.524.
11. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309-20. doi:10.1056/NEJMoa1908077.
12. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394(10204):1169-80. doi:10.1016/S0140-6736(19)31887-2.
13. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
14. Schiele F, Puymirat E, Ferrières J, et al.; FAST-MI investigators. The FAST-MI 2005-2010-2015 registries in the light of the COMPASS trial: The COMPASS criteria applied to a post-MI population. *Int J Cardiol*. 2019;278:7-13. doi:10.1016/j.ijcard.2018.11.138.
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor with drawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1133-42. doi:10.1093/eurheartj/ehv531.
16. Clifford CR, Jung RG, Hibbert B, et al. Dual antiplatelet therapy (PEGASUS) vs. dual pathway (COMPASS): a head-to-head in vitro comparison. *Platelets*. 2022;33(2):298-303. doi:10.1080/09537104.2021.1904134.
17. Alkharithi G, Duval C, Shi Y, et al. Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(9):2370-83. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315754.
18. Yakusevich VV, Petrochenko AS, Simonov VS, et al. The effect on the disaggregation activity of platelets of the original and generic clopidogrel drugs: the results of a randomized comparative cross-sectional study. *The clinician*. 2011;5(4):64-70. (In Russ.) Якусевич В. В., Петроченко А. С., Симонов В. С. и др. Влияние на дезагрегационную активность тромбоцитов оригинального и дженерического препаратов клопидогрела: результаты рандомизированного сравнительного перекрестного исследования. *Клиницист*. 2011;5(4):64-70. doi:10.17650/1818-8338-2011-4-64-70.
19. Zarif B, Soliman L, Sabry NA, Said E. Testing P2Y12 platelet inhibitors generics beyond bioequivalence: a parallel single-blinded randomized trial. *Thromb J*. 2022;20(1):44. doi:10.1186/s12959-022-00405-y.
20. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(21):2514-26. doi:10.1001/jama.2008.758.
21. Ashraf T, Ahmed M, Talpur MS, et al. Competency profile of locally manufactured clopidogrel Lowplatt and foreign manufactured clopidogrel Plavix in patients of suspected ischemic heart disease (CLAP-IHD). *J Pak Med Assoc*. 2005;55(10):443-8.
22. Rao TR, Usha PR, Naidu MU, et al. Bioequivalence and tolerability study of two brands of clopidogrel tablets, using inhibition of platelet aggregation and pharmacodynamic measures. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2003;64(9):685-96. doi:10.1016/j.curtheres.2003.09.014.
23. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, et al. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(16):1677-86. doi:10.1001/jama.2018.3197.
24. Zhu Y, Zhang W, Dimagli A, et al. Antiplatelet therapy after coronary artery bypass surgery: five year follow-up of randomised DACAB trial. *BMJ*. 2024;385:e075707. doi:10.1136/bmj-2023-075707.
25. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2503-9. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.031.
26. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1456-62. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.100.
27. Ortega-Paz L, Bor W, Franchi F, et al. P2Y12 Inhibition in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Percutaneous Coronary Intervention: The SWAP-AC-2 Study. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2024;17(11):1356-70. doi:10.1016/j.jcin.2024.03.027.
28. Triska J, Maitra N, Deshotels MR, et al. A Comprehensive Review of the Pleiotropic Effects of Ticagrelor. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022. doi:10.1007/s10557-022-07373-5.
29. Birnbaum Y, Tran D, Chen H, et al. Ticagrelor Improves Remodeling, Reduces Apoptosis, Inflammation and Fibrosis and Increases the Number of Progenitor Stem Cells After Myocardial Infarction in a Rat Model of Ischemia Reperfusion. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(6):961-81. doi:10.33594/000000189.
30. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):930-9. doi:10.1016/j.jcmg.2014.05.010.
31. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020;9(9):2880. doi:10.3390/jcm9092880.
32. Konst RE, Guzik TJ, Kaski JC, et al. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):817-28. doi:10.1093/cvr/cvaa009.
33. Eerdegens R, El Farissi M, De Maria GL, et al. Prognostic Value of Microvascular Resistance Reserve After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2024;S0735-1097(24)06759-7. doi:10.1016/j.jacc.2024.02.052.
34. Li Y, Ye Z, Guo Z, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel for coronary microvascular dysfunction in patients with STEMI: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1102717. doi:10.3389/fcvm.2023.1102717.
35. Park Y, Koh JS, Lee JH, et al.; HEALING-AMI Investigators. Effect of Ticagrelor on Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (HEALING-AMI). *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(19):2220-34. doi:10.1016/j.jcin.2020.08.007.
36. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357:1121-35. doi:10.1056/NEJMra071667.
37. Asanuma H, Kitakaze M. Is Aspirin Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Necessary? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(6):1243-5. doi:10.1007/s10557-022-07314-2.
38. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, et al. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(2):143-53. doi:10.1007/s11239-011-0667-5.
39. Ishida T, Yurimizu K, Gute DC, Korthuis RJ. Mechanisms of ischemic preconditioning. *Shock*. 1997;8(2):86-94. doi:10.1097/00024382-199708000-00003.
40. Kitakaze M, Minamino T, Node K, et al. Adenosine and cardioprotection in the diseased heart. *Jpn Circ J*. 1999;63(4):231-43. doi:10.1253/jcj.63.231.
41. Badimon L, Vilahur G, Rocca B, Patrono C. The key contribution of platelet and vascular arachidonic acid metabolism to the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(9):2001-15. doi:10.1093/cvr/cvab003.
42. Nanhwan MK, Ling S, Kodakandla M, et al. Chronic treatment with ticagrelor limits myocardial infarct size: an adenosine and cyclooxygenase-2-dependent effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):2078-85. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304002.
43. Granger CB, Berger PB. Understanding the Adverse Effects of Ticagrelor in Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4). doi:10.1001/jamacardio.2016.1018.
44. Storey RF, James SK, Siegbahn A, et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets*. 2014;25(7):517-25. doi:10.3109/09537104.2013.842965.
45. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, et al. Ticagrelor and the risk of *Staphylococcus aureus* bacteraemia and other infections. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(1):13-9. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa099.
46. Feng Q, Tsou MF, Fei Y, et al. Use of ticagrelor and the risks of pneumonia and pneumonia-specific death in patients with non-acute coronary syndrome conditions: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):20468. doi:10.1038/s41598-021-00105-z.
47. Lian XJ, Dai YN, Xue JH, et al. Ticagrelor and the risk of infections during hospitalization in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2021;331:6-11. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.924.
48. Dalén M, Biancarfi F; E-CABG Study Group Collaborators. Infectious complications in patients receiving ticagrelor or clopidogrel before coronary artery bypass grafting. *J Hosp Infect*. 2020;104(2):236-8. doi:10.1016/j.jhin.2019.09.018.
49. Xia M, Wu Q, Wang Y, et al. Associations between ticagrelor use and the risk of infections: A Mendelian randomization study. *J Infect Dis*. 2024;jaie177. doi:10.1093/infdis/jiae177.