

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034550**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.19

(51) Int. Cl. **A61K 31/7064** (2006.01)

(21) Номер заявки
201591683

(22) Дата подачи заявки
2013.05.29

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ, СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

(31) **13/792,056; 61/815,735**

(32) **2013.03.09; 2013.04.25**

(33) **US**

(43) **2016.08.31**

(86) **PCT/US2013/043136**

(87) **WO 2014/143107 2014.09.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЪБЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
**Аркулус-Минвелл Клив Артур,
Скержанек Симона, Пратс Джейн,
Шнейдер Дэвид Дж. (US)**

(74) Представитель:
Назина Е.Е., Медведев В.Н. (RU)

(56) HARRINGTON et al., "Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI", N. Engl. J. Med. Vol., 361, No. 24, Pgs. 2318-2329, 10 December 2009 (10.12.2009), entire document

STEG et al., "Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis", Circulation, Vol. 122, Pgs. 2131-2141, 08 November 2010 (08.11.2010), entire document

STEINHUBL et al., "Transitioning patients from cangrelor to clopidogrel: pharmacodynamic evidence of a competitive effect", Thromb. Res., Vol. 121, No. 4, Pgs. 527-534, 13 July 2007 (13.07.2007), entire document

US-A1-20110112030

US-A1-20130190265

(57) Изобретение относится к способам лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого чрескожной коронарной ангиопластике (PCI), включающим (1) проведение внутривенного болюсного введения 30 мкг кангрелора/кг до начала PCI; (2) проведение внутривенного непрерывного вливания 4 мкг/кг/мин кангрелора после проведения болюсного введения; причем непрерывное вливание кангрелора продолжается в течение (а) по меньшей мере 2 ч или (b) во время проведения PCI; и (3) пероральное введение ударной дозы тикагрелора в количестве 180 мг (а) при проведении непрерывного вливания кангрелора или (b) после прекращения проведения непрерывного вливания. Способ может дополнительно включать введение пациенту дополнительного терапевтического средства, где дополнительное терапевтическое средство содержит ингибитор P2Y₁₂. Ишемическое событие может включать тромбоз стента, инфаркт миокарда, обусловленную ишемией реваскуляризацию и смертельный исход.

B1**034550****034550****B1**

Ссылка на родственные заявки

Эта заявка представляет собой заявку в частичное продолжение заявки США с серийным № 13/792056, поданной 9 марта 2013 г., которая представляет собой заявку в частичное продолжение заявки США с серийным № 12/943717, поданной 10 ноября 2010 г., по которой испрашивается приоритет по предварительной заявке США с серийным № 61/260361, поданной 11 ноября 2009 г. По этой заявке также испрашивается приоритет по предварительной заявке США с серийным № 61/815735, поданной 25 апреля 2013 г. Каждая из этих заявок включена в настоящий документ в качестве ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого чрескожной коронарной ангиопластике (PCI), включающим введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей кангрелор. Способы дополнительно могут включать введение пациенту дополнительного терапевтического средства, такого как другой ингибитор P2Y₁₂. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, пригодным для лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого PCI. Фармацевтические композиции содержат кангрелор. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам получения фармацевтической композиции для лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого PCI, включающим смешивание кангрелора с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Ишемическое событие может включать тромбоз стента, инфаркт миокарда, обусловленную ишемией реваскуляризацию (IDR) и смертельный исход.

Уровень техники

PCI представляет собой процедуру, посредством которой открывают суженные артерии, которые доставляют кровь к сердечной мышце. PCI с имплантацией стента широко используют для снижения риска смертельного исхода или инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом и для уменьшения тяжести стенокардии и улучшения качества жизни у пациентов со стабильной стенокардией. Однако основной проблемой являются тромботические осложнения во время и после PCI, особенно если процедура включает имплантацию стента, который может индуцировать адгезию, активацию тромбоцитов и формирование тромба на стенте или вблизи стента. Таким образом, важным дополнением к PCI являются антитромбоцитарные терапевтические средства.

Показано, что фармакотерапевтическое ингибирование рецептора аденозиндифосфата (АДФ) тромбоцитов P2Y₁₂ у пациентов, подвергаемых PCI, улучшает сердечно-сосудистые последствия. Такие антитромбоцитарные терапевтические средства снижают риск ишемических событий, в частности тромбоза стента. Однако в отношении использования перорально вводимых ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ существуют ограничения. Например, при введении этих лекарственных средств существует задержка начала действия даже при введении ударной дозы, что особенно проблематично для пациентов, которым необходимо срочное или перипроцедурное лечение. Кроме того, у пациентов в острой фазе сердечно-сосудистого заболевания могут присутствовать такие состояния, как тошнота, сниженное всасывание или сниженный кровоток, которые могут лимитировать биодоступность лекарственного средства; у таких пациентов антитромбоцитарного действия пероральных антитромбоцитарных средств, таких как клопидогрел, может быть недостаточно. Кроме того, в настоящее время во множестве исследований продемонстрировано, что фармакокинетическое и фармакодинамическое действие клопидогрела, который представляет собой широко используемый ингибитор P2Y₁₂, является высоковариабельным и на него могут влиять генетический полиморфизм, что преобразуется в различные фармакодинамический и терапевтический ответы, что приводит к понятию "слабо/не отвечающих" на клопидогрел. Кроме того, многие врачи воздерживаются от введения клопидогрела до ангиографического определения анатомии коронарных артерий, так как этот необратимый ингибитор тромбоцитов ассоциирован с повышенным риском периперационного кровотечения, если необходимо аорто-коронарное шунтирование, а не чрескожная реваскуляризация. Протестированы более сильные пероральные блокаторы АДФ, и выявлено, что они снижают ишемические последствия даже в большей степени, но с увеличенными степенями кровотечения.

Таким образом, несмотря на достижения дополнительной фармакотерапии, опасность ишемических событий у пациента, подвергаемого PCI, не устранена. Таким образом, продолжает оставаться необходимость в сильном, быстродействующем, необратимом антитромбоцитарном средстве, которое эффективно лечит, снижает частоту и/или предотвращает ишемические события без избыточного риска кровотечения.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение демонстрирует, как кангрелор можно использовать в лечении, снижении частоты и/или профилактике ишемического события. Ишемическое событие может включать тромбоз стента, инфаркт миокарда, IDR и смертельный исход. Ишемическое событие может наступать до, при или после PCI.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого чрескожной коронарной ангиопластике

(PCI), включающему (1) проведение внутривенного болюсного введения 30 мкг кангрелора/кг до начала PCI; (2) проведение внутривенного непрерывного вливания 4 мкг/кг/мин кангрелора после проведения болюсного введения в течение (а) по меньшей мере 2 ч или (б) во время проведения PCI и (3) пероральное введение ударной дозы тикагрелора в количестве 180 мг (а) при проведении непрерывного вливания кангрелора или (б) после прекращения проведения непрерывного вливания.

В одном из аспектов способа пациенту до указанного болюсного введения кангрелора вводят пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов без ослабления действия кангрелора. При этом в указанном способе пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, выбрано из группы, состоящей из клопидогрела, прасугрела и тикагрелора.

В другом аспекте способа кангрелор вводят в составе фармацевтической композиции, содержащей 200 мкг/мл кангрелора.

В еще одном аспекте способа фармацевтическая композиция дополнительно содержит 0,9% хлорид натрия для инъекций или 5% декстрозу для инъекций.

В еще одном аспекте способа болюсное введение проводят в течение периода менее 1 мин. Также в заявленном способе непрерывное вливание продолжают в течение всего срока проведения PCI.

В одном из аспектов способа после введения ударной дозы тикагрелора дополнительно перорально вводят одну или несколько доз тикагрелора. При этом одна или несколько последующих пероральных доз тикагрелора содержат 90 мг тикагрелора.

В еще одном аспекте способа проведение непрерывного вливания начинают непосредственно после проведения болюсного введения.

В одном из аспектов способа дополнительно вводят аспирин перед или во время проведения непрерывного вливания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого чрескожной коронарной ангиопластике (PCI), включающему (1) проведение внутривенного болюсного введения 30 мкг кангрелора/кг до начала PCI; (2) проведение внутривенного непрерывного вливания 4 мкг/кг/мин кангрелора в течение (а) по меньшей мере 2 ч или (б) во время проведения PCI и (3) пероральное введение ударной дозы тикагрелора в количестве 180 мг при проведении непрерывного вливания кангрелора.

В еще одном аспекте способа пациенту до указанного болюсного введения кангрелора вводят пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов без ослабления действия кангрелора, при этом пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, выбрано из группы, состоящей из клопидогрела, прасугрела и тикагрелора.

В другом аспекте способа кангрелор вводят в составе фармацевтической композиции, содержащей 200 мкг кангрелора/мл, при этом фармацевтическая композиция может дополнительно содержать 0,9% хлорид натрия для инъекций или 5% декстрозу для инъекций.

В еще одном аспекте изобретения указанное болюсное введение проводят в течение периода менее 1 мин, при этом непрерывное вливание продолжают в течение всего срока проведения PCI.

Также в еще одном аспекте изобретения после введения ударной дозы тикагрелора дополнительно вводят одну или несколько пероральных доз тикагрелора, при этом одна или несколько последующих пероральных доз тикагрелора содержат 90 мг тикагрелора и введение одной или нескольких последующих пероральных доз осуществляют после прекращения проведения непрерывного вливания кангрелора.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого чрескожной коронарной ангиопластике (PCI), включающему (1) проведение внутривенного болюсного введения 30 мкг кангрелора/кг до начала PCI; (2) проведение внутривенного непрерывного вливания 4 мкг/кг/мин кангрелора после проведения болюсного введения в течение (а) по меньшей мере 2 ч или (б) во время проведения PCI и (3) пероральное введение ударной дозы тикагрелора в количестве 180 мг после прекращения проведения непрерывного вливания.

В еще одном аспекте пациенту до указанного болюсного введения кангрелора вводят пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов без ослабления действия кангрелора, при этом пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, выбрано из группы, состоящей из клопидогрела, прасугрела и тикагрелора.

В другом аспекте изобретения кангрелор вводят в составе фармацевтической композиции, содержащей 200 мкг кангрелора/мл, при этом фармацевтическая композиция может дополнительно содержать 0,9% хлорид натрия для инъекций или 5% декстрозу для инъекций.

В другом аспекте изобретения болюсное введение проводят в течение периода менее 1 мин.

В еще одном аспекте изобретения непрерывное вливание продолжают в течение всего срока проведения PCI.

В еще одном другом аспекте изобретения после введения ударной дозы тикагрелора дополнительно вводят одну или несколько пероральных доз тикагрелора.

Также в еще одном аспекте способа одна или несколько последующих пероральных доз содержат 90 мг тикагрелора.

Краткое описание чертежей

Приведенное ниже подробное описание, приведенное в качестве примера, но не предназначенное для ограничения изобретения исключительно конкретными описанными вариантами осуществления, можно лучше понять в сочетании с сопровождающими чертежами, где:

- на фиг. 1 представлена диаграмма схемы испытания для исследования, описанного в примере 1;
- на фиг. 2 представлена диаграмма первичного анализа модифицированной группы начавших получать лечение в исследовании, описанном в примере 1;
- фиг. 3А-3С демонстрируют граничный анализ кривых Каплана-Мейера для основного критерия эффективности (фиг. 3А), тромбоза стента (фиг. 3В) и смертности через 48 ч и 30 суток (фиг. 3С) в исследовании, описанном в примере 1;
- на фиг. 4 представлена диаграмма скоростей переливания для всех пациентов (включая аорто-коронарное шунтирование) в подгруппах с высоким риском кровотечения в исследовании, описанных в примере 1;
- на фиг. 5 представлена диаграмма схемы испытания для исследования, описанного в примере 2;
- фиг. 6А и 6В демонстрируют данные отношения шансов (OR) основного критерия для ключевых подгрупп в исследовании, описанном в примере 2;
- на фиг. 7 представлена диаграмма схемы испытания для исследования, описанного в примере 3;
- на фиг. 8 представлена диаграмма модифицированной группы начавших получать лечение в исследовании, описанном в примере 3;
- фиг. 9А и 9В демонстрируют граничный анализ кривых Каплана-Мейера для основного критерия (фиг. 9А) и ключевого вспомогательного критерия эффективности тромбоза стента (фиг. 9В) в исследовании, описанном в примере 3;
- на фиг. 10 представлены диаграммы отношения шансов в анализе подгрупп основного критерия эффективности в исследовании, описанном в примере 3;
- на фиг. 11 представлена диаграмма в анализе подгрупп тяжелого или умеренного кровотечения в соответствии с общим использованием стратегий для окклюдированных коронарных артерий с восстановленным просветом (GUSTO) в исследовании, описанном в примере 3;
- на фиг. 12 представлена конечная агрегация тромбоцитов (LTA), индуцированных 20 мкМ аденозиндифосфатом (АДФ) у пациентов, которым вводили 180 мг тикагрелора в течение (на 0,5 или 1,25 ч) или после внутривенного введения кангрелора;
- на фиг. 13 представлен LTA, индуцированных 5 и 20 мкМ АДФ, и реакционноспособность тромбоцитов, измеряемые посредством анализа P2Y₁₂ VerifyNow® у пациентов, которым вводили 180 мг тикагрелора в течение (на 0,5 или 1,25 ч);
- на фиг. 14 представлена модель PD ответов PRU в зависимости от концентрации кангрелора у пациентов на режиме дозирования при PCI и для пациентов на переходном режиме дозирования;
- на фиг. 15 представлен смоделированный диапазон ответа PRU для пациентов-мужчин, 62 года и 90 кг с в/в болюсной ударной дозой при PCI, переводимых с переходного режима дозирования на режим дозирования при PCI (заштрихованные области представляют собой доверительные интервалы относительно линий, а пунктирная линия представляет собой граничное значение PRU 208, ассоциированных высокой чувствительностью и специфичностью при наличии ингибирования P2Y₁₂);
- на фиг. 16 представлен смоделированный диапазон ответа PRU для пациентов-мужчин, 62 года и 90 кг с отсутствием в/в болюсной ударной дозы при PCI, переводимых с переходного режима дозирования на режим дозирования при PCI (заштрихованные области представляют собой доверительные интервалы относительно линий, а пунктирная линия представляет собой граничное значение PRU 208, ассоциированных высокой чувствительностью и специфичностью при наличии ингибирования P2Y₁₂);
- на фиг. 17 представлен смоделированный диапазон ответа PRU для пациентов-женщин, 66 года и 60 кг с в/в болюсной ударной дозой при PCI, переводимых с переходного режима дозирования на режим дозирования при PCI (заштрихованные области представляют собой доверительные интервалы относительно линий, а пунктирная линия представляет собой граничное значение PRU 208, ассоциированных высокой чувствительностью и специфичностью при наличии ингибирования P2Y₁₂);
- на фиг. 18 представлен смоделированный диапазон ответа PRU для пациентов-женщин, 66 года и 60 кг с отсутствием в/в болюсной ударной дозы при PCI, переводимых с переходного режима дозирования на режим дозирования при PCI (заштрихованные области представляют собой доверительные интервалы относительно линий, а пунктирная линия представляет собой граничное значение PRU 208, ассоциированных высокой чувствительностью и специфичностью при наличии ингибирования P2Y₁₂);
- на фиг. 19 представлен смоделированный диапазон ответа PRU для пациентов-мужчин, 62 года и 90 кг, переводимых с режима дозирования при PCI на переходный режим дозирования (заштрихованные области представляют собой доверительные интервалы относительно линий, а пунктирная линия представляет собой граничное значение PRU 208, ассоциированных высокой чувствительностью и специфичностью при наличии ингибирования P2Y₁₂);
- на фиг. 20 представлен смоделированный диапазон ответа PRU для пациентов-женщин, 66 лет и 60 кг, переводимых с режима дозирования при PCI на переходный режим дозирования (заштрихованные

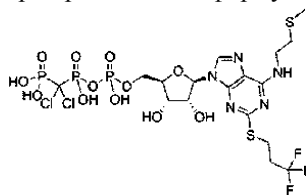
области представляют собой доверительные интервалы относительно линий, а пунктирная линия представляет собой граничное значение PRU 208, ассоциированных высокой чувствительностью и специфичностью при наличии ингибирования P2Y₁₂).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение основано на открытии того, что кангрелор, обратимый, быстродействующий, представляющий собой аналог аденозинтрифосфата ингибитор рецептора АДФ P2Y₁₂, эффективен для лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события. Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергнутого PCI, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей кангрелор. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, пригодной для лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергнутого PCI, где фармацевтическая композиция содержит кангрелор и дополнительно может содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции для лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергнутого PCI, включающему смешивание кангрелора с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Кангрелор.

Кангрелор представляет собой нетиенопиридиновый аналог аденозинтрифосфата, который обратимо связывает и ингибирует рецептор АДФ P2Y₁₂. Кангрелор является обратимым и селективным препаратом прямого действия и он обладает коротким временем полужизни. Он претерпевает метаболизм по пути дефосфорилирования и его период полувыведения из плазмы составляет 3-5 мин; функционирование тромбоцитов возвращается к норме в пределах 30-60 мин после прекращения введения лекарственного средства. При введении в виде болюсного введения и вливания он быстро и стабильно в высокой степени ингибирует тромбоциты с нормализацией функционирования тромбоцитов вскоре после прекращения введения. Фаза 2 испытаний у пациентов, подвергаемых PCI, продемонстрировала зависимость от дозы ингибирования тромбоцитов, подобное ингибированию, получаемому при применении абцикسيмаба, с меньшим увеличением времени кровотечения и более быстрым возвратом к функционированию тромбоцитов. Химическая структура кангрелора представлена формулой I



Формула I

В каждом из вариантов осуществления настоящего изобретения термин "кангрелор" включает соединение формулы I, а также его таутомерные, энантиомерные и диастереоизомерные формы и их рацемические смеси и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, включая тетранатриевую соль. Эти альтернативные формы и соли, способы их получения и содержащие их фармацевтические композиции хорошо известны в данной области и приведены, например, в патенте США № 5721219. Дополнительное описание, относящееся к получению и применению кангрелора, можно найти в патентах США №№ 5955447, 6130208 и 6114313, а также в публикации заявки США № 2006/0270607.

Ишемические события.

Настоящее изобретение демонстрирует возможности применения кангрелора в лечении, снижении частоты и/или профилактике ишемического события. Ишемическое событие может включать тромбоз стента, инфаркт миокарда, IDR и смертельный исход. Ишемическое событие может происходить до, при или после PCI.

Тромбоз стента.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к лечению, снижению частоты и/или профилактике тромбоза стента у пациента, подвергнутого PCI. Тромбоз стента может происходить в результате применения любых средств, связанных с имплантацией, присутствием или поддержанием стента в сосудистой системе пациента. Например, тромбоз стента может индуцировать имплантация стента пациенту, или он может развиваться с течением времени в результате присутствия стента, такого как стента из чистого металла, стента, высвобождающего лекарственное средство, или стента другого типа. В определенных вариантах осуществления тромбоз стента определен в соответствии с определением тромбоза стента консорциума по академическим исследованиям или является его производным. В определенных вариантах настоящего изобретения тромбоз стента может представлять собой интрапроцедуральный тромбоз стента, острый тромбоз стента (<24 ч после имплантации), подострый тромбоз стента (>24 ч и <30 суток после имплантации), поздний тромбоз стента (>30 суток и <12 месяцев после имплантации) или очень поздний тромбоз стента (>12 месяцев после имплантации).

Инфаркт миокарда.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к лечению, снижению частоты и/или профилактике инфаркта миокарда у пациента, подвергаемого PCI. Инфаркт миокарда может представлять собой острый инфаркт миокарда без подъема ST (NSTEMI) или острый инфаркт миокарда с подъемом ST (STEMI). В определенных вариантах осуществления инфаркт миокарда определен в соответствии с общим определением инфаркт миокарда или является его производным.

Инфаркт миокарда может происходить при PCI или может быть индуцирован по любому механизму, включая имплантацию стента пациенту. Инфаркт миокарда также может быть вызван тромбозом стента или окклюзией коронарной артерии.

Обусловленная ишемией реваскуляризация (IDR).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к лечению, снижению частоты и/или профилактике IDR у пациента, подвергаемого PCI. IDR относится к любому типу интервенции после PCI, при которой необходимо увеличивать или восстанавливать кровоток через сосуд. Примеры IDR в качестве неограничивающих примеров включают дополнительную PCI или хирургическое вмешательство.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к снижению частоты и/или предотвращению смертельных исходов у пациентов, подвергаемых PCI. В определенных вариантах осуществления смертельный исход может быть ассоциирован с другими ишемическими событиями. Например, смертельный исход могут вызывать тромбоз стента, окклюзия коронарной артерии и/или инфаркт миокарда.

Способы лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события

Определенный аспект настоящего изобретения представляет собой способы лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого PCI, включающие введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей кангрелор.

PCI может включать, без ограничений, баллонную ангиопластику, имплантацию стента, ротационную или лазерную атерэктомию и/или брахитерапию. В случаях, когда имплантируют стент, стент может представлять собой, без ограничений, стент из чистого металла, стент, высвобождающий лекарственное средство, рассасывающийся стент и т.д., как известно в данной области.

Временные характеристики, длительность и маршруты введения фармацевтической композиции.

Способ по настоящему изобретению включает введение фармацевтической композиции до, при и/или после PCI. Введение можно продолжать в течение короткого периода времени, такого как менее чем приблизительно 1 ч, или можно продолжать один или несколько часов. В определенных вариантах осуществления введение можно продолжать, по меньшей мере, при PCI. В других вариантах осуществления введение можно продолжать после завершения PCI. В определенных вариантах осуществления введение можно продолжать в течение по меньшей мере приблизительно 2 ч или при процедуре PCI, в зависимости от того, что дольше. В дополнительном варианте осуществления введение можно продолжать в течение периода длительностью приблизительно до 4 ч, или в течение периода приблизительно 4 ч или более.

Способ может включать многократное введение фармацевтической композиции до, при и/или после PCI. Например, введение фармацевтической композиции можно проводить за короткий период времени до PCI, а затем снова после начала PCI.

В определенных вариантах осуществления способ может включать периодическое введение фармацевтической композиции после завершения PCI. Например, фармацевтическую композицию можно вводить однократно, дважды, трижды или более раз сутки, однократно каждые двое суток, один раз каждые трое суток и т.д. и в течение нескольких недель, месяцев или даже лет после PCI, в частности если PCI включала имплантацию стента.

В дополнительных вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции после выявления или диагноза ишемического события, или при наступлении симптомов ишемического события. Например, фармацевтическую композицию можно вводить, если наблюдают симптомы инфаркта миокарда. Фармацевтическую композицию можно вводить в пределах короткого периода времени от наступления симптомов ишемического события. Диапазон короткого периода времени может составлять приблизительно от 1 или 2 мин до приблизительно 1 или 2 ч.

В определенных вариантах осуществления способ может включать введение фармацевтической композиции в качестве профилактики против ишемического события, такого как инфаркт миокарда. Пациенты, подходящие для такой профилактики, включают любого пациента с подозрением на наличие ранних симптомов ишемического события или с состоянием, которое может приводить к ишемическому событию, против которого могут быть эффективны фармацевтические композиции по изобретению. Фармацевтическую композицию можно вводить пациенту в пределах короткого периода времени от момента выявления ранних или начальных симптомов ишемического события.

Настоящее изобретение дополнительно может включать введение фармацевтической композиции одновременно или последовательно (до или после) по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством. Дополнительное терапевтическое средство может представлять собой, например,

ингибитор рецепторов P2Y₁₂, такой как пероральный ингибитор рецепторов P2Y₁₂, ингибитор гликопротеина IIb/IIIa или аспирин.

Введение ингибитора рецепторов P2Y₁₂, такого как пероральный ингибитор рецепторов P2Y₁₂, одновременно или последовательно с фармацевтической композицией может приводить к (а) снижению частоты ишемического события; (b) ингибированию агрегации тромбоцитов; (c) ингибированию реакционной способности тромбоцитов; (d) прекращению ослабления увеличения реакционной способности тромбоцитов после введения фармацевтической композиции и/или (е) прекращению ослабления увеличения агрегации тромбоцитов после введения фармацевтической композиции.

Кроме того, введение ингибитора рецепторов P2Y₁₂, такого как пероральный ингибитор рецепторов P2Y₁₂, одновременно или последовательно с фармацевтической композицией пациенту, подвергаемому PCI, также может переводить пациента к длительному или поддерживающему лечению ингибитором рецепторов P2Y₁₂.

В вариантах осуществления, в которых ингибитор рецепторов P2Y₁₂ вводят одновременно с введением фармацевтической композиции, ингибитор рецепторов P2Y₁₂ можно вводить при проведении болюсного введения кангрелора или при проведении вливания кангрелора. В определенных вариантах осуществления ингибитор рецепторов P2Y₁₂ вводят в пределах первого часа вливания кангрелора, например через 30 мин (т.е. 0,5 ч) после начала вливания. В определенных вариантах осуществления ингибитор рецепторов P2Y₁₂ вводят в пределах второго часа вливания кангрелора, например 75 мин (т.е. 1,25 ч) после начала вливания.

В определенных вариантах осуществления ингибитор рецепторов P2Y₁₂, такой как пероральный ингибитор рецепторов P2Y₁₂, можно вводить в виде ударной дозы, с последующими одной или несколькими последующими дозами. Одна или несколько последующих доз могут содержать большее, меньшее или то же количество ингибитора рецепторов P2Y₁₂, что и ударная доза.

Ингибитор рецепторов P2Y₁₂ может представлять собой клопидогрел. В предпочтительных вариантах осуществления клопидогрел вводят в виде 600 мг ударной дозы непосредственно после прекращения введения фармацевтической композиции, содержащей кангрелор.

Ингибитор рецепторов P2Y₁₂ также может представлять собой тикагрелор. В предпочтительных вариантах осуществления тикагрелор вводят в виде 180 мг ударной дозы или в течение или непосредственно после прекращения введения фармацевтической композиции, содержащей кангрелор. После ударной дозы можно вводить одну или несколько последующих доз. Одна или несколько последующих доз могут содержать приблизительно 90 мг тикагрелора.

Кроме того, ингибитор рецепторов P2Y₁₂ может представлять собой прасугрел. В предпочтительных вариантах осуществления прасугрел вводят в виде 60 мг ударной дозы непосредственно после прекращения введения фармацевтической композиции, содержащей кангрелор.

В определенных вариантах осуществления пероральное терапевтическое средство для P2Y₁₂ можно вводить до введения фармацевтической композиции, содержащей кангрелор. Такое введение не может ослаблять действие кангрелора. Это пероральное терапевтическое средство для P2Y₁₂ можно выбирать из группы, состоящей из клопидогрела, тикагрелора и прасугрела.

Маршруты введения в способах по настоящему изобретению включают, например, пероральное, сублингвальное, интраназальное, внутриглазное, ректальное, трансдермальное введение, введение в слизистые, местное или парентеральное введение. Парентеральные способы введения в качестве неограничивающих примеров включают интрадермальное, подкожное (п/к), внутримышечное (в/м), внутривенное (в/в), интраперитонеальное (и/п), внутриартериальное, интрамедуллярное, внутрисердечное, внутрисуставное (в сустав), интрасиновиальное (в область синовиальной жидкости), внутричерепное, интраспинальное и интратекальное (в цереброспинальную жидкость). В способах по настоящему изобретению можно использовать любое известное устройство, пригодное для парентеральной инъекции или вливания лекарственных составов. В указанных аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения введение проводят посредством парентерального введения, предпочтительно внутривенного введения, или перорального введения.

При внутривенном введении фармацевтическую композицию, содержащую кангрелор, можно вводить в виде болюсного введения, в виде непрерывного вливания или в виде болюсного введения с последующим непрерывным вливанием. Например, фармацевтическую композицию можно вводить до PCI в виде болюсного введения, а можно вводить при PCI в виде непрерывного вливания.

Когда фармацевтическую композицию, содержащую кангрелор, вводят в виде болюсного введения, ее вводят в пределах короткого периода времени, такого как 2 мин или менее или 1 мин или менее.

Дозы кангрелора в фармацевтической композиции, вводимой в способах по настоящему изобретению, могут варьировать в зависимости от указанных задач способов (лечение, снижение частоты и/или профилактика), физических характеристик пациента, значимости ишемического события, наличия связанных или несвязанных патологий, композиции состава и способов, используемых для введения лекарственного средства пациенту. В определенных вариантах осуществления дозу для конкретного пациента может устанавливать врач на свое усмотрение.

При введении в виде болюсного введения вводят дозу приблизительно от 5 до приблизительно 100

мкг кангрелора/кг, например приблизительно от 20 до приблизительно 40 мкг кангрелора/кг или приблизительно 30 мкг кангрелора/кг. При введении в виде непрерывного вливания кангрелор можно вводить в дозе приблизительно от 0,1 до приблизительно 30 мкг/кг/мин, например приблизительно от 1 до приблизительно 10 мкг/кг/мин или приблизительно 4 мкг/кг/мин. В определенных вариантах осуществления доза в периодах до PCI, при PCI и после PCI может отличаться.

В определенных вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает проведение болюсного введения приблизительно 30 мкг кангрелора/кг с последующим проведением вливания приблизительно 4 мкг кангрелора/кг/мин.

Когда фармацевтическую композицию вводят перорально, вводят дозу приблизительно от 0,5 до приблизительно 100 мг/кг кангрелора или приблизительно от 5 до приблизительно 30 мг/кг кангрелора в сутки. Пероральное введение можно проводить раз в сутки или несколько раз в сутки.

В определенных вариантах настоящего изобретения в дополнение к фармацевтической композиции, содержащей кангрелор, вводят дополнительное терапевтическое средство. Когда дополнительное терапевтическое средство содержит клопидогрел, его можно вводить перорально с дозой клопидогрела приблизительно от 75 до приблизительно 600 мг.

Пациенты.

Как используют в настоящем документе, "пациент", для которого можно практически осуществлять способы по настоящему изобретению, относится к животному, предпочтительно человеку. У таких пациентов может происходить ишемическое событие, такое как тромбоз стента, инфаркт миокарда, IDR или смертельный исход.

Ввиду того факта, что исходное состояние здоровья пациентов, для которых практически осуществляют определенные способы по настоящему изобретению, таково, что требует PCI, специалист в данной области поймет, что у пациентов могут существовать другие дополнительные физические характеристики, связанные с таким исходным состоянием здоровья. Например, в каждом из вариантов осуществления настоящего изобретения у пациента может быть состояние, выбранное из группы, состоящей из STEMI, NSTEMI, стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия и острый коронарный синдром. Пациент может представлять собой пациента любого возраста, пола или массы. Пациент может получать другие терапевтические средства, такие как перипроцедуральный ингибитор гликопротеина IIb/IIIa, перипроцедуральный нефракционированный гепарин (UFH), перипроцедуральный низкомолекулярный гепарин (LMWH), перипроцедуральный бивалирудин или перипроцедуральный клопидогрел.

Для дополнительной характеристики пациенты, для которых можно применять способы по настоящему изобретению, следует отметить, что пациент может быть поражен инсультом или сахарным диабетом, гипертензией, гиперлипидемией, инфарктом миокарда или может иметь ишемическую болезнь сердца (CAD) в семейном анамнезе. Пациент может проходить чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (PTCA), PCI или аорто-коронарное шунтирование (CABG). У пациента может присутствовать застойная сердечная недостаточность, болезнь периферических артерий (PAD) или тромбоз стента более чем в одной артерии или вене. Кроме того, пациент может находиться на перипроцедуральных лекарственных средствах, таких как клопидогрел, бивалирудин, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс или аспирин.

Результаты способов.

Каждый из способов, указанный в настоящем изобретении, может включать дополнительный этап определения эффективности введения фармацевтической композиции, содержащей кангрелор, включая временные характеристики, длительность и маршрут введения фармацевтической композиции. Определение может включать определение эффективности введения любого дополнительного терапевтического средства. В одном из примеров этот дополнительный этап можно проводить в интервале приблизительно от 0,5 до приблизительно 24 ч после завершения введения. Характеристики, репрезентативные для эффективности, включают, например, повышение диаметра просвета стента, снижение размера тромба стента и снижение частоты инфаркта миокарда.

Перевод с режима дозирования при PCI к переходному режиму дозирования и с переходного режима дозирования к режиму дозирования при PCI.

Одним из аспектов настоящего изобретения является способ перевода пациента от введения кангрелора при PCI к введению кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству, или способ перевода пациента от введения кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству к введению кангрелора при PCI. Другой аспект изобретения представляет собой способ поддержания пониженной тромбоцитарной активности у пациента, которого переводят от введения кангрелора при PCI к введению кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству, или которого переводят от введения кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству к введению кангрелора при PCI. Еще один дополнительный аспект изобретения представляет собой способ поддержания ингибирования P2Y₁₂ у пациента, которого переводят от введения кангрелора при PCI к введению кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству или которого переводят от введения кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству к введению кангрелора при PCI.

Причины, по которым пациент может быть необходимо переводить от введения кангрелора при PCI

к введению кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству или наоборот, могут варьировать. Например, когда пациенту вводят кангрелор при PCI, можно определить, что необходимо хирургическое вмешательство, например, вследствие новой информации, которую получили при PCI, или осложнений которые возникли в ходе самой процедуры PCI. С другой стороны, для пациента, которому вводили кангрелор при подготовке к хирургическому вмешательству, может быть необходимо провести PCI, например, когда выявляют, что у пациента существует неотложная необходимость в ангиопластике или имплантации стента. В каждом из этих случаев у пациента необходимо сменить один режим дозирования кангрелора на другой режим дозирования.

Переход от введения кангрелора при PCI к введению кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству можно проводить посредством проведения режима дозирования при PCI, прекращение проведения режима дозирования при PCI и проведения переходного режима дозирования. Переход от введения кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству к введению кангрелора при PCI можно проводить посредством проведения переходного режима дозирования, прекращение проведения переходного режима дозирования и проведения режима дозирования при PCI. "Режим дозирования при PCI" относится к дозам кангрелора, которые пациент получает при прохождении PCI. "Переходный режим дозирования" относится к дозам кангрелора, которые пациент получает в "переходном" периоде при приближении к хирургическому вмешательству, т.е. в периоде времени между прекращением введения пероральных ингибиторов P2Y₁₂ и хирургическим вмешательством.

Режим дозирования при PCI включает проведение непрерывного внутривенного вливания кангрелора при скорости приблизительно от 3 до приблизительно 10 мкг/кг/мин или приблизительно 4 мкг/кг/мин. Непрерывное вливание можно сопровождать проведением внутривенного болюсного введения. Болюсное введение может содержать приблизительно от 10 до приблизительно 100 мкг кангрелора/кг, например приблизительно от 20 и приблизительно 40 мкг кангрелора/кг или приблизительно 30 мкг кангрелора/кг. Болюсное введение можно вводить быстро, например, менее чем приблизительно за 2 мин или менее чем приблизительно за 1 мин. Предпочтительно проведение непрерывного вливания начинают непосредственно после проведения болюсного введения.

Переходный режим дозирования включает проведение непрерывного внутривенного вливания кангрелора при скорости приблизительно от 0,1 до приблизительно 2 мкг/кг/мин или приблизительно 0,75 мкг/кг/мин.

Кангрелор можно вводить в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать 200 мкг/мл кангрелора. Также фармацевтическая композиция может содержать хлорид натрия для инъекций 0,9% USP или 5% декстрозу для инъекций, USP.

В определенных вариантах осуществления, в которых пациента переводят от введения кангрелора при PCI к введению кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству, прекращение проведения режима дозирования при PCI может происходить в любое время в течение непрерывного вливания при PCI. Проведение переходного режима дозирования может происходить так быстро, как только возможно после прекращения проведения режима дозирования при PCI. В определенных вариантах осуществления прекращение проведения режима дозирования при PCI и проведение переходного режима дозирования можно совершать одновременно, снижая скорость непрерывного вливания при PCI до скорости непрерывного вливания переходного режима. Проведение переходного режима дозирования можно прекращать по меньшей мере приблизительно за 1 ч до введения анестезии для проведения хирургического вмешательства. Кроме того, проведение переходного режима дозирования можно прекращать не более чем приблизительно через 7 суток после начала.

В определенных вариантах осуществления, в которых пациента от введения кангрелора при подготовке к хирургическому вмешательству переводят к введению кангрелора при PCI, прекращение проведения переходного режима дозирования можно совершать в любое время при переходном непрерывном вливании. Проведение режима дозирования при PCI может происходить так быстро, как только возможно после прекращения проведения переходного режима дозирования. В определенных вариантах осуществления прекращение проведения переходного режима дозирования и проведение режима дозирования при PCI можно совершать, одновременно увеличивая скорость при переходном непрерывном вливании до скорости непрерывного вливания при PCI. Если режим дозирования при PCI включает проведение болюсного введения, тогда болюсное введение можно проводить непосредственно до или после увеличения скорости непрерывного вливания при PCI. Проведение непрерывного вливания кангрелора в режиме дозирования при PCI можно продолжать в течение срока большего (а) по меньшей мере 2 ч или (b) длительности PCI. Непрерывное вливание можно продолжать с общей длительностью приблизительно 4 ч.

Фармацевтическая композиции, пригодная для лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемических событий.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, пригодной для лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого PCI. Фармацевтическая композиция содержит кангрелор и дополнительно может содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтическую композицию можно вводить

любым из способов по настоящему изобретению, описанных выше.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты.

Эти фармацевтические композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, включая в качестве неограничивающих примеров носители, разбавители, стабилизаторы, солюбилизаторы, поверхностно-активные вещества, буферы, антиоксиданты, консерванты, средства придания тоничности, наполнители, смазки, эмульгаторы, суспендирующие или вяжущие средства, наполнители, дезинтегрирующие средства, связывающие средства, средства для смачивания, смазки, противобактериальные средства, хелатирующие средства, подсластители, ароматизирующие средства, придающие вкус средства, красители, способствующие введению средства и их сочетания. Конкретные эксципиенты в качестве неограничивающих примеров включают кукурузный крахмал или желатин, лактозу, сахарозу, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит, дифосфат кальция, хлорид натрия, альгиновую кислоту, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, глицерин, этанол, пропиленгликоль, полисорбат 80 (Tween-80TM), поли(этилен)гликоль 300 и 400 (PEG 300 и 400), пегилированное касторовое масло (например, кремофор EL), полоксамер 407 и 188, циклодекстрин или производные циклодекстрина (включая HPCD ((2-гидроксипропил)циклодекстрин) и (2-гидроксиэтил)циклодекстрин), гидрофильные и гидрофобные носители и их сочетания. Гидрофобные носители включают, например, жировые эмульсии, липиды, пегилированные фосфолипиды, полимерные матрицы, биосовместимые полимеры, липосферы, везикулы, частицы и липосомы. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать полиолы, такие как сорбит, лактоза, сахароза, инозитол или трегалоза.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно формулировать для маршрута, который вводят пациентам, что включает твердые вещества, жидкости и суспензии. Например, если фармацевтическую композицию формулируют для в/в введения, фармацевтическая композиция может содержать жидкость для внутривенного введения, которая в качестве неограничивающих примеров включает воду для инъекций (WFI), физиологический раствор, 0,9% NaCl, фосфатно-солевой буфер, 5% декстрозу в воде и 0,002% полисорбат 80 в воде или раствор Рингера. Такие композиции могут содержать кангрелор в количестве приблизительно 200 мкг/мл. Если фармацевтическую композицию формулируют для внутримышечного введения, фармацевтическая композиция может содержать жидкость для внутривенного введения, которая в качестве неограничивающих примеров включает WFI, физиологический раствор, 0,9% NaCl, фосфатно-солевой буфер и 5% декстрозу в воде.

Если фармацевтическую композицию формулируют для перорального введения, фармацевтическая композиция может содержать эксципиенты, которые в качестве неограничивающих примеров включают разбавители (например, карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция и лактозу), связывающие средства (например, гуммиарабик, крахмал, желатин, сахарозу, поливинилпирролидон (повидон), сорбит, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и этилцеллюлозу), наполнители (например, фосфат кальция, глицин, лактозу, кукурузный крахмал, сорбит или сахарозу), средства для смачивания, смазки (например, стеараты металлов, стеариновую кислоту, полиэтиленгликоль, воска, масла, диоксид кремния и коллоидный диоксид кремния, кремнийсодержащую жидкость или тальк), дезинтегрирующие средства (например, картофельный крахмал, кукурузный крахмал и альгиновую кислоту), придающие вкус средства (например, перечную мяту, масло вечнозеленых растений, фруктовый ароматизатор, жевательную резинку и т.п.) и красители. Эксципиенты также могут включать покрытия, такие как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки всасывания в желудочно-кишечном тракте. Для перорального применения фармацевтическую композицию можно получать в форме таблетки, капсулы, суспензии или жидкого сиропа или эликсира, лепешек и т.п.

Получение фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать, смешивая кангрелор с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Способы смешивания и устройства, пригодные для смешивания, известны в данной области.

В определенных вариантах осуществления кангрелор и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов растворяют, а затем смешивают. Полученную смесь можно сушить, например, посредством лиофилизации с получением твердой фармацевтической композиции или полученную смесь можно оставлять в форме раствора в качестве жидкой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления твердую фармацевтическую композицию перед введением можно растворять в жидкости для внутривенного введения, например, в виде болюсного введения или вливания.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию получают посредством растворения и смешивания кангрелора, маннита, сорбита и необязательно гидроксида натрия, а затем лиофилизации смеси. Перед введением лиофилизированную смесь растворяют в жидкости для внутривенного введения, такой как WFI или физиологический раствор.

Далее настоящее изобретение будет дополнительно описано посредством приводимых ниже неограничивающих примеров, которые дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение; эти примеры не предназначены для ограничения области настоящего изобретения и их не следует интерпретировать как ограничивающие область настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Внутривенная блокада тромбоцитов кангрелором при чрескожной коронарной ангиопластике в сравнении с плацебо.

В этом примере исследовали эффективность кангрелора при введении пациентам при чрескожной коронарной ангиопластике (PCI) в сравнении с плацебо.

Пациентов включали в 218 центрах в 18 странах с октября 2006 по май 2009 гг. Пациентов рандомизировали по схеме с двойным слепым выбором, с контролем плацебо, с двумя плацебо для проведения (i) болюсного введения и вливания плацебо или (ii) болюсного введения 30 мкг/кг и вливания 4 мкг кангрелора/кг/мин на всем протяжении PCI с минимальной длительностью вливания 2 ч и максимумом 4 ч. Пациенты в группе плацебо в испытании в конце процедуры получали 600 мг клопидогрела, тогда как пациенты в группе кангрелора получали 600 мг клопидогрела при завершении вливания кангрелора (фиг. 1).

Критерии включения в испытание являлись следующими: возраст ≥ 18 лет; выявление посредством диагностической коронароангиографии атеросклеротического повреждения(й), поддающегося PCI с имплантацией стента или без; и симптомы инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии. Стабильная стенокардия в начале периода испытания до поправки к протоколу была исходно допустима. Для диагностики инфаркта миокарда без подъема сегмента ST необходимо повышение тропонина I или T выше верхнего предела нормы в пределах 24 ч от рандомизации (или если результаты для тропонина в это время были недоступны, изофермент креатинкиназы, характерный для сердечной мышцы [СК-МВ] выше верхнего предела нормы). Для диагностики нестабильной стенокардии требовалось наличие ишемического дискомфорта в грудной клетке, возникающего в состоянии покоя и длящегося ≥ 10 мин в пределах 24 ч до рандомизации и динамических электрокардиографических изменений; также требовались возраст ≥ 65 лет и/или наличие сахарного диабета.

Критерии исключения включали следующее: предшествующее применение тенопридинов в последние 7 суток, планируемая процедура многоэтапной PCI, где второй этап может происходить $\leq$ чем через 30 суток после первой PCI, госпитализация, планируемая в течение < 12 ч после PCI, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в пределах 48 ч от рандомизации, известная или предполагаемая беременность, женщины с лактацией, увеличенный риск кровотечения (ишемический инсульт в пределах последнего года или любой предыдущий геморрагический инсульт), внутричерепная опухоль, врожденный церебральный артериовенозный порок, внутричерепная аневризма, недавняя (< 1 месяца) травма или обширное оперативное вмешательство (включая аорто-коронарное шунтирование), текущее применение варфарина, активное кровотечение, известный международный коэффициент нормализации $> 1,5$, нарушения свертываемости в прошлом или настоящем, количество тромбоцитов < 100000 /мкл, тяжелая гипертензия (систолическое артериальное давление > 180 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 110 мм рт. ст.), фибринолитическая терапия или применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa за 12 ч до рандомизации.

Основной критерий эффективности представлял собой комбинацию смертельных исходов, инфаркта миокарда или обусловленной ишемией реваскуляризации через 48 ч. Первичный анализ проводили на модифицированной группе начавших получать лечение. Подтверждающие анализы проводили на группе начавших получать лечение. Вспомогательные критерии включали долю гибели индивидуумов, инфаркт миокарда, новый инфаркт миокарда с зубцом Q, обусловленную ишемией реваскуляризацию, внезапное закрытие сосуда или инсульт через 48 ч. Также регистрировали смертность через 30 суток и 1 год. Комитет по клиническим исследованиям признал инфаркт миокарда, инфаркт миокарда с зубцом Q, обусловленную ишемией реваскуляризацию, тромбозы стента и инсульт (ишемический или геморрагический). Определение тромбоза стента сходно с определением выраженного тромбоза стента консорциума по академическим исследованиям. После рассмотрения предварительно указанных анализов, изучали два исследуемых критерия, менее зависимые от определения перипроцедуральных биомаркеров. Исследуемые критерии, которые состояли из предварительно указанных и признанных критериев, представляли собой комбинацию смертности, инфаркта миокарда с зубцом Q или обусловленной ишемией реваскуляризации и комбинацию смертности, инфаркта миокарда с зубцом Q или тромбоза стента. Сравнивали кровотечение и adverse events в течение 48 ч.

Статистические анализы.

Все анализы эффективности проводили на модифицированной группе начавших получать лечение, определенной как все рандомизированные пациенты, которые получали по меньшей мере одну дозу изучаемого в исследовании лекарственного средства и которым проводили индексированную PCI. Все относящиеся к безопасности анализы проводили на группе для оценки безопасности, которая включала всех пациентов, которые получали по меньшей мере одну дозу назначенного изучаемого в исследовании лекарственного средства. Пациентов в анализах безопасности определяли в группу лечения на основе фактически получаемого лечения, а не как рандомизированные. Анализы начавших получать также представляли для полного описания результатов. Все статистические тесты были двухсторонними с уровнем значимости 0,05. Сравнение основных критериев в группах кангрелора и плацебо проводили посред-

вом расчета отношения шансов (OR) с сопровождающими 95% доверительными интервалами (CI) с использованием логистической регрессии. Логистическую регрессию также использовали для анализа большинства оставшихся вспомогательных критериев. Исходя из частоты событий в группе плацебо 7,7% с проектируемой величиной выборки 6400 пациентов мощность испытания для детекции 25% снижения основного критерия составляла 85%.

Всего в группу начавших получать лечение включили 5362 пациентов; из них 5301 составили первичную модифицированную анализируемую группу начавших получать лечение (фиг. 2). Не включено 61 пациент, так как они не получали используемое в исследовании лекарственное средство или не проходили PCI. Основные характеристики в двух группах были хорошо подобраны (табл. 1).

Таблица 1

Основные характеристики для групп ИТТ, МИТТ и группы оценки безопасности

	ИТТ		МИТТ		Безопасность	
	Кангелор р (N=2693)	Клопидогр л (N=2669)	Кангелор р (N=2656)	Клопидогр л (N=2645)	Кангелор р (N=2662)	Клопидогр л (N=2650)
Возраст, лет	63,0 (54,0, 71,0)	63,0 (54,0, 71,0)	63,0 (54,0, 71,0)	63,0 (54,0, 71,0)	63,0 (54,0, 71,0)	63,0 (54,0, 71,0)
Пол, кол-во (%)						
Мужской	1938 (72,0)	1877 (70,3)	1909 (71,9)	1863 (70,4)	1915 (71,9)	1866 (70,4)
Женский	755 (28,0)	792 (29,7)	747 (28,1)	782 (29,6)	747 (28,1)	784 (29,6)
Расовая принадлежность, кол-во (%)						
Европейцы	2039 (76,0)	2024 (76,0)	2015 (76,1)	2006 (76,0)	2017 (76,0)	2009 (76,0)
Монголоиды	482 (18,0)	476 (17,9)	475 (17,9)	473 (17,9)	477 (18,0)	474 (17,9)
Негроиды	80 (3,0)	73 (2,7)	75 (2,8)	72 (2,7)	76 (2,9)	73 (2,8)
Испанского происхождения	75 (2,8)	85 (3,2)	74 (2,8)	84 (3,2)	75 (2,8)	84 (3,2)
Другие	8 (0,3)	5 (0,2)	8 (0,3)	5 (0,2)	8 (0,3)	5 (0,2)
Масса, кг	80,0 (70,0, 92,0)	80,0 (70,0, 92,0)	80,0 (70,0, 92,0)	80,0 (70,0, 92,0)	80,0 (70,0, 92,0)	80,0 (70,0, 92,0)
Рост, см	170,0 (163,0, 176,0)	170,0 (163,0, 176,0)	170,0 (163,0, 176,0)	170,0 (163,0, 176,0)	170,0 (163,0, 176,0)	170,0 (163,0, 176,0)
Стабильная стенокардия, кол-во (%)	145 (5,4)	142 (5,3)	139 (5,2)	140 (5,3)	138 (5,2)	141 (5,3)
Нестабильная стенокардия, кол-во (%)	949 (35,2)	918 (34,4)	939 (35,4)	909 (34,4)	940 (35,3)	911 (34,4)
NSTEMI, кол-во (%)	1599 (59,4)	1609 (60,3)	1578 (59,4)	1596 (60,3)	1584 (59,5)	1598 (60,3)
История болезни (анамнез), кол-во (%)						
Сахарный диабет	828 (30,8)	868 (32,6)	812 (30,6)	862 (32,6)	815 (30,6)	862 (32,6)
Курильщик в настоящем	850 (31,8)	806 (30,4)	842 (31,9)	799 (30,4)	845 (31,9)	799 (30,3)
Гипертензия	1994 (74,3)	1979 (74,5)	1972 (74,5)	1962 (74,5)	1974 (74,4)	1966 (74,5)
Гиперлипидемия	1342 (53,5)	1347 (54,0)	1324 (53,6)	1332 (53,9)	1325 (53,5)	1335 (53,9)
Инсульт/ТИА	162 (6,0)	160 (6,0)	159 (6,0)	158 (6,0)	160 (6,0)	158 (6,0)
CAD в семейном анамнезе	918 (36,4)	901 (36,0)	902 (36,2)	890 (35,9)	907 (36,4)	891 (35,9)
MI	645 (24,1)	683 (25,7)	640 (24,2)	679 (25,8)	641 (24,2)	680 (25,7)
PTCA/PCI	381 (14,2)	411 (15,5)	374 (14,1)	409 (15,5)	377 (14,2)	409 (15,5)
СABG	203 (7,5)	223 (8,4)	199 (7,5)	221 (8,4)	200 (7,5)	221 (8,3)
Застойная HF	210 (7,8)	192 (7,2)	206 (7,8)	191 (7,2)	208 (7,8)	191 (7,2)
РАD	126 (4,8)	143 (5,5)	122 (4,7)	142 (5,5)	124 (4,8)	142 (5,5)
Перипроцедуральные лекарственные средства, кол-во (%)						
Бивалирудин	565 (21,0)	561 (21,0)	559 (21,0)	555 (21,0)	561 (21,1)	556 (21,0)
UFH	1714 (63,7)	1709 (64,1)	1699 (64,0)	1695 (64,1)	1701 (63,9)	1699 (64,1)
LMWH	487 (18,1)	501 (18,8)	481 (18,1)	497 (18,8)	484 (18,2)	497 (18,8)
GP IIb/IIIa	245 (9,1)	247 (9,3)	241 (9,1)	244 (9,2)	242 (9,1)	244 (9,2)
Лечение в рамках исследования						
Кол-во сосудодилататоров, кол-во (%)						
1	2231 (83,7)	2211 (83,3)	2218 (83,6)	2201 (83,3)	2217 (83,6)	2202 (83,3)
2	414 (15,5)	412 (15,5)	414 (15,6)	412 (15,6)	414 (15,6)	412 (15,6)
3	19 (0,7)	29 (1,1)	19 (0,7)	29 (1,1)	19 (0,7)	29 (1,1)
Стент, высвобождающий лекарственное средство, кол-во (%)	1037 (38,9)	1023 (38,6)	1033 (38,9)	1021 (38,6)	1032 (38,9)	1022 (38,7)

Стент, не высвобождающий лекарственное средство, кол-во (%)	1514 (56,8)	1515 (57,1)	1509 (56,9)	1510 (57,1)	1509 (56,9)	1510 (57,1)
Ангиографические осложнения (описанный участок)						
Возможное внезапное закрытие	10 (0,4)	9 (0,3)	10 (0,4)	9 (0,3)	10 (0,4)	9 (0,3)
Неудачная процедура	84 (3,1)	97 (3,7)	81 (3,1)	95 (3,6)	81 (3,1)	95 (3,6)
Внезапное закрытие сосуда	13 (0,5)	16 (0,6)	13 (0,5)	16 (0,6)	13 (0,5)	16 (0,6)
Новый тромб или ожидаемый тромб	14 (0,5)	15 (0,6)	14 (0,5)	15 (0,6)	14 (0,5)	15 (0,6)
Острый тромбоз стента	1 (0,0)	5 (0,2)	1 (0,0)	5 (0,2)	1 (0,0)	5 (0,2)
Необходимость в срочном CABG	5 (0,2)	4 (0,2)	5 (0,2)	3 (0,1)	5 (0,2)	3 (0,1)
Вводимое в/в используемое в исследовании лекарственное средство, кол-во (%)	2663 (98,9)	2649 (99,3)	2656 (100,0)	2645 (100,0)	2662 (100,0)	2650 (100,0)
Проведение болюсного введения, кол-во (%)	2663 (98,9)	2649 (99,3)	2656 (100,0)	2645 (100,0)	2662 (100,0)	2650 (100,0)
Проводимое вливание, кол-во (%)	2659 (98,7)	2649 (99,3)	2654 (99,9)	2645 (100,0)	2658 (99,8)	2650 (100,0)
Длительность вливания, час	2,1 (2,0, 2,3)	2,1 (2,0, 2,3)	2,1 (2,0, 2,3)	2,1 (2,0, 2,3)	2,1 (2,0, 2,3)	2,1 (2,0, 2,3)
Пероральное введение используемого в исследовании лекарственного средства, кол-во (%)	2630 (97,7)	2626 (98,4)	2629 (99,0)	2625 (99,2)	2629 (98,8)	2627 (99,1)

Если не указано иначе, переменные представлены как медиана (25-я процентиль, 75-я процентиль). CABG означает аорто-коронарное шунтирование; CAD - ишемическую болезнь сердца; GP - гликопротеин; HF - сердечную недостаточность; ITT - начавшие получать лечение; в/в, внутривенное; LMWH - низкомолекулярный гепарин; MI - инфаркт миокарда; MITT - модифицированная группа начавших получать лечение; NSTEMI - инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; PAD - заболевание периферических артерий; PCI - чрескожная коронарная ангиопластика; PTCA - чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; TIA - транзиторная ишемическая атака; UFH - нефракционированный гепарин.

Большинство пациентов включено с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (59,8%). При PCI наиболее часто используемым антитромбином (63,9%) являлся нефракционированный гепарин и эпизодически использовали ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (9,2%). Стенты, высвобождающие лекарственные средства, использовали менее часто, чем стенты из чистого металла (38,7% по сравнению с 56,9%). Время от момента госпитализации до PCI было коротким (медиана 7,9 ч [3,3, 24,1]). Основным критерий наблюдали у 7,0% пациентов, получающих кангрелор, и у 8,0% пациентов, получающих плацебо (OR 0,87, 95% CI 0,71-1,07; P=0,17) (табл. 2, фиг. 3A).

Таблица 2

Критерии через 48 ч для групп МИТТ, ИТТ и оценки безопасности

	МИТТ			
	Кангрелор (N=2656)	Клопидогрел (N=2645)	OR (95% CI)	Значение Р
Признанные критерии				
Смертность/МИ/IDR (основной критерий)	185 (7,0)	210 (8,0)	0,867 (0,706, 1,065)	0,1746
МИ	177 (6,7)	191 (7,2)	0,917 (0,742, 1,133)	0,4207
IDR	19 (0,7)	24 (0,9)	0,786 (0,430, 1,439)	0,4354
Смертность из-за любой причины	6 (0,2)	18 (0,7)	0,330 (0,131, 0,833)	0,0190
Инсульт	7 (0,3)	5 (0,2)	1,394 (0,442, 4,398)	0,5708
Тромбоз стента	5 (0,2)	16 (0,6)	0,310 (0,113, 0,847)	0,0223
МИ с зубцом Q	4 (0,2)	8 (0,3)	0,497 (0,149, 1,652)	0,2538
Исследуемые критерии				
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	23 (0,9)	41 (1,6)	0,554 (0,332, 0,926)	0,0243
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	13 (0,5)	34 (1,3)	0,377 (0,199, 0,717)	0,0029
	ИТТ			
	Кангрелор (N=2693)	Клопидогрел (N=2669)	OR (95% CI)	Значение Р
Признанные критерии				
Смертность/МИ/IDR	187 (6,9)	213 (8,0)	0,859 (0,701, 1,054)	0,1456
МИ	177 (6,6)	192 (7,2)	0,906 (0,734, 1,120)	0,3632
IDR	19 (0,7)	26 (1,0)	0,721 (0,398, 1,307)	0,2814
Смертность из-за любой причины	8 (0,3)	19 (0,7)	0,415 (0,181, 0,950)	0,0374
Инсульт	7 (0,3)	6 (0,2)	1,155 (0,388, 3,442)	0,7954
Тромбоз стента	5 (0,2)	16 (0,6)	0,308 (0,113, 0,842)	0,0218
МИ с зубцом Q	4 (0,1)	9 (0,3)	0,439 (0,135, 1,428)	0,1713
Исследуемые критерии				
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	25 (0,9)	44 (1,7)	0,558 (0,341, 0,915)	0,0207
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	15 (0,6)	36 (1,4)	0,409 (0,224, 0,749)	0,0038
	Безопасность			
	Кангрелор (N=2662)	Клопидогрел (N=2650)	OR (95% CI)	Значение Р
Признанные критерии				
Смертность/МИ/IDR	185 (7,0)	212 (8,0)	0,858 (0,699, 1,053)	0,1436
МИ	176 (6,6)	193 (7,3)	0,901 (0,729, 1,113)	0,3322
IDR	19 (0,7)	25 (0,9)	0,754 (0,414, 1,373)	0,3561
Смертность из-за любой причины	7 (0,3)	18 (0,7)	0,385 (0,161, 0,924)	0,0326
Инсульт	7 (0,3)	5 (0,2)	1,394 (0,442, 4,396)	0,5712
Тромбоз стента	5 (0,2)	16 (0,6)	0,310 (0,113, 0,846)	0,0223
МИ с зубцом Q	4 (0,2)	9 (0,3)	0,441 (0,136, 1,435)	0,1738
Исследуемые критерии				
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	24 (0,9)	42 (1,6)	0,564 (0,341, 0,935)	0,0263
Смертность/МИ с зубцом Q/тромбоз стента	14 (0,5)	35 (1,3)	0,395 (0,212, 0,735)	0,0034

Если не указано иначе, переменные представлены в виде количества (%). CI означает доверительный интервал; IDR - обусловленную ишемией реваскуляризацию; ИТТ - начавших получать лечение; МИ - инфаркт миокарда; МИТТ - модифицированную группу начавших получать лечение; OR - отношение шансов.

Значимых отличий в общем инфаркте миокарда, инфаркте миокарда с зубцом Q или обусловленной ишемией реваскуляризации не наблюдали (табл. 2). Степени тромбоза стента с использованием кангрелора были значимо ниже (0,2% в сравнении с 0,6% [OR 0,31, 95% CI 0,11-0,85; P=0,022]) (фиг. 3B). Степень смертности через 48 ч в группе кангрелора была значимо ниже (0,2% в сравнении с 0,7% [OR 0,33, 95% CI 0,13-0,83; P=0,019]), хотя на 30 суток, это различие больше не было значимым (табл. 3, фиг. 3C).

Таблица 3

Критерии для ИТТ, МИТТ и групп для оценки безопасности через 30 суток

	ИТТ			
	Кангрелор (N=2693)	Клопидогрел (N=2669)	OR (95% CI)	Значение P
Признанные критерии				
Смертность/МИ/IDR	230 (8,6)	254 (9,6)	0,885 (0,734, 1,067)	0,1999
МИ	190 (7,1)	202 (7,6)	0,924 (0,752, 1,135)	0,4515
IDR	37 (1,4)	49 (1,8)	0,743 (0,483, 1,142)	0,1752
Смертность из-за любой причины	36 (1,3)	47 (1,8)	0,754 (0,487, 1,167)	0,2048
Тромбоз стента	15 (0,6)	29 (1,1)	0,508 (0,272, 0,950)	0,0340
МИ с зубцом Q	8 (0,3)	15 (0,6)	0,526 (0,222, 1,242)	0,1425
Исследуемые критерии				
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	69 (2,6)	94 (3,5)	0,718 (0,524, 0,984)	0,0396
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	51 (1,9)	77 (2,9)	0,648 (0,453, 0,927)	0,0174
	МИТТ			
	Кангрелор (N=2656)	Клопидогрел (N=2645)	OR (95% CI)	Значение P
Признанные критерии				
Смертность/МИ/IDR	226 (8,5)	249 (9,5)	0,892 (0,739, 1,078)	0,2365
МИ	189 (7,1)	201 (7,6)	0,929 (0,756, 1,142)	0,4831
IDR	37 (1,4)	46 (1,7)	0,796 (0,515, 1,231)	0,3054
Смертность из-за любой причины	33 (1,2)	45 (1,7)	0,725 (0,461, 1,140)	0,1635
Тромбоз стента	15 (0,6)	28 (1,1)	0,529 (0,282, 0,993)	0,0477
МИ с зубцом Q	8 (0,3)	14 (0,5)	0,566 (0,237, 1,352)	0,2003
Исследуемые критерии				
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	66 (2,5)	89 (3,4)	0,730 (0,528, 1,008)	0,0560
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	48 (1,8)	73 (2,8)	0,647 (0,447, 0,935)	0,0203
	Безопасность			
	Кангрелор (N=2662)	Клопидогрел (N=2650)	OR (95% CI)	Значение P
Признанные критерии				
Смертность/МИ/IDR	226 (8,5)	251 (9,5)	0,884 (0,732, 1,067)	0,1999
МИ	188 (7,1)	203 (7,7)	0,913 (0,743, 1,122)	0,3887
IDR	37 (1,4)	47 (1,8)	0,779 (0,504, 1,202)	0,2584
Смертность из-за любой причины	34 (1,3)	45 (1,7)	0,747 (0,477, 1,170)	0,2024
Тромбоз стента	15 (0,6)	28 (1,1)	0,529 (0,282, 0,993)	0,0475
МИ с зубцом Q	8 (0,3)	15 (0,6)	0,528 (0,224, 1,248)	0,1455
Исследуемые критерии				
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	67 (2,5)	90 (3,4)	0,732 (0,531, 1,010)	0,0572
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	49 (1,8)	74 (2,8)	0,651 (0,452, 0,938)	0,0212

Если не указано иначе, переменные представлены в виде количества (%). CI означает доверительный интервал; IDR - обусловленную ишемией реваскуляризацию; ИТТ - начавшие получать лечение; МИ - инфаркт миокарда; МИТТ - модифицированную группу начавших получать лечение; OR - отношение шансов.

В подгруппе из 1659 включенных пациентов без подъема тропонина от исходного уровня основной критерий эффективности при применении кангрелора был снижен с 7,2 до 4,6% (OR 0,62, 95% CI 0,41, 0,95; P=0,0266). Таким образом, исследовательские анализы проводили в общей исследуемой группе, исследуя следующие два клинических критерия: смертность, инфаркт миокарда с зубцом Q или тромбоз стента и смертность, инфаркт миокарда с зубцом Q или обусловленная ишемией реваскуляризация. Эти критерии были значимо снижены в пользу кангрелора.

Степени значительного и незначительного тромбоза при инфаркте миокарда (TIMI) или тяжелого или умеренного кровотечения по критериям общепринятого применения стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена для окклюзированных коронарных артерий (GUSTO) в двух группах значимо не различались, хотя степени значительного и незначительного кровотечения по критериям стратегии неотложной катетеризации и срочного вмешательства в приемном отделении (ACUITY) и умеренное крово-

течение по GUSTO были значительно выше при применении кангрелора (табл. 4).

Таблица 4

События кровотечения через 48 ч в группе для оценки безопасности

События кровотечения	Кангрелор (N=2662)	Плацебо (N=2650)	Отношение шансов (95% CI)	Значение P
Кровотечение в участке доступа, требующее радиологического или хирургического вмешательства	8 (0,3)	10 (0,4)	0,796 (0,314, 2,019)	0,6307
Гематома ≥ 5 см в участке прокола	115 (4,3)	71 (2,7)	1,640 (1,214, 2,216)	0,0013
Внутричерепное кровотечение	2 (0,1)	1 (0,0)	1,992 (0,180, 21,978)	0,5738
Внутриглазное	0 (0,0)	0 (0,0)		
Повторная операция вследствие кровотечения	1 (0,0)	1 (0,0)	0,995 (0,062, 15,924)	0,9975
Забрюшинное	2 (0,1)	1 (0,0)	1,992 (0,180, 21,978)	0,5738
Подкожное кровоизлияние	95 (3,6)	57 (2,2)	1,684 (1,207, 2,349)	0,0022
Носовое кровотечение	6 (0,2)	12 (0,5)	0,497 (0,186, 1,325)	0,1622
Гематома < 5 см в участке прокола	150 (5,6)	119 (4,5)	1,270 (0,992, 1,626)	0,0577
Диффузное кровотечение в участке прокола	125 (4,7)	91 (3,4)	1,385 (1,052, 1,825)	0,0204
Тромбоцитопения	2 (0,1)	3 (0,1)	0,663 (0,111, 3,973)	0,6532
Гемодинамические нарушения	7 (0,3)	5 (0,2)	1,395 (0,442, 4,400)	0,5704
Любое переливание крови	26 (1,0)	16 (0,6)	1,624 (0,869, 3,034)	0,1285
Любое переливание тромбоцитов	4 (0,2)	2 (0,1)	1,992 (0,365, 10,887)	0,4263
Любое переливание эритроцитов	25 (0,9)	15 (0,6)	1,665 (0,876, 3,166)	0,1197
Падение гемоглобина и/или гематокрита	33 (1,2)	35 (1,3)	0,938 (0,581, 1,514)	0,7927
Критерии оценки кровотечения				
Критерии ACUTY				
Незначительное кровотечение	320 (12,0)	246 (9,3)	1,335 (1,120, 1,592)	0,0013
Значительное кровотечение	147 (5,5)	93 (3,5)	1,607 (1,232, 2,096)	0,0005
Критерии GUSTO				
Слабое кровотечение	427 (16,0)	310 (11,7)	1,442 (1,232, 1,688)	$< 0,0001$
Умеренное кровотечение	20 (0,8)	13 (0,5)	1,536 (0,762, 3,093)	0,2300
Тяжелое/опасное для жизни кровотечение	9 (0,3)	6 (0,2)	1,495 (0,531, 4,205)	0,4462
Критерии TIMI				
Незначительное кровотечение	22 (0,8)	16 (0,6)	1,372 (0,719, 2,618)	0,3376
Значительное кровотечение	4 (0,2)	9 (0,3)	0,442 (0,136, 1,436)	0,1742

Если не указано иначе, переменные представлены в виде количества (%). Варианты кровотечения в каждом критерии не являются взаимоисключающими. Например, пациент может иметь клинически значимое кровотечение и незначительное кровотечение на основе критериев ACUTY, если наблюдают более 1 кровотечения. Каждого пациента учитывали только один раз для каждого уровня критерия вне зависимости от количества кровотечений, идентифицированных по каждому из критериев. Перечисленные в настоящем разделе кровотечения включали связанное с CABG кровотечение.

Различия в значительном кровотечении по ACUTY наблюдали вследствие избытка паховых гематом, но не более серьезных форм кровотечения. Доли переливания эритроцитов значимо не отличались (0,9% при применении кангрелора в сравнении с 0,6% при использовании плацебо; $P=0,12$). Важно, что у пациентов с высоким риском кровотечения, таких как возрастные пациенты или пациенты с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой, более высоких долей переливания при применении кангрелора не наблюдали (фиг. 4). Различий в долях аритмии не наблюдали (2,3% в сравнении с 2,4%; $P=0,7664$) и при применении кангрелора частота одышки была выше (1,4% [37] в сравнении с 0,5% [14]; $P=0,0019$).

Результаты демонстрируют, что кангрелор значимо снижал важные предварительно указанные критерии, включая тромбоз стента и смертность.

Пример 2. Ингибирование тромбоцитов при применении кангрелора у пациентов с острыми коронарными синдромами, подвергаемых чрескожной коронарной ангиопластике.

В этом примере исследовали эффективность кангрелора в сравнении с клопидогрелом при введении пациентам до чрескожной коронарной ангиопластики (PCI).

Пациенты подходили для включения, если у них наблюдали стабильную стенокардию, нестабиль-

ную стенокардию или МІ без подъема сегмента ST (NSTEMI) с обструктивной ишемической болезнью сердца, и они ожидали проведения PCI. Также подходили дополнительные 1000 пациентов с STEMI, для кого планировали первичную PCI. Поправка к протоколу, опубликованная в мае 2007 г. требовала, чтобы у пациентов наблюдали четкие признаки острого коронарного синдрома (или STEMI с прохождением плановой первичной PCI или острый коронарный синдром с NSTEMI с положительными сердечными биомаркерами или боль в груди с электрокардиографическими изменениями в динамике у пациентов ≥ 65 лет или с диабетом). Пациенты не должны были проходить фибринолиз или получать ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa в предыдущие 12 ч или клопидогрел >75 мг/сутки в предыдущие 5 суток.

Пациентов рандомизировали 1:1 двойным слепым способом с двумя плацебо с использованием системы IVRS в группы кангрелора или клопидогрела. Все пациенты проводили внутривенное болюсное введение 30 мкг кангрелора/кг или плацебо с последующим внутривенным вливанием 4 мкг/кг/мин (фиг. 5). Вливание начинали в пределах 30 мин до PCI и продолжали в течение по меньшей мере 2 ч или до завершения указанной процедуры, в зависимости от того, что было продолжительнее. По решению лечащего врача вливание могли продолжать в течение 4 ч. Пациенты в течение вливания получали 600 мг инкапсулированного клопидогрела (четыре 150 мг капсулы) или плацебо. Для обеспечения перевода от внутривенного кангрелора к пероральному клопидогрелу пациенты при прекращении вливания использовали в исследовании лекарственного средства принимали дополнительные четыре капсулы (клопидогрел для пациентов, принимающих кангрелор, плацебо для пациентов, принимающих клопидогрел). Длительность введения суточного клопидогрела после процедуры оставляли на усмотрение лечащего врача, хотя прием дополнительного клопидогрела вне предписанного используемого в исследовании лекарственного средства вплоть до суток, следующих за указанной процедурой, не позволяли.

Все пациенты получали 75-325 мг аспирина по местным стандартам. Введение дополнительных антикоагулянтов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, бивалирудин или фондапаринукс) и процедурное применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa определял лечащий врач.

Основным критерием эффективности являлась комбинация смертности из-за любой причины, МІ или обусловленной ишемией реваскуляризации через 48 ч. Предварительно указанные вспомогательные критерии эффективности включали комбинацию смертности или МІ через 48 ч и 30 суток; комбинацию смертности, МІ или обусловленной ишемией реваскуляризации через 30 суток; компоненты составных критериев через 48 ч и 30 суток; инсульт через 48 ч; внезапное закрытие, возможное внезапное закрытие, необходимость в срочном аорто-коронарном шунтировании или неудачная процедура при указанной PCI; острый (24 ч) тромбоз стента и тромбоз стента через 48 ч и смертность из-за любой причины через 6 месяцев и 1 год.

Оценивали доли МІ и обусловленной ишемией реваскуляризации через 30 суток после указанной процедуры. Обусловленную ишемией реваскуляризацию определяли в виде симптомов ишемии миокарда, приводящих к срочной (в пределах 24 ч от последнего эпизода ишемии) реваскуляризации, которая должна происходить после завершения указанной процедуры (т.е. удаления проволочного направляющего). Также свидетельства ишемии могли представлять новые электрокардиографические изменения, острый отек легких, желудочковые аритмии или гемодинамическую нестабильность.

МІ определяли по новому зубцу Q (длительностью $> 0,03$ с) в двух смежных электрокардиографических отведениях или подъему уровня креатинкиназы (СК) и СК-MB, включая подъем СК-MB ≥ 3 раз в локального верхнего предела или норму и, подъем биомаркеров до PCI, на дополнительные 50% выше исходного уровня. Для пациентов, проходящих срочную PCI, требовалось одно определение тропонина на исходном уровне. Измерения СК-MB проводили через 2, 10, 17 и 24 ч после PCI. Тромбоз стента определяли с использованием критериев консорциума по академическим исследованиям (Cutlip D.E. et al., *Circulation* 115:2344-51 (2007)).

Кровотечение оценивали до 48 ч с использованием клинических и лабораторных измерений. Для полного описания рисков кровотечения, ассоциированных при применении кангрелора, использовали несколько определений кровотечения: (1) критерии общемирового применения стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена для окклюзированных коронарных артерий (GUSTO) (The GUSTO Investigators. *N. Engl. J. Med.* 329:673-82 (1993); незначительное, умеренное или тяжелое/опасное для жизни на основе использования переливания и присутствия/отсутствия гемодинамических нарушений); (2) критерии тромбоза при инфаркте миокарда (TIMI) (Chesebro J.H. et al., *Circulation* 76:142-54 (1987); незначительное или значительное кровотечение на основе клинических и лабораторных исследований); (3) критерии стратегии неотложной катетеризации и срочного вмешательства в приемном отделении (ACUITY) (Stone G.W. et al., *N. Engl. J. Med.* 355:2203-16 (2006); с использованием подробной клинической оценки, изменений уровня гемоглобина, гематом > 5 см и необходимости в переливании крови). Исследователи регистрировали неблагоприятные и серьезные неблагоприятные события в соответствии с международной конференцией по унифицированному руководству (International Conference on Harmonization (ICH) Guidance Documents. Веб-сайт управления США по контролю за продуктами и лекарственными средствами (доступный 8 октября 2009 г. на веб-сайте FDA, начиная с "www" и заканчивая "fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucml22049.htm").

Независимый комитет по клиническим исследованиям рассмотрел и признал предполагаемый МІ, обусловленную ишемией реваскуляризацию, тромбоз стента и инсульт не дающими информации об используемом в исследовании лекарственном средстве (Mahaffey K.W. et al., Am. Heart J. 143:242-8 (2002)).

Когда у большинства пациентов наблюдали повышенный уровень биомаркеров и при одном образце исходного уровня, в определении перипроцедурального МІ можно сомневаться. После завершения и рассмотрения начальных анализов, для лучшего понимания возможного действия лекарственного средства на перипроцедуральные исходы, менее зависимые от биомаркеров (например, смертность, тромбоз стента и МІ с зубцом Q), по полученным данным проводили дополнительные комбинации.

Размер выборки основывался на предполагаемой составной частоте смертности из-за любой причины, МІ и обусловленной ишемией реваскуляризации через 48 ч. Так как не было предварительной информации об использовании кангрелора в условиях STEMI и первичной PCI и учитывая сложности измерения повторного инфаркта в ранние после STEMI, основной критерий эффективности исключал этих пациентов из анализа, хотя их включали в анализы безопасности. В контрольной группе клопидогрела комбинационную частоту событий определяли как 7%. Испытания разработаны в качестве испытания по доказательству более высокой эффективности для демонстрации преимущества кангрелора над 600 мг клопидогрела. Предполагая снижение риска на 22%, размер выборки 8000 пациентов может обеспечить мощность приблизительно 82% с уровнем альфа 0,05. План состоял во включении до 1000 пациентов с STEMI с увеличением размера выборки до 9000 пациентов.

Необходимо было определить первичный анализ эффективности в модифицированной группе начавших получать лечение (mITT), определенной как все рандомизированные пациенты (исключая группу STEMI), получавшие по меньшей мере одну дозу используемого в исследовании лекарственного средства и подвергаемые указанной PCI. Группа для оценки безопасности состояла из всех рандомизированных пациентов, которые получали любое используемое в исследовании лекарственное средство. Пациентов в анализах безопасности назначали в группу лечения на основе полученного лечения, а не рандомизировано. Предоставлен отчет по анализу ITT с группой STEMI и без нее.

Все статистические тесты были двухсторонними с использованием уровня значимости 0,05. Сравнение основных критериев в группах кангрелора и плацебо проводили посредством расчета отношения шансов (OR) с сопровождающими 95% доверительными интервалами (CI) с использованием логистической регрессии. Логистическую регрессию использовали для анализа большинства оставшихся вспомогательных критериев. Исходя из частоты событий в группе плацебо 7,7% с проектируемой величиной выборки 6400 пациентов мощность испытания для детекции 25% снижения основного критерия составляла 85%. Непрерывные переменные охарактеризованы медианами и интерквартильными диапазонами. Дискретные переменные охарактеризованы частотами и процентами. Во вторичных анализах эффективности попыток поправить значения P на множественный результат не делали. Эти анализы считали исследовательскими и гипотезообразующими.

В конце исследования в 268 центрах из 14 стран были включены 98% (n=8877) из ожидаемых 9000 пациентов. Для критериев для сроков 48 ч и 30 суток проверка жизненного статуса была завершена на 99,7 и 98,6% соответственно.

Исходные демографические данные для группы ITT приведены в табл. 5. Исходные демографические данные для групп mITT и группы для оценки безопасности приведены в табл. 6 и 7.

Таблица 5

Исходные характеристики для группы ITT

	ITT		ITT без STEMI		ITT с STEMI	
Исходные характеристики	Кангелор (N=4433)	Клопидогрел (N=4444)	Кангелор (N=3946)	Клопидогрел (N=3935)	Кангелор (N=487)	Клопидогрел (N=509)
Возраст, лет	62,0 (54,0, 70,0)	62,0 (54,0, 71,0)	63,0 (55,0, 71,0)	62,0 (54,0, 71,0)	58,0 (51,0, 67,0)	61,0 (52,0, 70,0)
Пол, кол-во (%)						
Мужской	3275 (73,9)	3209 (72,2)	2891 (73,3)	2831 (71,9)	384 (78,9)	378 (74,3)
Женский	1158 (26,1)	1235 (27,8)	1055 (26,7)	1104 (28,1)	103 (21,1)	131 (25,7)
Расовая принадлежность, кол-во (%)						
Европеоиды	3658 (82,6)	3626 (81,7)	3229 (81,9)	3184 (81,0)	429 (88,1)	442 (87,0)
Монголоиды	311 (7,0)	313 (7,1)	294 (7,5)	300 (7,6)	17 (3,5)	13 (2,6)
Негроиды	215 (4,9)	239 (5,4)	190 (4,8)	208 (5,3)	25 (5,1)	31 (6,1)
Испанского происхождения	209 (4,7)	218 (4,9)	197 (5,0)	204 (5,2)	12 (2,5)	14 (2,8)
Другие	35 (0,8)	42 (1,0)	31 (0,8)	34 (0,9)	4 (0,8)	8 (1,6)
Масса, кг	84,0 (73,0, 97,0)	84,0 (73,0, 97,0)	84,0 (73,0, 97,0)	84,0 (73,0, 98,0)	83 (72,0, 95,0)	82,0 (72,0, 95,0)
Рост, см	172,0 (165,0, 178,0)	172,0 (165,0, 178,0)	172,0 (165,0, 178,0)	172,0 (165,0, 178,0)	173,0 (167,6, 178,0)	172,0 (165,0, 178,0)
Стабильная стенокардия, кол-во (%)	668 (15,1)	665 (15,0)	668 (16,9)	665 (16,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нестабильная стенокардия, кол-во (%)	1097 (24,7)	1088 (24,5)	1097 (27,8)	1088 (27,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Неотложный NSTEMI, кол-во (%)	639 (14,4)	640 (14,4)	639 (16,2)	640 (16,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
NSTEMI, кол-во (%)	1542 (34,8)	1542 (34,7)	1542 (39,1)	1542 (39,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
STEMI, кол-во (%)	487 (11,0)	509 (11,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	487 (100,0)	509 (100,0)
История болезни (анамнез), кол-во (%)						
Сахарный диабет	1350 (30,5)	1352 (30,5)	1248 (31,6)	1263 (32,1)	102 (20,9)	89 (17,5)
Курильщик в настоящем	1247 (28,5)	1283 (29,1)	1035 (26,6)	1076 (27,6)	212 (43,7)	207 (41,2)
Гипертензия	3181 (72,1)	3139 (71,0)	2900 (73,8)	2839 (72,4)	281 (58,1)	300 (60,0)
Гиперлипидемия	2825 (66,6)	2777 (65,5)	2590 (68,4)	2536 (67,4)	235 (51,5)	241 (50,8)
Инсульт/TIA	223 (5,1)	227 (5,1)	208 (5,3)	205 (5,2)	15 (3,1)	22 (4,4)
CAD в семейном анамнезе	1843 (45,9)	1873 (46,5)	1656 (46,1)	1686 (47,1)	187 (43,7)	187 (41,6)
MI	1075 (24,6)	1089 (24,8)	1003 (25,9)	1007 (26,0)	72 (14,9)	82 (16,2)

PTCA/PCI	1266 (28,6)	1261 (28,5)	1193 (30,3)	1198 (30,6)	73 (15,0)	63 (12,4)
CABG	557 (12,6)	552 (12,4)	541 (13,7)	532 (13,5)	16 (3,3)	20 (3,9)
Застойная HF	333 (7,6)	338 (7,7)	319 (8,2)	322 (8,3)	14 (2,9)	16 (3,2)
PAD	323 (7,4)	315 (7,2)	294 (7,6)	290 (7,5)	29 (6,0)	25 (5,0)
Перипроцедуральны с лекарственные средства, кол-во (%)						
Бивалирудин	1313 (29,6)	1337 (30,1)	1244 (31,5)	1250 (31,8)	69 (14,2)	87 (17,1)
UFH	2437 (55,0)	2452 (55,3)	2154 (54,6)	2155 (54,8)	283 (58,2)	297 (58,5)
LMWH	368 (8,3)	340 (7,7)	322 (8,2)	298 (7,6)	46 (9,5)	42 (8,3)
GP IIb/IIIa	1163 (26,3)	1183 (26,7)	909 (23,0)	927 (23,6)	254 (52,3)	256 (50,4)
Лечение в рамках исследования						
Кол-во сосудо- мишеней, кол-во (%)						
1	3836 (88,0)	3796 (87,4)	3406 (87,3)	3360 (86,5)	430 (94,1)	436 (95,2)
2	484 (11,1)	509 (11,7)	457 (11,7)	488 (12,6)	27 (5,9)	21 (4,6)
3	38 (0,9)	36 (0,8)	38 (1,0)	35 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,2)
Стент, высвобождающий лекарственное средство, кол-во (%)	2581 (59,2)	2560 (59,0)	2422 (62,1)	2383 (61,4)	159 (34,8)	177 (38,6)
Стент, не высвобождающий лекарственное средство, кол-во (%)	1640 (37,6)	1635 (37,7)	1367 (35,0)	1380 (35,5)	273 (59,7)	255 (55,7)
Ангиографические осложнения (описанный участок)						
Возможное внезапное закрытие	13 (0,3)	12 (0,3)	9 (0,2)	10 (0,3)	4 (0,9)	2 (0,4)
Неудачная процедура	90 (2,1)	103 (2,4)	81 (2,1)	92 (2,4)	9 (2,0)	11 (2,4)
Внезапное закрытие сосуда	24 (0,6)	22 (0,5)	20 (0,5)	19 (0,5)	4 (0,9)	3 (0,7)
Новый тромб или ожидаемый тромб	17 (0,4)	23 (0,5)	16 (0,4)	16 (0,4)	1 (0,2)	7 (1,5)
Острый тромбоз стента	2 (0,0)	5 (0,1)	2 (0,1)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Необходимость в срочном CABG	10 (0,2)	7 (0,2)	8 (0,2)	7 (0,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Вводимое в/в используемое в исследовании лекарственное средство, кол-во (%)	4367 (98,5)	4355 (98,0)	3904 (99,0)	3883 (98,7)	463 (95,1)	472 (92,7)
Проведение болюсного введения, кол-во (%)	4367 (98,5)	4354 (98,0)	3904 (99,0)	3883 (98,7)	463 (95,1)	471 (92,5)
Проводимое вливание, кол-во (%)	4364 (98,5)	4353 (98,0)	3901 (98,9)	3882 (98,7)	463 (95,1)	471 (92,5)
Длительность вливания, час	2,1 (2,0, 2,2)	2,1 (2,0, 2,2)	2,1 (2,0, 2,2)	2,1 (2,0, 2,2)	2,0 (2,0, 2,2)	2,1 (2,0, 2,2)
Пероральное введение используемого в исследовании лекарственного средства, кол-во (%)	4351 (98,2)	4345 (97,8)	3896 (98,8)	3882 (98,7)	455 (93,4)	463 (91,0)

Если не указано иначе, переменные представлены как медиана (25-я перцентиль, 75-я перцентиль). CABG означает аорто-коронарное шунтирование; CAD - ишемическую болезнь сердца; GP - гликопротеин; HF - сердечную недостаточность; ГТТ - начавших получать лечение; в/в - внутривенное; LMWH - низкомолекулярный гепарин; MI - инфаркт миокарда; NSTEMI - инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; PAD - заболевание периферических артерий; PCI - чрескожную коронарную ангиопластику; PTCA - чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику; STEMI - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; TIA - транзиторную ишемическую атаку; UFH - нефракционированный гепарин.

Таблица 6

Группы МІТТ и МІТТ NSTEMI

Исходные характеристики	МІТТ		МІТТ NSTEMI	
	Кангелор (N=4347)	Клопидогрел (N=4320)	Кангелор (N=3897)	Клопидогрел (N=3871)
Возраст, лет	62,0 (54,0, 70,0)	62,0 (54,0, 71,0)	63,0 (55,0, 70,0)	62,0 (54,0, 71,0)
Пол, кол-во (%)				
Мужской	3212 (73,9)	3124 (72,3)	2854 (73,2)	2786 (72,0)
Женский	1135 (26,1)	1196 (27,7)	1043 (26,8)	1085 (28,0)
Расовая принадлежность, кол-во (%)				
Европейцы	3589 (82,7)	3516 (81,5)	3193 (82,0)	3127 (80,9)
Монголоиды	306 (7,0)	312 (7,2)	289 (7,4)	299 (7,7)
Негроиды	208 (4,8)	230 (5,3)	185 (4,8)	205 (5,3)
Испанского происхождения	205 (4,7)	214 (5,0)	194 (5,0)	201 (5,2)
Другие	34 (0,8)	42 (1,0)	31 (0,8)	34 (0,9)
Масса, кг	84,0 (73,0, 97,0)	84,0 (73,0, 97,0)	84,0 (73,0, 97,0)	84,0 (73,0, 97,0)
Рост, см	172,0 (165,0, 178,0)	172,0 (165,0, 178,0)	172,0 (165,0, 178,0)	172,0 (165,0, 178,0)
Стабильная стенокардия, кол-во (%)	659 (15,2)	645 (14,9)	659 (16,9)	645 (16,7)
Нестабильная стенокардия, кол-во (%)	1088 (25,0)	1071 (24,8)	1088 (27,9)	1071 (27,7)
Неотложный NSTEMI, кол-во (%)	627 (14,4)	632 (14,6)	627 (16,1)	632 (16,3)
NSTEMI, кол-во (%)	1523 (35,0)	1523 (35,3)	1523 (39,1)	1523 (39,3)
STEMI, кол-во (%)	450 (10,4)	449 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
История болезни (анамнез), кол-во (%)				
Сахарный диабет	1327 (30,5)	1313 (30,4)	1233 (31,7)	1238 (32,0)
Куритель в настоящем	1229 (28,6)	1245 (29,0)	1025 (26,6)	1057 (27,5)
Гипертензия	3122 (72,2)	3045 (70,9)	2865 (73,8)	2788 (72,3)
Гиперлипидемия	2771 (66,6)	2705 (65,7)	2555 (68,3)	2491 (67,3)
Инсульт/ТИА	220 (5,1)	218 (5,1)	206 (5,3)	201 (5,2)
CAD в семейном анамнезе	1809 (45,9)	1825 (46,6)	1637 (46,1)	1656 (47,1)
МИ	1059 (24,7)	1054 (24,7)	991 (25,9)	983 (25,8)
PTCA/PCI	1247 (28,8)	1229 (28,6)	1181 (30,4)	1172 (30,4)
CABG	546 (12,6)	537 (12,4)	533 (13,7)	521 (13,5)
Застойная HF	325 (7,5)	326 (7,6)	314 (8,1)	311 (8,1)
PAD	320 (7,5)	304 (7,2)	292 (7,6)	282 (7,4)
Перипроцедуральные лекарственные средства, кол-во (%)				
Бивалирудин	1298 (29,9)	1316 (30,5)	1232 (31,6)	1232 (31,8)
UFH	2399 (55,2)	2404 (55,7)	2134 (54,8)	2132 (55,1)
LMWH	364 (8,4)	334 (7,7)	319 (8,2)	297 (7,7)
GP IIb/IIIa	1148 (26,4)	1160 (26,9)	903 (23,2)	921 (23,8)
Лечение в рамках исследования				
Кол-во сосудов-мишеней, кол-во (%)				
1	3818 (88,0)	3772 (87,4)	3395 (87,3)	3345 (86,5)
2	482 (11,1)	506 (11,7)	455 (11,7)	485 (12,5)
3	38 (0,9)	36 (0,8)	38 (1,0)	35 (0,9)
Стент, высвобождающий лекарственное средство, кол-во (%)	2572 (59,3)	2547 (59,0)	2415 (62,1)	2375 (61,4)
Стент, не высвобождающий лекарственное средство, кол-во (%)	1632 (37,6)	1628 (37,7)	1362 (35,0)	1375 (35,6)
Ангиографические осложнения (описанный участок)				
Возможное внезапное закрытие	13 (0,3)	12 (0,3)	9 (0,2)	10 (0,3)
Неудачная процедура	90 (2,1)	103 (2,4)	81 (2,1)	92 (2,4)
Внезапное закрытие сосуда	24 (0,6)	22 (0,5)	20 (0,5)	19 (0,5)
Новый тромб или ожидаемый тромб	17 (0,4)	22 (0,5)	16 (0,4)	16 (0,4)
Острый тромбоз стента	2 (0,0)	5 (0,1)	2 (0,1)	5 (0,1)
Необходимость в срочном CABG	8 (0,2)	6 (0,1)	7 (0,2)	6 (0,2)
Вводимое в/в используемое в исследовании лекарственное средство, кол-во (%)	4345 (100,0)	4317 (99,9)	3895 (99,9)	3868 (99,9)
Проведение болюсного введения, кол-во (%)	4345 (100,0)	4316 (99,9)	3895 (99,9)	3868 (99,9)
Проводимое вливание, кол-во (%)	4344 (99,9)	4317 (99,9)	3894 (99,9)	3868 (99,9)
Длительность вливания, час	2,1 (2,0, 2,2)	2,1 (2,0, 2,2)	2,1 (2,0, 2,2)	2,1 (2,0, 2,2)
Пероральное введение используемого в исследовании лекарственного средства, кол-во (%)	4329 (99,6)	4305 (99,7)	3884 (99,7)	3863 (99,8)

Если не указано иначе, переменные представлены как медиана (25-я процентиль, 75-я процентиль). CABG означает аорто-коронарное шунтирование; CAD - ишемическую болезнь сердца; GP - гликопротеин; HF - сердечную недостаточность; в/в - внутривенное; LMWH - низкомолекулярный гепарин; MI - инфаркт миокарда; МІТТ - модифицированная группа начавших получать лечение; NSTEMI - инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; PAD - заболевание периферических артерий; PCI - чрескожную коронарную ангиопластику; PTCA - чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику; STEMI - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; TIA - транзиторную ишемическую атаку; UFH - нефракционированный гепарин.

Таблица 7

Группа для оценки безопасности

Исходные характеристики	Кангелюр (N=4374)	Клопидогрел (N=4365)
Возраст, лет	62,0 (54,0, 70,0)	62,0 (54,0, 71,0)
Пол, кол-во (%)		
Мужской	3229 (73,8)	3149 (72,1)
Женский	1145 (26,2)	1216 (27,9)
Расовая принадлежность, кол-во (%)		
Европеоиды	3610 (82,6)	3558 (81,6)
Монголоиды	309 (7,1)	312 (7,2)
Негроиды	208 (4,8)	233 (5,3)
Испанского происхождения	206 (4,7)	215 (4,9)
Другие	36 (0,8)	41 (1,0)
Масса, кг	84,0 (73,0, 97,0)	84,0 (73,0, 97,0)
Рост, см	172,0 (165,0, 178,0)	172,0 (165,0, 178,0)
Стабильная стенокардия, кол-во (%)	661 (15,1)	654 (15,0)
Нестабильная стенокардия, кол-во (%)	1091 (24,9)	1074 (24,6)
Неотложный NSTEMI, кол-во (%)	629 (14,4)	634 (14,5)
NSTEMI, кол-во (%)	1529 (35,0)	1529 (35,0)
STEMI, кол-во (%)	463 (10,6)	475 (10,9)
История болезни (анамнез), кол-во (%)		
Сахарный диабет	1337 (30,6)	1325 (30,4)
Курильщик в настоящем	1233 (28,5)	1257 (29,0)
Гипертензия	3143 (72,2)	3083 (71,0)
Гиперлипидемия	2787 (66,6)	2728 (65,6)
Инсульт/TIA	220 (5,1)	221 (5,1)
CAD в семейном анамнезе	1818 (45,8)	1838 (46,5)
MI	1064 (24,7)	1067 (24,8)
PTCA/PCI	1253 (28,7)	1237 (28,4)
CABG	550 (12,6)	540 (12,4)
Застойная HF	328 (7,6)	332 (7,7)
PAD	321 (7,5)	309 (7,2)
Перипроцедуральные лекарственные средства, кол-во (%)		
Бивалирудин	1299 (29,7)	1320 (30,2)
UFH	2413 (55,2)	2424 (55,5)
LMWH	365 (8,4)	340 (7,8)
GP IIb/IIIa	1154 (26,4)	1170 (26,8)
Лечение в рамках исследования		
Кол-во сосудов-мишеней, кол-во (%)		
1	3819 (88,0)	3771 (87,4)
2	482 (11,1)	506 (11,7)
3	38 (0,9)	36 (0,8)
Стент, высвобождающий лекарственное средство, кол-во (%)	2572 (59,3)	2547 (59,0)
Стент, не высвобождающий лекарственное средство, кол-во (%)	1633 (37,6)	1627 (37,7)
Ангиографические осложнения (описанный участок)		
Возможное внезапное закрытие	13 (0,3)	12 (0,3)
Неудачная процедура	90 (2,1)	103 (2,4)
Внезапное закрытие сосуда	24 (0,6)	22 (0,5)
Новый тромб или ожидаемый тромб	17 (0,4)	22 (0,5)
Острый тромбоз стента	2 (0,0)	5 (0,1)
Необходимость в срочном CABG	8 (0,2)	6 (0,1)
Вводимое в/в используемое в исследовании лекарственное средство, кол-во (%)	4368 (99,9)	4354 (99,7)
Проведение болюсного введения, кол-во (%)	4368 (99,9)	4353 (99,7)
Проводимое вливание, кол-во (%)	4365 (99,8)	4352 (99,7)
Длительность вливания, час	2,1 (2,0, 2,2)	2,1 (2,0, 2,2)
Пероральное введение используемого в исследовании лекарственного средства, кол-во (%)	4352 (99,5)	4344 (99,5)

Если не указано иначе, переменные представлены как медиана (25-я перцентиль, 75-я перцентиль). CABG означает аорто-коронарное шунтирование; CAD - ишемическую болезнь сердца; GP - гликопротеин; HF - сердечную недостаточность; в/в - внутривенное; LMWH - низкомолекулярный гепарин; MI - инфаркт миокарда; NSTEMI - инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; PAD - заболевание периферических артерий; PCI - чрескожную коронарную ангиопластику; PTCA - чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику; STEMI - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; TIA - транзиторную ишемическую атаку; UFH - нефракционированный гепарин.

Значимых отличий по сравнению с исходными характеристиками не наблюдали. Включенные пациенты представляли собой типичную группу возраста PCI, являясь в основном мужчинами с медианой возраста 62 года (54,0, 71,0). Диабет отмечен у 30,5%, тогда как гипертензия или гиперлипидемия присутствовала у большинства пациентов.

Предыдущие кардиальные события включали MI у 24,7% и реваскуляризацию у 41,1% (28,6% PCI, 12,5% шунтирование). Почти у половины (49%) включенных пациентов регистрировали NSTEMI на исходном уровне, тогда как стабильная стенокардия и нестабильная стенокардия являлись исходными диагнозами у 15,0 и 24,6% соответственно. Группа STEMI включала 996 (11,2%) пациентов.

В течение указанной процедуры большинству пациентов (55,1%) вводили нефракционированный гепарин, а 29,9% вводили бивалирудин. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa использовали в 26,5%, где

большинству вводили эптифибатид (75,0%). Почти всем (98%) пациентам в группе ИТТ вводили используемое в исследовании лекарственное средство. Центры инструктировали начинать PCI в пределах 30 мин от введения капсул клопидогрела.

Попытку провести PCI проводили у всех, но 161 пациент (1,8%), 65 в группе кангрелора (1,5%) и 96 в группе клопидогрела (2,2%). Медиана длительности PCI составляла 0,4 ч (0,2, 0,6) и медиана периода от госпитализации до PCI составляла 6,3 ч (2,6, 23,7). Большинство процедур включали PCI одного сосуда или двух сосудов (87,7 и 11,4% соответственно). В большинстве операций использовали стенты, высвобождающие лекарственные средства использовали 59,1%, стенты из чистого металла использовали в 37,6%.

Кангрелор был эквивалентен 600 мг клопидогрела в основной комбинации смертности из-за любой причины, MI или обусловленной ишемией реваскуляризации через 48 ч (7,5% в сравнении с 7,1%; OR 1,05, 95% CI 0,88, 1,24; P=0,59) (табл. 8).

Таблица 8

Критерии через 48 ч для группы MITT без STEMI

	MITT без STEMI			
	Кангрелор (N=3897)	Клопидогрел (N=3871)	OR (95% CI)	Значение P
Признанные критерии				
Смертность/MI/IDR (основной критерий)	290 (7,5)	276 (7,1)	1,05 (0,88, 1,24)	0,59
MI	278 (7,1)	256 (6,6)	1,09 (0,91, 1,29)	0,36
IDR	13 (0,3)	23 (0,6)	0,56 (0,28, 1,11)	0,10
Смертность из-за любой причины	8 (0,2)	5 (0,1)	1,59 (0,52, 4,87)	0,42
Тромбоз стента	7 (0,2)	11 (0,3)	0,63 (0,25, 1,63)	0,34
Инсульт	6 (0,2)	7 (0,2)	0,85 (0,29, 2,54)	0,77
MI с зубцом Q	4 (0,1)	10 (0,3)	0,40 (0,12, 1,27)	0,12
Исследуемые критерии				
Смертность/MI с зубцом Q/IDR	23 (0,6)	34 (0,9)	0,67 (0,39, 1,14)	0,14
Смертность/MI с зубцом Q/Тромбоз стента	18 (0,5)	23 (0,6)	0,78 (0,42, 1,44)	0,42

Основная комбинация для исследования эффективности через 30 суток не отличалась (табл. 9). На фиг. 6А и 6В продемонстрированы данные OR для основного критерия для ключевых подгрупп.

Таблица 9

Критерии через 30 суток для групп ИТТ, МИТТ и группы для оценки безопасности

	ИТТ			
	Кангрелор (N=4433)	Клопидогрел (N=4444)	OR (95% CI)	Значение Р
Смертность/МИ/IDR	381 (8,7)	373 (8,5)	1,026 (0,884, 1,192)	0,7332
МИ	318 (7,3)	293 (6,7)	1,095 (0,929, 1,291)	0,2799
IDR	62 (1,4)	69 (1,6)	0,899 (0,637, 1,271)	0,5475
Смертность из-за любой причины	40 (0,9)	47 (1,1)	0,852 (0,558, 1,301)	0,4583
Тромбоз стента	27 (0,6)	30 (0,7)	0,902 (0,535, 1,519)	0,6973
МИ с зубцом Q	9 (0,2)	15 (0,3)	0,601 (0,263, 1,374)	0,2273
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	102 (2,3)	119 (2,7)	0,856 (0,655, 1,119)	0,2550
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	68 (1,6)	82 (1,9)	0,829 (0,599, 1,146)	0,2560
	ИТТ без STEMI			
	Кангрелор (N=3946)	Клопидогрел (N=3935)	OR (95% CI)	Значение Р
Смертность/МИ/IDR	345 (8,8)	332 (8,6)	1,037 (0,886, 1,215)	0,6481
МИ	298 (7,6)	276 (7,1)	1,081 (0,912, 1,281)	0,3718
IDR	46 (1,2)	54 (1,4)	0,846 (0,569, 1,257)	0,4072
Смертность из-за любой причины	32 (0,8)	31 (0,8)	1,027 (0,626, 1,687)	0,9148
Тромбоз стента	20 (0,5)	20 (0,5)	0,995 (0,535, 1,852)	0,9877
МИ с зубцом Q	7 (0,2)	15 (0,4)	0,463 (0,189, 1,138)	0,0933
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	79 (2,0)	88 (2,3)	0,891 (0,656, 1,211)	0,4620
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	54 (1,4)	56 (1,4)	0,959 (0,658, 1,397)	0,8276
	ИТТ с STEMI			
	Кангрелор (N=487)	Клопидогрел (N=509)	OR (95% CI)	Значение Р
Смертность/МИ/IDR	36 (7,6)	41 (8,2)	0,929 (0,582, 1,480)	0,7553
МИ	20 (4,2)	17 (3,4)	1,263 (0,653, 2,441)	0,4882

IDR	16 (3,4)	15 (3,0)	1,139 (0,557, 2,331)	0,7210
Смертность из-за любой причины	8 (1,7)	16 (3,2)	0,524 (0,222, 1,235)	0,1397
Тромбоз стента	7 (1,5)	10 (2,0)	0,741 (0,280, 1,962)	0,5460
МИ с зубцом Q	2 (0,4)	0 (0,0)	---	---
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	23 (4,9)	31 (6,2)	0,778 (0,447, 1,355)	0,3760
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	14 (3,0)	26 (5,2)	0,560 (0,289, 1,085)	0,0859
МИТТ				
	Кангрелор (N=4347)	Клопидогрел (N=4320)	OR (95% CI)	Значение Р
Смертность/МИ/IDR	376 (8,7)	360 (8,4)	1,042 (0,895, 1,211)	0,5979
МИ	315 (7,3)	292 (6,8)	1,078 (0,914, 1,271)	0,3747
IDR	60 (1,4)	66 (1,5)	0,902 (0,634, 1,283)	0,5660
Смертность из-за любой причины	40 (0,9)	38 (0,9)	1,046 (0,670, 1,635)	0,8419
Тромбоз стента	27 (0,6)	30 (0,7)	0,894 (0,530, 1,506)	0,6728
МИ с зубцом Q	9 (0,2)	15 (0,4)	0,595 (0,260, 1,362)	0,2194
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	100 (2,3)	107 (2,5)	0,927 (0,703, 1,222)	0,5904
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	68 (1,6)	73 (1,7)	0,924 (0,663, 1,290)	0,6439
МИТТ без STEMI				
	Кангрелор (N=3897)	Клопидогрел (N=3871)	OR (95% CI)	Значение Р
Смертность/МИ/IDR	342 (8,9)	326 (8,5)	1,044 (0,891, 1,224)	0,5950
МИ	297 (7,7)	276 (7,2)	1,072 (0,905, 1,272)	0,4208
IDR	44 (1,1)	52 (1,4)	0,837 (0,559, 1,254)	0,3882
Смертность из-за любой причины	32 (0,8)	27 (0,7)	1,177 (0,704, 1,967)	0,5355
Тромбоз стента	20 (0,5)	20 (0,5)	0,991 (0,533, 1,846)	0,9783
МИ с зубцом Q	7 (0,2)	15 (0,4)	0,462 (0,188, 1,134)	0,0917
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	77 (2,0)	82 (2,1)	0,930 (0,679, 1,273)	0,6489
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	54 (1,4)	52 (1,4)	1,030 (0,702, 1,511)	0,8799
МИТТ с STEMI				
	Кангрелор (N=450)	Клопидогрел (N=449)	OR (95% CI)	Значение Р
Смертность/МИ/IDR	34 (7,8)	34 (7,7)	1,015 (0,619, 1,665)	0,9534
МИ	18 (4,1)	16 (3,6)	1,146 (0,577, 2,278)	0,6965
IDR	16 (3,7)	14 (3,2)	1,165 (0,561, 2,416)	0,6825
Смертность из-за любой причины	8 (1,8)	11 (2,5)	0,732 (0,292, 1,838)	0,5072

Тромбоз стента	7 (1,6)	10 (2,3)	0,705 (0,266, 1,869)	0,4821
МИ с зубцом Q	2 (0,5)	0 (0,0)	---	---
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	23 (5,3)	25 (5,6)	0,929 (0,519, 1,663)	0,8039
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	14 (3,2)	21 (4,7)	0,665 (0,334, 1,325)	0,2464
Безопасность				
	Кангрелор (N=4374)	Клопидогрел (N=4365)	OR (95% CI)	Значение P
Смертность/МИ/IDR	379 (8,8)	365 (8,5)	1,040 (0,895, 1,209)	0,6074
МИ	318 (7,4)	293 (6,8)	1,090 (0,925, 1,285)	0,3039
IDR	60 (1,4)	67 (1,6)	0,893 (0,628, 1,268)	0,5257
Смертность из-за любой причины	40 (0,9)	41 (0,9)	0,974 (0,629, 1,508)	0,9053
Тромбоз стента	27 (0,6)	30 (0,7)	0,898 (0,533, 1,513)	0,6858
МИ с зубцом Q	9 (0,2)	15 (0,3)	0,598 (0,262, 1,368)	0,2236
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	100 (2,3)	111 (2,6)	0,897 (0,682, 1,179)	0,4364
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	68 (1,6)	76 (1,8)	0,892 (0,641, 1,240)	0,4954

Если не указано иначе, переменные представлены в виде количества (%). CI означает доверительный интервал; IDR - обусловленную ишемией реваскуляризацию; ИТТ - начавшие получать лечение; МИ - инфаркт миокарда; MITT - модифицированная группа начавших получать лечение; OR - отношение шансов; STEMI - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

В табл. 10 приведены события кровотечения через 48 ч, наблюдаемые в группе для оценки безопасности (включая индивидуумов с STEMI). Зарегистрированные в группах неблагоприятные события были сравнимыми (26,4% для кангрелора, 25,7% для клопидогрела) и прекращение введения используемого в исследовании лекарственного средства вследствие неблагоприятного события для обеих групп было нетипичным (0,5% в обеих). Серьезные неблагоприятные события были нечастыми и сходными в группах (2,7% в обеих). Одышку регистрировали у 1,0% пациентов, которым вводили кангрелор, по сравнению с 0,4% пациентов, которым вводили клопидогрел (P=0,001).

Таблица 10

События кровотечения через 48 ч в группе для оценки безопасности

События кровотечения	Кангрелор (N=4374)	Клопидогрел (N=4365)	OR (95% CI)	Значение P
Анализируемый участок кровотечения, требующий радиологического или хирургического вмешательства	6 (0,1)	10 (0,2)	0,60 (0,22, 1,65)	0,32
Гематома ≥ 5 см в участке прокола	85 (1,9)	76 (1,7)	1,12 (0,82, 1,53)	0,48
Внутричерепное кровотечение	1 (0,0)	0 (0,0)		
Внутриглазное	2 (0,0)	0 (0,0)		
Повторная операция вследствие кровотечения	1 (0,0)	1 (0,0)	1,00 (0,06, 15,96)	1,00
Забрюшинное	15 (0,3)	10 (0,2)	1,50 (0,67, 3,34)	0,32
Подкожное кровоизлияние	284 (6,5)	234 (5,4)	1,23 (1,03, 1,47)	0,03
Носовое кровотечение	9 (0,2)	22 (0,5)	0,41 (0,19, 0,89)	0,02
Гематома < 5 см в участке прокола	251 (5,7)	222 (5,1)	1,14 (0,94, 1,37)	0,18
Диффузное кровотечение в участке прокола	400 (9,1)	319 (7,3)	1,28 (1,10, 1,49)	0,002
Тромбоцитопения	6 (0,1)	7 (0,2)	0,86 (0,29, 2,55)	0,78
Гемодинамические нарушения	9 (0,2)	11 (0,3)	0,82 (0,34, 1,97)	0,65
Любое переливание крови	46 (1,1)	42 (1,0)	1,09 (0,72, 1,67)	0,68
Любое переливание тромбоцитов	6 (0,1)	5 (0,1)	1,20 (0,37, 3,93)	0,77
Падение гемоглобина и/или гематокрита	91 (2,1)	63 (1,4)	1,45 (1,05, 2,01)	0,02
Критерии оценки кровотечения				
Критерии ACUTY				
Незначительное кровотечение	768 (17,6)	663 (15,2)	1,19 (1,06, 1,33)	0,003
Значительное кровотечение	158 (3,6)	126 (2,9)	1,26 (0,99, 1,60)	0,06
Критерии GUSTO				
Слабое кровотечение	858 (19,6)	739 (16,9)	1,20 (1,07, 1,34)	0,001
Умеренное кровотечение	41 (0,9)	34 (0,8)	1,21 (0,76, 1,90)	0,42
Тяжелое/опасное для жизни кровотечение	10 (0,2)	11 (0,3)	0,91 (0,39, 2,14)	0,82
Критерии TIMI				
Незначительное кровотечение	36 (0,8)	26 (0,6)	1,39 (0,84, 2,30)	0,21
Значительное кровотечение	19 (0,4)	14 (0,3)	1,36 (0,68, 2,71)	0,39

Если не указано иначе, переменные представлены в виде количества (%). Варианты кровотечения в каждом критерии не являются взаимоисключающими. Например, пациент может иметь клинически значимое кровотечение и незначительное кровотечение на основе критериев ACUTY, если наблюдают более 1 кровотечения. Каждого пациента учитывали только один раз для каждого уровня критерия вне зависимости от количества кровотечений, идентифицированных по каждому из критериев.

В табл. 11 приведены ключевые вспомогательные и составные исследовательские (по полученным результатам) критерии.

Таблица 11

Критерии через 48 ч в группах ИТТ, МИТТ и группе для оценки безопасности

	МИТТ без STEMI			
	Кангрелор (N=3897)	Клопидогрел (N=3871)	OR (95% CI)	Значение Р
Смертность/МИ/IDR (Предварительно указанный основной критерий)	290 (7,5)	276 (7,1)	1,048 (0,883, 1,243)	0,5929
МИ	278 (7,1)	256 (6,6)	1,085 (0,910, 1,294)	0,3616
IDR	13 (0,3)	23 (0,6)	0,560 (0,283, 1,108)	0,0957
Смертность из-за любой причины	8 (0,2)	5 (0,1)	1,591 (0,520, 4,869)	0,4155
Тромбоз стента	7 (0,2)	11 (0,3)	0,632 (0,245, 1,631)	0,3427
Инсульт	6 (0,2)	7 (0,2)	0,852 (0,286, 2,536)	0,7730
МИ с зубцом Q	4 (0,1)	10 (0,3)	0,397 (0,124, 1,267)	0,1186
Смертность/МИ с зубцом Q/IDR	23 (0,6)	34 (0,9)	0,670 (0,394, 1,140)	0,1399
Смертность/МИ с зубцом Q/Тромбоз стента	18 (0,5)	23 (0,6)	0,777 (0,419, 1,442)	0,4233
	<u>ИТТ</u>			
	Кангрелор (N=4433)	Клопидогрел (N=4444)	OR (95% CI)	Значение Р

Смертность/MI/IDR	312 (7,1)	297 (6,7)	1,058 (0,898, 1,248)	0,4990
MI	294 (6,7)	265 (6,0)	1,122 (0,945, 1,331)	0,1899
IDR	21 (0,5)	31 (0,7)	0,678 (0,389, 1,182)	0,1710
Смертность из-за любой причины	9 (0,2)	11 (0,2)	0,821 (0,340, 1,983)	0,6607
Тромбоз стента	11 (0,2)	15 (0,3)	0,735 (0,337, 1,603)	0,4393
Инсульт	6 (0,1)	8 (0,2)	0,752 (0,261, 2,170)	0,5986
MI с зубцом Q	4 (0,1)	10 (0,2)	0,401 (0,126, 1,279)	0,1226
Смертность/MI с зубцом Q/IDR	32 (0,7)	48 (1,1)	0,667 (0,425, 1,045)	0,0770
Смертность/MI с зубцом Q/Тромбоз стента	23 (0,5)	33 (0,7)	0,698 (0,409, 1,191)	0,1869
ITT без STEMI				
	Кангрелор (N=3946)	Клопидогрел (N=3935)	OR (95% CI)	Значение P
Смертность/MI/IDR	292 (7,4)	277 (7,1)	1,056 (0,890, 1,252)	0,5323
MI	278 (7,1)	256 (6,5)	1,090 (0,914, 1,299)	0,3378
IDR	15 (0,4)	23 (0,6)	0,649 (0,338, 1,246)	0,1943
Смертность из-за любой причины	8 (0,2)	6 (0,2)	1,331 (0,461, 3,839)	0,5969
Тромбоз стента	7 (0,2)	11 (0,3)	0,634 (0,246, 1,638)	0,3469
Инсульт	6 (0,2)	7 (0,2)	0,855 (0,287, 2,546)	0,7784
MI с зубцом Q	4 (0,1)	10 (0,3)	0,398 (0,125, 1,272)	0,1202
Смертность/MI с зубцом Q/IDR	25 (0,6)	35 (0,9)	0,711 (0,425, 1,190)	0,1941
Смертность/MI с зубцом Q/Тромбоз стента	18 (0,5)	24 (0,6)	0,747 (0,405, 1,379)	0,3511
ITT с STEMI				
	Кангрелор (N=487)	Клопидогрел (N=509)	OR (95% CI)	Значение P

Смертность/MI/IDR	20 (4,1)	20 (3,9)	1,054 (0,560, 1,985)	0,8703
MI	16 (3,3)	9 (1,8)	1,900 (0,831, 4,341)	0,1280
IDR	6 (1,2)	8 (1,6)	0,786 (0,271, 2,283)	0,6584
Смертность из-за любой причины	1 (0,2)	5 (1,0)	0,209 (0,024, 1,793)	0,1534
Тромбоз стента	4 (0,8)	4 (0,8)	1,052 (0,262, 4,321)	0,9428
Инсульт	0 (0,0)	1 (0,2)	---	---
MI с зубцом Q	0 (0,0)	0 (0,0)	---	---
Смертность/MI с зубцом Q/IDR	7 (1,5)	13 (2,6)	0,560 (0,222, 1,416)	0,2204
Смертность/MI с зубцом Q/Тромбоз стента	5 (1,0)	9 (1,8)	0,580 (0,193, 1,743)	0,3320
MITT				
	Кангрелор (N=4347)	Клопидогрел (N=4320)	OR (95% CI)	Значение P
Смертность/MI/IDR	308 (7,1)	293 (6,8)	1,049 (0,889, 1,238)	0,5709
MI	292 (6,7)	264 (6,1)	1,107 (0,932, 1,315)	0,2451
IDR	19 (0,4)	30 (0,7)	0,628 (0,353, 1,118)	0,1140
Смертность из-за любой причины	9 (0,2)	9 (0,2)	0,995 (0,394, 2,508)	0,9910
Тромбоз стента	11 (0,3)	15 (0,3)	0,729 (0,334, 1,588)	0,4261
Инсульт	6 (0,1)	7 (0,2)	0,852 (0,286, 2,538)	0,7742
MI с зубцом Q	4 (0,1)	10 (0,2)	0,397 (0,125, 1,268)	0,1190
Смертность/MI с зубцом Q/IDR	30 (0,7)	45 (1,0)	0,661 (0,416, 1,051)	0,0801
Смертность/MI с зубцом Q/Тромбоз стента	23 (0,5)	31 (0,7)	0,737 (0,429, 1,265)	0,2681
MITT с STEMI				
	Кангрелор (N=450)	Клопидогрел (N=449)	OR (95% CI)	Значение P
Смертность/MI/IDR	18 (4,0)	17 (3,8)	1,064 (0,541, 2,092)	0,8578

MI	14 (3,1)	8 (1,8)	1,778 (0,739, 4,282)	0,1991
IDR	6 (1,3)	7 (1,6)	0,857 (0,286, 2,571)	0,7833
Смертность из-за любой причины	1 (0,2)	4 (0,9)	0,249 (0,028, 2,235)	0,2143
Тромбоз стента	4 (0,9)	4 (0,9)	1,002 (0,249, 4,033)	0,9975
Инсульт	0 (0,0)	0 (0,0)	---	---
MI с зубцом Q	0 (0,0)	0 (0,0)	---	---
Смертность/MI с зубцом Q/IDR	7 (1,6)	11 (2,5)	0,632 (0,243, 1,645)	0,3473
Смертность/MI с зубцом Q/Тромбоз стента	5 (1,1)	8 (1,8)	0,622 (0,202, 1,917)	0,4084
Безопасность				
	Кангрелор (N=4374)	Клопидогрел (N=4365)	OR (95% CI)	Значение P
Смертность/MI/IDR	310 (7,1)	294 (6,7)	1,058 (0,896, 1,248)	0,5073
MI	294 (6,7)	265 (6,1)	1,116 (0,940, 1,325)	0,2091
IDR	19 (0,4)	30 (0,7)	0,631 (0,355, 1,123)	0,1175
Смертность из-за любой причины	9 (0,2)	9 (0,2)	0,999 (0,396, 2,519)	0,9984
Тромбоз стента	11 (0,3)	15 (0,3)	0,732 (0,336, 1,595)	0,4326
Инсульт	6 (0,1)	7 (0,2)	0,856 (0,288, 2,550)	0,7803
MI с зубцом Q	4 (0,1)	10 (0,2)	0,399 (0,125, 1,273)	0,1207
Смертность/MI с зубцом Q/IDR	30 (0,7)	45 (1,0)	0,664 (0,417, 1,056)	0,0834
Смертность/MI с зубцом Q/Тромбоз стента	23 (0,5)	31 (0,7)	0,740 (0,431, 1,271)	0,2751

Если не указано иначе, переменные представлены в виде количества (%). CI означает доверительный интервал; IDR - обусловленную ишемией реваскуляризацию; ИТТ - начавшие получать лечение; MI - инфаркт миокарда; МИТТ - модифицированная группа начавших получать лечение; OR - отношение шансов; STEMI - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

В 15 центрах проводили подисследование для оценки функции тромбоцитов при вливании и для оценки того, имеет ли проведение вливания кангрелора до введения 600 мг клопидогрела влияние на ингибирование тромбоцитов клопидогрелом. Требовалось, чтобы пациенты в подисследовании не подвергались действию клопидогрела и не могли получать ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в течение процедуры. Параметры функции тромбоцитов определяли с использованием анализа VerifyNow® P2Y₁₂ (Accumetrics, San Diego, CA). Образцы получали до введения используемого в исследовании лекарственного средства приблизительно через 2 ч (при вливании кангрелора/плацебо), 10 ч или на следующие после рандомизации.

Медиана исходного значения реакционных единиц P2Y₁₂ (PRU) анализа VerifyNow® P2Y₁₂ составляла 335 в группе кангрелора (264, 384; n=97) и 329 в группе клопидогрела (285,5, 376,5; n=100). При вливании используемого в исследовании лекарственного средства медиана PRU в группе кангрелора (93,5; 40,0, 173,5; n=64) по сравнению с группой клопидогрела в течение того же периода (277; 206,0, 355,0; n=74) была значимо ниже. Через 12-24 ч после прекращения вливания кангрелора медиана PRU составляла 228 в группе кангрелора (156,0, 298,0; n=87) и 206 в группе клопидогрела (135,0, 274,0; n=87).

Процент индивидуумов, у которых достигали изменения PRU между исходным уровнем и периодом более 10 ч после PCI менее 20% при применении кангрелора + клопидогрел (32/84, 38,1%) по сравнению с плацебо + клопидогрел (21/83, 25,3%) был выше, но это не было статистически значимым (различие: 12,79%, 95% CI: -1,18%, 26,77%; p=0,076).

Пример 3. Сравнение кангрелора со стандартной терапией клопидогрелом у пациентов, которым необходима чрескожная коронарная ангиопластика.

Исследовали эффективность и безопасность кангрелора в сравнении со стандартной терапией клопидогрелом у пациентов с атеросклерозом, подвергаемых PCI в двойном слепом исследовании под кон-

тролем плацебо с двойным плацебо.

Всего рандомизации подвергали 11145 пациентов в 153 центрах в 12 странах в период с 30 сентября 2010 г. по 3 октября 2012 г. Рандомизацию проводили до PCI с использованием интерактивного речевого ответа или системы ответа по сети со стратификацией по центру, исходному состоянию (нормальное или аномальное, как определяют посредством комбинации уровней биомаркеров, электрокардиографических изменений и симптомов), и назначенной ударной дозы клопидогрела (600 или 300 мг). Посредством рандомизации пациентов разделяли на две группы: группа кангрелора и группа клопидогрела. Пациентам, определенным в группу кангрелора, вводили (i) капсулы плацебо (до или непосредственно после PCI для соответствия капсулам клопидогрела, вводимым в группе клопидогрела); (ii) болюсное введение кангрелора (30 мкг/кг)/вливание (4 мкг/кг/мин) и (iii) капсулы, содержащие 600 мг клопидогрела, вводимого в конце вливания. Пациентам, определенным в группу клопидогрела, вводили (i) капсулы клопидогрела (300 или 600 мг до или непосредственно после PCI, с дозой и временными характеристиками введения, определенными по решению исследователя центра); (ii) болюсное введение/вливание плацебо (для соответствия болюсному введению/вливанию кангрелора, проводимому в группе кангрелора) и (iii) капсулы плацебо, вводимые в конце вливания (для соответствия капсулам, содержащим 600 мг клопидогрела, вводимым в конце вливания в группе кангрелора). Вливание кангрелора или плацебо проводили в течение по меньшей мере 2 ч или длительности процедуры PCI, в зависимости от того, что было более длительным. Краткое изложение схемы исследования приведено на фиг. 7.

Протокол предписывал введение всем пациентам аспирина (от 75 до 325 мг). Протокол также предписывал введение поддерживающей дозы клопидогрела (75 мг) в течение первых 48 ч после рандомизации; затем по решению исследователя следовало вводить клопидогрел или другой ингибитор P2Y₁₂ в соответствии с местными руководствами. Выбор перипроцедурального антикоагулянта (бивалирудин, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс) также проводили по решению исследователя. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa позволяли только в виде терапии спасения при PCI для лечения нового или стойкого формирования тромба, медленного или отсутствующего обратного притока, нарушения боковых ветвей, расслоения или дистальной эмболизации. Протокол обращения с артериальным катетером определял исследователь в центре.

Критерии включения для испытания представляли собой мужчин или небеременных женщин в возрасте 18 лет или более с атеросклерозом коронарных артерий, которым была необходима PCI вследствие стабильной стенокардии, с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI). Пациентам требовалось предоставить письменное информированное согласие.

Основными критериями исключения являлись прием ингибитора P2Y₁₂ или абциксимаба в любое время в течение 7 суток до рандомизации и прием эптифибатида или тирофибана или проведение фибринолитической терапии в течение 12 ч до рандомизации.

Основным критерием эффективности являлась комбинация доли смерти из-за любой причины, инфаркта миокарда, IDR или тромбоза стента в течение 48 ч после рандомизации в модифицированной группе начавших получать лечение (которая включала пациентов, которым фактически провели PCI и вводили используемое в исследовании лекарственное средство). Протокол определял, что если более 15% пациентов получали ударную дозу 300 мг клопидогрела (по сравнению с дозой 600 мг) на момент рандомизации, первичный анализ в дополнение к исходному состоянию необходимо было адаптировать относительно ударной дозы. Ключевой вспомогательный критерий эффективности представлял собой частоту тромбоза стента через 48 ч. Этот критерий включал выраженный тромбоз стента, определенный по критериям консорциума по академическим исследованиям, или интрапроцедуральный тромбоз стента, который оценивали, с группой скрытых связей, в центральной ангиографической лаборатории (исследовательский фонд сердечно-сосудистых заболеваний). Интрапроцедуральный тромбоз стента определяли как любой новый или ухудшенный тромб, связанный с процедурой стентирования, который подтверждали ангиографически. Событие смерти, инфаркт миокарда, IDR и тромбоз стента, которые происходили в течение первых 30 суток после рандомизации признаны комитетом по клиническим исследованиям в Duke Clinical Research Institute. Критерии, которые комитет по клиническим исследованиям использовал для определения инфаркта миокарда, предоставлены в табл. 12A и 12B. В исследовании придерживались универсальному определению инфаркта миокарда для инфаркта миокарда, не связанного с PCI, но расширяли его на определение связанного с PCI инфаркта миокарда.

Таблица 12А

Оценка исходного состояния и логика включения*

Исходное состояние	Сердечные маркеры (предпочтителен тропонин; если недоступно, использовали СКМВ)	ECG ¹ (12 отведений)	Симптомы ишемии ² (стенокардия или эквивалентные симптомы в состоянии покоя)
Исходное нормальное (Отсутствие МИ на исходном уровне)			
Стабильная стенокардия / необязательно	Все образцы в пределах 6 часов до оценки образцов являлись нормальными (1 образца достаточно; образцы могут поступать с интервалом < 6 часов)	И: отсутствие предполагаемых новых изменений	И: отсутствие симптомов текущей ACS или симптомов в пределах 6 часов до оценки образцов в центре
NSTE-ACS	2 нормальных образца с интервалом ≥ 6 часов (образец 2 представляет собой оцениваемый образец)	И: отсутствие предполагаемых новых изменений	И: отсутствие симптомов текущей ACS или симптомов в пределах 6 часов до оценки образцов в центре
Исходное аномальное (МИ на исходном уровне)			
Снижение и возвращение к норме	2 образца с интервалом ≥ 6 часов с большинством оставшихся оцениваемых образцов, возвращенных к норме	И: отсутствие предполагаемых новых изменений ЭКГ	И: отсутствие недавних симптомов в пределах 6 часов до оценки образцов в центре
Снижение и остается аномальным	2 образца с интервалом ≥ 6 часов с большинством оставшихся оцениваемых образцов, со снижением по меньшей мере 20%	И: отсутствие предполагаемых новых изменений ЭКГ	И: отсутствие недавних симптомов в пределах 6 часов до оценки образцов в центре
Возрастание	Недостаточные данные биомаркеров для всех остальных категорий	ИЛИ: предполагаемые новые изменения, включая STEMI	ИЛИ: недавние симптомы в пределах 6 часов до оценки образцов в центре
Исходный уровень неизвестен	Отсутствие доступных образцов перед PCI		

* СКМВ означает изофермент креатинкиназы, характерный для сердечной мышцы, ЭКГ означает электрокардиографию, МИ означает инфаркт миокарда, NSTEMI означает острый коронарный синдром без подъема сегмента ST и STEMI означает инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

¹ Изменения ЭКГ: подъем/снижение сегмента ST > 0,1 мВ (>1 мм) по меньшей мере в 2 смежных отведениях; новый LBBB; новый зубец Q (более чем 0,03 с). Получение ЭКГ после PCI: в пределах 1 ч после PCI; до госпитализации.

² Ишемические симптомы: стенокардия или эквивалентные симптомы, которые нуждаются в медицинском лечении или длящиеся ≥20 мин. Ишемические симптомы, определяемые лечащим врачом в качестве неограничивающих примеров, включают слабость, одышку, хрипы, усталость, слабость, потливость, тошноту/рвоту, боль в животе, боль в позвоночнике, боль в челюсти, трепетание, учащенное сердцебиение, использование лекарственных средств от боли в груди (нитроглицерин, морфин, бета-блокатор и т.д.).

Таблица 12В

Определение связанного с PCI инфаркта миокарда

Определение критерия	Состояние MI на исходном уровне	Свидетельства ишемии без использования биомаркеров	Биомаркеры после PCI (масса CKMB ¹ в центральной лаборатории)
MI	Стабильная стенокардия с исходным нормальным уровнем / NSTEMI-ACS	Не требуется для оценки MI	увеличение $\geq 3 \times \text{ULN}$
Повторный инфаркт	Исходное снижение и возвращение к норме (отсутствие промежуточных событий от образца с повышением до PCI)	Не требуется для оценки MI	увеличение $\geq 3 \times \text{ULN}$
	Исходное снижение и остается аномальным (отсутствие промежуточных событий от образца с повышением до PCI)	(1 из 3): Ангиографические осложнения ² ИЛИ симптомы ишемии ³ ИЛИ новые изменения ЭКГ ⁴	И: Повторное увеличение CKMB $\geq 3 \times \text{ULN}$ и $\geq 50\%$
	Исходное аномальное и увеличение или исходный уровень неизвестен	(2 из 2): Ангиографическое осложнение И новые изменения ЭКГ	И: Повторное увеличение CKMB $\geq 3 \times \text{ULN}$ и $\geq 50\%$

* MI означает инфаркт миокарда, CKMB означает изофермент креатинкиназы, характерный для сердечной мышцы, NSTEMI-ACS означает острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ULN означает верхний предел нормы и PCI означает чрескожную коронарную ангиопластику.

¹ Сбор CKMB после PCI: 6-часовой сбор в течение 24 ч (необходимо минимум 3 образца). Приоритет имеют данные центральной лаборатории; если центральная лаборатория недоступна, можно использовать госпитальные лаборатории (CKMB в приоритете, но можно использовать тропонин).

² Ангиографические свидетельства осложнения (оцениваемого в центральной ангиографической лаборатории):

возникновение нового закрытия сосуда или нарушения, определяемого как кровоток 0/1 по классификации TIMI после исходного кровотока 2/3 по классификации TIMI (также называемого острое закрытие или отсутствие обратного притока); или кровоток 2 по классификации TIMI после исходного кровотока 3 по классификации TIMI (также называемого медленный обратный приток); или длительная дистальная эмболизация; или

длительное закрытие боковых ветвей сосуда диаметром ≥ 2 мм; или

внутрипроцедурное тромботическое событие (IPTE): формирование нового или ухудшающегося тромба в любой момент в течение процедуры. Наличие IPTE может быть осложнением, связанным со стентом или не связанным со стентом, или внутрипроцедурным тромбозом стента (IPST) новым или ухудшающимся тромбом, связанным со стентом или внезапным закрытием вследствие тромбоза. Внезапное закрытие вследствие нетромботических причин, включая крупные расслоения, перфорации или другие этиологии, не считают IPST. Если нетромботическую причину внезапного закрытия стента нельзя определить однозначно, причину не рассматривают как IPST. IPST может присутствовать в виде острого тромботического закрытия стента после имплантации стента пациенту с проходным до этого сосудом или нового тромботического формирования в стенке или рядом с ним в сосуде, в котором тромб не присутствовал или его уменьшили или устранили до имплантации стента.

³ Ишемические симптомы: стенокардия или эквивалентные симптомы, которые необходимо лечить лекарственными средствами или длящиеся ≥ 20 мин. Ишемические симптомы, определяемые лечащим врачом, в качестве неограничивающих примеров включают слабость, укорочение дыхания, хрипы, утомляемость, головокружение, потение, тошнота/рвота, боль в животе, боль в позвоночнике, боль в челюсти, трепетание, учащенное сердцебиение, использование лекарственных средств от боли в груди (нитроглицерин, морфин, бета-блокаторы и т.д.).

⁴ Изменения ЭКГ: подъем/снижение сегмента ST $> 0,1$ мВ (> 1 мм) по меньшей мере в 2 смежных отведениях; новая LBBB; новый зубец Q (более чем 0,03 с). Получение ЭКГ после PCI: в пределах 1 ч после PCI; до госпитализации.

Основной критерий безопасности представлял собой тяжелое кровотечение, не связанное с аортокоронарным шунтированием в соответствии с критериями общего использования стратегий для окклюзированных коронарных артерий с восстановленным просветом (GUSTO), через 48 ч. Также применяли несколько других определений кровотечения.

На основе предыдущих исследований полагали, что доля основного комбинационного критерия может составлять 5,1% в группе клопидогрела и 3,9% в группе кангрелора, что представляет 24,5% уменьшение отношения шансов при применении кангрелора. Определено, что для детекции этого уменьшения с мощностью 85% в исследование необходимо включить приблизительно 10900 пациентов. Для всех анализов использовали двухсторонний общий уровень альфа 0,05. Это исследование имело адаптивную схему с условным расчетом мощности и потенциалом для переоценки размера выборки, если необходимо, после промежуточного анализа, который было запланировано провести после включения 70% пациентов.

Количества и процентные доли пациентов в каждой анализируемой группе (модифицированная группа начавших получать лечение, группа начавших получать лечение и группа для безопасности) суммировали в соответствии с группой лечения. Первичный анализ эффективности доли комбинационного критерия смерти от любой причины, инфаркта миокарда, IDR или тромбоза стента (где все события при-

знаны комитетом по клиническим исследованиям) в пределах 48 ч после рандомизации проводили в модифицированной группе начавших получать лечение. Первичный анализ безопасности проводили в группе для оценки безопасности, которая содержала всех пациентов, которые прошли рандомизацию и получили по меньшей мере одну дозу используемого в исследовании лекарственного средства; пациентов классифицировали по фактически проведенному лечению. Все расчеты и статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения SAS, версии 9.2.

Из 11145 пациентов, прошедших рандомизацию, 203 не делали PCI или не вводили используемого в исследовании лекарственного средства; таким образом модифицированная группа начавших получать лечение содержала 10942 пациента (фиг. 8). Исходные характеристики были хорошо сбалансированы между двумя группами. Характеристики пациентов и процедура представлены в табл. 13 и 14.

Таблица 13

Исходные характеристики пациентов и характеристики процедуры в модифицированной группе начавших получать лечение в соответствии с группой лечения*

Характеристика	Кангелюс (N = 5472)	Клопидогрел (N = 5470)
Возраст - лет		
Медиана	64,0	64,0
Интерквартильный диапазон	56-72	56-72
Женский пол - кол-во (%)	1558 (28,5)	1493 (27,3)
Европеоиды - кол-во/всего кол-во (%)†	5132/5469 (93,8)	5120/5463 (93,7)
Масса - кг		
Медиана	84,0	84,0
Интерквартильный диапазон	73-95	74-96
Диагноз при первичном осмотре - кол-во (%)		
Стабильная стенокардия	3121 (57,0)	3019 (55,2)
NSTE-ACS	1389 (25,4)	1421 (26,0)
STEMI	962 (17,6)	1030 (18,8)
Регион - кол-во (%)		
Соединенные Штаты	2048 (37,4)	2049 (37,5)
Другие страны	3424 (62,6)	3421 (62,5)
Состояние сердечных биомаркеров - кол-во/всего кол-во (%)‡		
Норма	3520/5467 (64,4)	3432/5466 (62,8)
Аномально	1947/5467 (35,6)	2034/5466 (37,2)
История болезни (анамнез) - кол-во/всего по (%)		
Сахарный диабет	1519/5464 (27,8)	1536/5463 (28,1)
Куритель в настоящее время	1504/5339 (28,2)	1549/5339 (29,0)
Гипертензия	4374/5459 (80,1)	4332/5454 (79,4)
Гиперлипидемия	3363/4851 (69,3)	3338/4836 (69,0)
Предшествующие инсульт или TIA	271/5455 (5,0)	244/5452 (4,5)
Предшествующий инфаркт миокарда	1092/5441 (20,1)	1175/5431 (21,6)
PTCA или PCI	1268/5462 (23,2)	1333/5461 (24,4)
CABG	578/5466 (10,6)	500/5464 (9,2)
Застойная сердечная недостаточность	552/5460 (10,1)	584/5456 (10,7)
Заболевание периферических артерий	447/5407 (8,3)	385/5419 (7,1)
Перипроцедуральные лекарственные средства - кол-во/всего кол-во (%)		
Клопидогрел, 300 мг ударная доза	1405/5472 (25,7)	1401/5470 (25,6)
Клопидогрел, 600 мг ударная доза	4067/5472 (74,3)	4069/5470 (74,4)
Бивалирудин	1252/5472 (22,9)	1269/5468 (23,2)
Нефракционированный гепарин	4272/5472 (78,1)	4276/5469 (78,2)
Низкомолекулярный гепарин	732/5472 (13,4)	753/5468 (13,8)
Фондапаринукс	156/5471 (2,9)	135/5470 (2,5)
Аспирин	5164/5469 (94,4)	5148/5465 (94,2)
Длительность PCI - мин		
Медиана	18	17
Интерквартильный диапазон	10-30	10-30
Стент, высвобождающий лекарственное средство - кол-во (%)	3061 (55,9)	3020 (55,2)
Стент из чистого металла - кол-во (%)	2308 (42,2)	2344 (42,9)
Баллонная ангиопластика - кол-во (%)	292 (5,3)	273 (5,0)

* Деноминаторы исключали пациентов, у которых состояние охарактеризовано исследовательским центром как неизвестное. Значимых отличий между группами не наблюдали, за исключением аорто-коронарного шунтирования (CABG) в истории болезни ($P=0,01$), предшествующем инфаркте миокарда ($P=0,04$) и заболеваниях периферических артерий ($P=0,02$). NSTE-ACS означает острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, PCI чрескожную коронарную ангиопластику, PTCA чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, STEMI инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и TIA транзиторную ишемическую атаку.

† Расовая принадлежность указывалась самим пациентом.

‡ Состояние сердечных биомаркеров считали аномальным, если по меньшей мере один из исходных уровней тропонина I или T, полученных в пределах 72 ч после рандомизации или до рандомизации, но перед началом введения используемого в исследовании лекарственного средства, находился выше верхнего предела нормального диапазона, как определено в местной лаборатории. Если исходный уровень тропонина не был доступен, использовали фракцию MB креатинкиназы.

Таблица 14

Дополнительные исходные и процедурные характеристики в модифицированной группе начавших получать лечение в соответствии с группой лечения*

Характеристика	Кангрелор (N=5472)	Клопидогрел (N=5470)
Возраст		
>65 лет	2645/5472 (48,3)	2615/5470 (47,8)
≥75 лет	1022/5472 (18,7)	988/5470 (18,1)
Пол, кол-во (%)		
Мужской	3914/5472 (71,5)	3977/5470 (72,7)
Женский	1558/5472 (28,5)	1493/5470 (27,3)
Расовая принадлежность, кол-во (%)		
Европеоиды	5132/5469 (93,8)	5120/5463 (93,7)
Монголоиды	171/5469 (3,1)	175/5463 (3,2)
Негроиды	149/5469 (2,7)	146/5463 (2,7)
Другое	17/5469 (0,3)	22/5463 (0,4)
Испанского происхождения или латиноамериканцы, кол-во (%)	193/5472 (3,5)	196/5470 (3,6)
Рост, см	172,0 (165, 178)	172,0 (165, 178)
Тип диабета, кол-во (%)		
IDDM	459/5464 (8,4)	404/5463 (7,4)
Не IDDM	1020/5464 (18,7)	1108/5463 (20,3)
Неизвестный тип	40/5464 (0,7)	23/5463 (0,4)
CAD в семейном анамнезе, кол-во (%)	2088/5120 (40,8)	2079/5115 (40,6)
Участок введения катетера, кол-во (%)		
Бедренный	4053/5472 (74,1)	4011/5470 (73,3)
Лучевой	1410/5472 (25,8)	1445/5470 (26,4)
Плечевой	9/5472 (0,2)	14/5470 (0,3)
Количество обрабатываемых сосудов, указанный PCI, кол-во (%)		
0	49/5472 (0,9)	49/5470 (0,9)
1	4545/5472 (83,1)	4604/5470 (84,2)
2	768/5472 (14,0)	723/5470 (13,2)
3	103/5472 (1,9)	89/5470 (1,6)
4	7/5472 (0,1)	5/5470 (0,1)

* Деноминаторы исключали пациентов, у которых состояние охарактеризовано центром как неизвестное. Значимых отличий между группами не наблюдали, за исключением типа диабета ($p < 0,05$). CAD означает ишемическую болезнь сердца; IDDM означает инсулинозависимый сахарный диабет и MITT означает модифицированную группу начавших получать лечение.

Результаты анализов критериев эффективности и безопасности через 48 ч после рандомизация представлены в табл. 15-17.

Доля основного составного критерия эффективности смерти от любой причины, инфаркта миокарда, IDR или тромбоза стента через 48 ч в группе кангрелора была значимо ниже, чем в группе клопидогрела (4,7% в сравнении с 5,9%; отношение шансов 0,78; 95% доверительный интервал [CI] от 0,66 до 0,93; $P=0,005$), на основе ранее указанного анализа логистической регрессии, который корректировали на исходное состояние (нормальное в противоположность к аномальному) и ударную дозу клопидогрела (600 мг в противоположность к 300 мг) (табл. 15). Результат предварительного анализа был сходным (отношение шансов 0,79; 95% CI от 0,67 до 0,93; $P=0,006$). На фиг. 9А представлен оценка по Каплан-Мейер распределения времен до наступления события для основного критерия. Количество нуждающихся в лечении с применением кангрелора для предотвращения одного из событий основного критерия составляет 84 (95% CI от 49 до 285).

Доля ключевого вспомогательного критерия эффективности тромбоза стента через 48 ч также была ниже в группе кангрелора, чем в группе клопидогрела (0,8% по сравнению с 1,4%; отношение шансов 0,62; 95% CI от 0,43 до 0,90; $P=0,01$) (табл. 15). На фиг. 9В представлена оценка по Каплан-Мейер распределений времен до наступления события для ключевого вспомогательного критерия эффективности.

Доля основного критерия безопасности, тяжелого кровотечения по определению GUSTO, составляла 0,16% в группе кангрелора по сравнению с 0,11% в группе клопидогрела (отношение шансов 1,50; 95% CI от 0,53 до 4,22; $P=0,44$) (табл. 15). Также анализировали события кровотечения в соответствии с несколькими другими определениями кровотечения (табл. 17). При вторичном анализе основной критерий эффективности и основной критерий безопасности комбинировали с получением составного критерия результирующего коэффициента неблагоприятных клинических событий, которые составляли 4,8% в группе кангрелора по сравнению с 6,0% в группе клопидогрела (отношение шансов 0,80; 95% CI от 0,68 до 0,94; $P=0,008$) (табл. 15).

Таблица 15

Критерии эффективности и безопасности через 48 ч после рандомизации*

Критерий	Кангрелор	Клопидогрел	Отношение шансов (95% CI)	Значение Р
Количество/общее количество (процент)				
Эффективность				
Кол-во пациентов в модифицированной группе начавших получать лечение	5472	5470		
Основной критерий: смерть от любой причины, инфаркт миокарда, обусловленная ишемией реваскуляризация или тромбоз стента†	257/5470 (4,7)	322/5469 (5,9)	0,78 (0,66-0,93)	0,005
Ключевой вспомогательный критерий эффективности: тромбоз стента	46/5470 (0,8)	74/5469 (1,4)	0,62 (0,43-0,90)	0,01
Инфаркт миокарда	207/5470 (3,8)	255/5469 (4,7)	0,80 (0,67-0,97)	0,02
Инфаркт миокарда с зубцом Q	11/5470 (0,2)	18/5469 (0,3)	0,61 (0,29-1,29)	0,19
Обусловленная ишемией реваскуляризация	28/5470 (0,5)	38/5469 (0,7)	0,74 (0,45-1,20)	0,22
Смерть от любой причины	18/5470 (0,3)	18/5469 (0,3)	1,00 (0,52-1,92)	>0,999
Смерть от сердечно-сосудистых нарушений	18/5470 (0,3)	18/5469 (0,3)	1,00 (0,52-1,92)	>0,999
Смерть или тромбоз стента	59/5470 (1,1)	87/5469 (1,6)	0,67(0,48-0,94)	0,02
Смерть, инфаркт миокарда с зубцом Q или обусловленная ишемией реваскуляризация	49/5470 (0,9)	64/5469 (1,2)	0,76 (0,53-1,11)	0,16
Безопасность: не связанное с -CABG кровотечение				
Кол-во пациентов в группе для оценки безопасности	5529	5527		
Определенное по GUSTO кровотечение				
Основной критерий безопасности: тяжелое или опасное для жизни кровотечение	9/5529 (0,2)	6/5527 (0,1)	1,50 (0,53-4,22)	0,44
Умеренное кровотечение	22/5529 (0,4)	13/5527 (0,2)	1,69 (0,85-3,37)	0,13
Тяжелое или умеренное кровотечение	31/5529 (0,6)	19/5527 (0,3)	1,63 (0,92-2,90)	0,09
Определенное по TIMI кровотечение				
Значительное кровотечение	5/5529 (0,1)	5/5527 (0,1)	1,00 (0,29)-3,45)	>0,999
Незначительное кровотечение	9/5529 (0,2)	3/5527 (0,1)	3,00 (0,81-11,10)	0,08
Значительное или незначительное кровотечение	14/5529 (0,3)	8/5527 (0,3)	1,75 (0,73-4,18)	0,20
Любое переливание крови	25/5529 (0,5)	16/5527 (0,3)	1,56 (0,83-2,93)	0,16
Эффективность и безопасность: результирующие неблагоприятные клинические события‡				
Смерть, инфаркт миокарда, обусловленная ишемией реваскуляризация, тромбоз стента или определенное по GUSTO тяжелое кровотечение	264/5470 (4,8)	327/5469 (6,0)	0,80 (0,68-0,94)	0,008

* GUSTO означает общее использование стратегий для окклюзированных коронарных артерий с восстановленным просветом, а TIMI означает тромболит при инфаркте миокарда.

† Ранее указанный анализ логистической регрессии корректировали на исходное состояние (нормальное в противоположность к аномальному) и ударную дозу клопидогрела (600 мг в противоположность к 300 мг).

‡ Основной критерий эффективности и основной критерий безопасности комбинировали с получением составного критерия результирующих неблагоприятных клинических событий в модифицированной группе начавших получать лечение.

Таблица 16

Дополнительные критерии эффективности через 48 ч после рандомизация для модифицированной группы начавших получать лечение*

Критерий	Кангрелор (N=5472)	Клопидогрел (N=5470)	OR (95% CI)	Значение Р
Смерть/MI	220/5470 (4,0)	272/5469 (5,0)	0,80 (0,67, 0,96)	0,02
Смерть/MI/ST	249/5470 (4,6)	312/5469 (5,7)	0,79 (0,66, 0,94)	0,006
Смерть/MI/IDR	230/5470 (4,2)	286/5469 (5,2)	0,80 (0,67, 0,95)	0,01
Смерть/MI/IDR/выраженный ST	230/5470 (4,2)	286/5469 (5,2)	0,80 (0,67, 0,95)	0,01
Смерть/MI/выраженный ST	222/5470 (4,1)	276/5469 (5,0)	0,80 (0,66, 0,95)	0,01
Выраженный ST	12/5470 (0,2)	22/5469 (0,4)	0,54 (0,27, 1,10)	0,09

* MI означает инфаркт миокарда, ST означает тромбоз стента и IDR означает обусловленную ишемией реваскуляризацию.

Таблица 17

Дополнительные критерии эффективности и безопасности через 48 ч после рандомизация*

Ишемия	Начавшие получать лечение (ITT)			
	Кангрелор (N=5581)	Клопидогрел (N=5564)	OR (95% CI)	Значение P
Смерть/МИ/IDR/ST	260/5573 (4,7)	325/5561(5,8)	0,79 (0,67,0,93)	0,005
Тромбоз стента	46/5573 (0,8)	74/5561 (1,3)	0,62 (0,43,0,89)	0,01
МИ	207/5573 (3,7)	255/5561 (4,6)	0,80 (0,67,0,97)	0,02
МИ с зубцом Q	11/5573 (0,2)	18/5561 (0,3)	0,61 (0,29,1,29)	0,19
IDR	29/5573 (0,5)	38/5561 (0,7)	0,76 (0,47,1,23)	0,27
Смерть	20/5573 (0,4)	21/5561 (0,4)	0,95 (0,51,1,75)	0,87
Смерть вследствие CV-событий	20/5573 (0,4)	21/5561 (0,4)	0,95 (0,51,1,75)	0,87
Смерть/ST	61/5573 (1,1)	90/5561 (1,6)	0,67 (0,49,0,93)	0,02
Смерть/МИ	222/5573 (4,0)	275/5561 (5,0)	0,80 (0,67,0,96)	0,01
Смерть/МИ/ST	251/5573 (4,5)	315/5561 (5,7)	0,79 (0,66,0,93)	0,005
Смерть/МИ/IDR	233/5573 (4,2)	289/5561 (5,2)	0,80 (0,67,0,95)	0,01
Смерть/МИ с зубцом Q/IDR	52/5573 (0,9)	67/5561 (1,2)	0,77 (0,54,1,11)	0,16
Смерть/МИ/IDR/ST/Тяжелое кровотечение по GUSTO (результатирующие неблагоприятные клинические события, NACE)	267/5573 (4,8)	330/5561 (5,9)	0,80 (0,68,0,94)	0,007
Не связанное с CABG кровотечение				
Ишемия	Начавшие получать лечение (ITT)			
	Кангрелор (N=5581)	Клопидогрел (N=5564)	OR (95% CI)	Значение P
	Кангрелор (N=5529)	Клопидогрел (N=5527)	OR (95% CI)	Значение P
Критерии ACUTY				
Значительное кровотечение	235/5529 (4,3)	139/5527 (2,5)	1,72 (1,39, 2,13)	<0,001
Значительное без гематомы ≥ 5 см	42/5529 (0,8)	26/5527 (0,5)	1,62 (0,99, 2,64)	0,05
Незначительное кровотечение	653/5529 (11,8)	475/5527 (8,6)	1,42 (1,26, 1,61)	<0,001
Критерии BARC*				
Тип 3	22/5529 (0,4)	13/5527 (0,2)	1,69 (0,85, 3,37)	0,13
Тип 3a	11/5529 (0,2)	4/5527 (0,1)	2,75 (0,88, 8,65)	0,07
Тип 3b	9/5529 (0,2)	8/5527 (0,1)	1,12 (0,43, 2,92)	0,81
Тип 3c	2/5529 (0,0)	1/5527 (0,0)	2,00 (0,18, 22,06)	0,56

* МИ означает инфаркт миокарда, ST означает тромбоз стента и IDR означает обусловленную ишемией реваскуляризацию, CV означает сердечно-сосудистый, GUSTO означает общее использование стратегий для окклюзированных коронарных артерий с восстановленным просветом, ACUTY означает стратегию неотложной катетеризации и срочного вмешательства в приемном отделении и BARC означает консорциум по академическим исследованиям кровотечения.

Доля интрапроцедурального тромбоза стента в группе кангрелора была ниже, чем в группе клопидогрела (0,6% в сравнении с 1,0%; отношение шансов 0,65; 95% CI от 0,42 до 0,99; P=0,04). Использование терапии спасения ингибитором гликопротеина IIb/IIIa составляло 2,3% при применении кангрелора по сравнению с 3,5% при применении клопидогрела (отношение шансов 0,65; 95% CI от 0,52 до 0,82; P<0,001). Доля процедурных осложнений при применении кангрелора была ниже, чем при применении клопидогрела (3,4% в сравнении с 4,5%; отношение шансов 0,74; 95% CI от 0,61 до 0,90; P=0,002).

Через 30 суток доля составного критерия эффективности в группе кангрелора оставалась значимо ниже, чем в группе клопидогрела (6,0% в сравнении с 7,0%; отношение шансов 0,85; 95% CI от 0,73 до 0,99; P=0,03); также наблюдали относительное снижение тромбоза стента (1,3% в сравнении с 1,9%; отношение шансов 0,68; 95% CI от 0,50 до 0,92; P=0,01) (табл. 18).

Таблица 18

Результаты исследований эффективности через 30 суток после рандомизация

Критерии	Кангрелор	Клопидогрел	Отношение шансов (95% CI)	Значение Р
<i>number/всего number (процент)</i>				
Кол-во пациентов в модифицированной группе начавших получать лечение	5472	5470		
Смерть от любой причины, инфаркт миокарда, обусловленная ишемией	326/5462 (6,0)	380/5457 (7,0)	0,85 (0,73-0,99)	0,03
реваскуляризация или тромбоз стента†				
Тромбоз стента	71/5462 (1,3)	104/5457 (1,9)	0,68 (0,50-0,92)	0,01
Инфаркт миокарда	225/5462 (4,1)	272/5457 (5,0)	0,82 (0,68-0,98)	0,03
Инфаркт миокарда с зубцом Q	14/5462 (0,3)	22/5457 (0,4)	0,63 (0,32-1,24)	0,18
Обусловленная ишемией реваскуляризация	56/5462 (1,0)	66/5457 (1,2)	0,85 (0,59-1,21)	0,36
Смерть от любой причины	60/5462 (1,1)	55/5457 (1,0)	1,09 (0,76-1,58)	0,64
Смерть от сердечно-сосудистых нарушений	48/5462 (0,9)	46/5457 (0,8)	1,04 (0,69-1,57)	0,84

† Предварительно указанный анализ логистической регрессии корректировали на исходное состояние биомаркеров (нормальное в противоположность к аномальному) и ударную дозу клопидогрела (600 мг в противоположность к 300 мг).

Доля неблагоприятных событий, связанных с лечением, в группах кангрелора и клопидогрела была сходной (20,2 и 19,1% соответственно; $P=0,13$); 0,5% из этих неблагоприятных событий в группе кангрелора и 0,4% из них в группе клопидогрела приводили к прекращению приема используемого в исследовании лекарственного средства ($P=0,21$). При применении кангрелора наблюдали значительно большее количество случаев транзиторной одышки, чем при применении клопидогрела (1,2% по сравнению с 0,3%, $P<0,001$) (табл. 19).

Таблица 19

Статистически значимые вызванные лечением неблагоприятные события через 48 ч после рандомизации (группа для оценки безопасности)

Предпочтительный термин для классов системы органов	Кангрелор (N=5529)	Клопидогрел (N=5527)	хи-квадрат, значение Р	Точный критерий Фишера, значение Р
Психические расстройства				
Возбуждение	11/5529 (0,2)	3/5527 (0,1)	0,03	0,06
желудочно-кишечные нарушения				
Диарея	15/5529 (0,3)	6/5527 (0,1)	0,05	0,08
Общие расстройства и патологические состояния участка введения				
Боль в груди	55/5529 (1,0)	93/5527 (1,7)	0,002	0,002
Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства				
Одышка	64/5529 (1,2)	18/5527 (0,3)	< 0,001	<0,001
Травмы, отравления и процедурные осложнения				
Боль при процедуре	4/5529 (0,1)	12/5527 (0,2)	0,05	0,05

Значения Р не корректировали на множественные сравнения.

Снижение основного критерия эффективности при применении кангрелора было согласованным в нескольких подгруппах с отсутствием значимых взаимодействий между исходными переменными, за исключением состояния в отношении заболевания периферических артерий в истории болезни. Преимущество при применении кангрелора было сходным у пациентов с STEMI, пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и пациентов со стабильной стенокардией. Отсутствовала гетерогенность действия лечения у пациентов в Соединенных Штатах Америки и пациентов в других странах ($P=0,26$) (фиг. 10).

В соответствии с протоколом пациенты получали ударную дозу клопидогрела или плацебо после установления очертаний анатомии их коронарных артерий. Большинство пациентов получали ударную дозу до начала PCI (63,4%). Остальные пациенты получали ударную дозу в лаборатории катетеризации до завершения PCI (6,4%) в пределах 1 ч после завершения PCI (30,1%) или более 1 ч после завершения PCI (0,1%). Значимых отличий в действии кангрелора на основной критерий между пациентами, получившими ударную дозу непосредственно до PCI (отношение шансов 0,80; 95% CI от 0,64 до 0,98), и пациентами, получившими ударную дозу при или после PCI (отношение шансов 0,79; 95% CI от 0,59 до 1,06), не наблюдали ($P=0,99$ для взаимодействия). Подобным образом не наблюдали значимых отличий в действии кангрелора на основной критерий между пациентами, получившими ударную дозу клопидогрела 600 мг (74,4% популяции), и пациентами, получившими ударную дозу клопидогрела 300 мг (25,6% популяции): отношение шансов для основного критерия при применении кангрелора составляло 0,77 (95% CI от 0,63 до 0,94) при ударной дозе 600 мг и 0,84 (95% CI от 0,62 до 1,14) при ударной дозе 300 мг

($P=0,62$ для взаимодействия). Протокол требовал по меньшей мере 2 ч вливания используемого в исследовании лекарственного средства; медиана длительности вливания в группе кангрелора составляла 129 мин (интерквартильный диапазон от 120 до 146); длительность вливания в группе клопидогрела (в которой пациентам проводили вливание плацебо) была сходной. Анализ подгрупп продемонстрировал сходное действие кангрелора у пациентов, которым проводили вливание в течение 129 мин или менее (отношение шансов 0,85; 95% CI от 0,68 до 1,07), и пациентов, которым проводили вливание в течение более чем 129 мин (отношение шансов 0,72; 95% CI от 0,56 до 0,92) ($P=0,31$ для взаимодействия) (фиг. 10).

Так как доля основного критерия безопасности, определенного по GUSTO тяжелого кровотечения, была очень низкой, критерии тяжелого кровотечения по GUSTO комбинировали с умеренным кровотечением для обеспечения большего количества событий для анализа потенциальных взаимодействий подгрупп. Взаимодействий не наблюдали (фиг. 11).

По сравнению с клопидогрелом, вводимым непосредственно до или после PCI, внутривенное проведение блокады рецепторов АДФ при применении кангрелора значимо снижало долю перипроцедуральных осложнений PCI, включая тромбоз стента.

Наибольшее преимущество добились для снижения доли острого перипроцедурального инфаркта. Шансы ишемического события при применении кангрелора были на 22% ниже, чем при применении клопидогрела, и это преимущество не сопровождалось значимым увеличением тяжелого кровотечения или необходимости переливаний. Кроме того, шансы тромбоза стента при применении кангрелора были на 38% ниже, чем при применении клопидогрела. Использование кангрелора приводило к снижению ишемических осложнений по всему спектру пациентов, одновременно подвергаемых PCI с согласующимся преимуществом в основных подгруппах.

Примеры 1 и 2 позволили предположить клиническое преимущество кангрелора, включая значительное снижение вспомогательного критерия эффективности тромбоза стента. Однако доля основного критерия в предыдущих примерах снижена не была, вероятно ввиду того, что определение перипроцедурального инфаркта миокарда в этих исследованиях не позволяло отличить повторный инфаркт у пациентов, которым вскоре после поступления предписана PCI, с положительным по биомаркерам острым коронарным синдромом. В исследовании, описанном в примере 3, определение перипроцедурального инфаркта миокарда требовало точной оценки состояний биомаркеров пациентов на исходном уровне. Кроме того, использование центральной ангиографической лаборатории обеспечивало объективное определение интрапроцедуральных осложнений. В табл. 20 перечислены различия между исследованиями, описанными в примере 1/примере 2, и исследованием, описанным в примере 3.

Таблица 20

Различия между исследованием в примере 3 и исследованиями в примерах 1 и 2*†

	Примеры 1 и 2	Пример 3
Группа пациентов	• 70% повышение тропонина (Tn) на исходном уровне • поддержание клопидогрела (только PCI) • PCI требовала следующего: - STEMI: только безопасность (PCI) - NSTEMI: повышение Tn - Нестабильная стенокардия: изменения ЭКГ и боль и возраст/диабет - Стабильная стенокардия: ограничено (15%)	• допускает 35% Tn, повышенный на исходном уровне • не принимали ингибиторов P2Y₁₂ • необходима PCI (стабильная стенокардия, NSTEMI, ACS, STEMI)
Препарат сравнения	600 мг клопидогрела	300 мг или 600 мг (по стандарту лечения больницы)
Критерий	Основной: Смерть/MI/IDR через 48 часов	Основной: Смерть/MI/IDR/ST через 48 часов Ключевой вспомогательный: ST через 48 часов
Определение инфаркта миокарда	• Не UDMI: расчет в определении PCI MI только на сердечные маркеры - о 1 исходный образец	• Применяют UDMI: расчет в определении PCI MI на сердечные маркеры и другие свидетельства ишемии - о для подтверждения разрешения MI на исходном

	- о Нормальные на исходном уровне биомаркеры: MI, определенный как CKMB $\geq 3 \times$ ULN после PCI - о Повышенные на исходном уровне биомаркеры: повышение CKMB $\geq 3 \times$ ULN и 50% повышение от исходного образца или изменения ЭКГ	- уровне у пациентов NSTEMI-ACS необходимы 2 исходных образца по меньшей мере за 6 часов - о Пациенты, в норме на исходном уровне: MI определен как CKMB $\geq 3 \times$ ULN после PCI - о Пациенты с аномалиями на исходном уровне классифицировали на усиливающийся или снижающийся на исходном уровне MI: - о Усиливающийся: повторный подъем CKMB после PCI ($\geq 3 \times$ ULN и 50% увеличение от исходного уровня) + дополнительные свидетельства ишемии (2 из 2): изменения ЭКГ И ангиографические свидетельства - о Снижающийся: повторный подъем CKMB после PCI ($\geq 3 \times$ ULN и 50% увеличение от исходного уровня) + дополнительные свидетельства ишемии (1 из 3): ишемические симптомы, изменения ЭКГ или ангиографические свидетельства
Определение тромбоза стента	Нестандартное определение у пациентов с IDR, но подтверждение посредством СЕС с использованием ангиографических исходных данных	Определение ARC у пациентов IPST (внутрипроцедурный тромбоз стента) = любой новый или ухудшающийся в течение процедуры тромб, связанный со стентом, на основе ангиографических свидетельств
Статистика	Частота событий плацебо: 7,7%; Величина эффекта: 22,5-25%	<i>Принимают</i> Частота событий плацебо: 5,1%; <i>Принимают</i> Величина эффекта: 24,5%

*PCI означает чрескожную коронарную ангиопластику, STEMI означает инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, NSTEMI означает инфаркт миокарда без подъема ST, ЭКГ означает электрокардиографию, NSTEMI-ACS означает острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, MI означает инфаркт миокарда, IDR означает обусловленную ишемией реваскуляризацию, ST означает тромбоз стента, UDMI означает универсальное определение инфаркта миокарда, CKMB означает изофермент креатинкиназы, характерный для сердечной мышцы, и ULN означает верхний предел нормы;

† Bhatt D.L., et al., N. Engl. J. Med., 2009; 361 2330-41,
Harrington R.A., et al., N. Engl. J. Med., 2009; 361 2318-29,
White H.D., Am Heart J, 2012; 163:182-190.e4,
Thygesen, J Am Coll Cardiol, 2007; 50:2173-95.

Пример 4. Фармакодинамическое действие при переводе с кангрелора на тикагрелор и с тикагрелора на кангрелор.

Задачей этого исследования являлось определение возможности поддержания фармакодинамического действия кангрелора, если при вливании кангрелора вводили тикагрелор, и возможности изменения фармакодинамического действия кангрелора предшествующим лечением тикагрелором.

Способы.

В исследование включено 12 пациентов, удовлетворяющих критериям возраста 18-75 лет, наличия ишемической болезни сердца (CAD), документально подтвержденной предыдущим MI или коронарной реваскуляризацией, и ежедневного приема 81 мг аспирина. Критерии исключения включали острый коронарный синдром в пределах последних 12 месяцев, лечение антикоагулянтом или антитромбоцитарным средством, отличным от аспирина, наличие геморрагического диатеза, анемии (гематокрит <35%), тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее чем 30 мл/мин) и умеренной или тяжелой печеночной недостаточности в истории болезни. Запрещенные сопутствующие лекарственные средства включали сильнодействующие и эффективные ингибиторы СYP3 A, симвастатин и ловастатин в дозах более 40 мг/сутки, омепразол или эзомепразол и дигоксин. Использование нестероидных противовоспалительных средств в течение участия в исследовании не поощряли, но и не запрещали.

Каждому пациенту проводили болюсное введение 30 мкг кангрелора/кг с последующим немедленным вливанием в течение 2 ч при скорости 4,0 мкг/кг/мин. Через 0,5 ч или 1,25 ч вводили ударную дозу тикагрелора (180 мг) (n=6 для каждого). Кровь для фармакодинамического исследования функции тромбоцитов забирали через 0,5 или 1,25 ч (соответственно времени введения тикагрелора, n=6 для каждого), а затем через 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 4 и 5,25 ч. Пациентов случайно распределяли для введения 6 (n=6) или 7 (n=6) доз тикагрелора с приемом каждые 12 ч после прекращения вливания кангрелора. На сутки исследования 5 каждому пациенту проводили болюсное введение 30 мкг кангрелора/кг с последующим немедленным вливанием в течение 2 ч при скорости 4,0 мкг/кг/мин. Кровь для фармакодинамической оценки забирали через 1 и 2 ч. Неблагоприятные события определяли на всем протяжении участия в исследовании, которое оканчивали посредством телефонной беседы, проводимой на сутки исследования 10-12.

Фармакодинамическая оценка включала световую трансмиссионную агрегометрию (LTA), анализ P2Y₁₂ VerifyNow®, индекс стимулируемого вазодилататорами фосфопротеина (VASP) и активацию тромбоцитов, измеряемую с использованием проточной цитометрии. Оценку LTA, VerifyNow® и активации тромбоцитов с использованием проточной цитометрии проводили в пределах периода 30 мин от забора крови. В случае проточной цитометрии образцы обрабатывали с фиксацией, а затем группировали для анализа. Для VASP индексированные образцы группировали и обрабатывали по рекомендациям производителя в пределах периода 2 ч от забора крови. Этот подход ограничивал время от фиксации индекса VASP до проточного анализа до периода менее 1 ч.

ЛТА, индуцированную 5 и 20 мкМ аденозиндифосфата (АДФ), количественно определяли *ex vivo* (т.е. в нескорректированной богатой тромбоцитами плазме). Бедную тромбоцитами плазму рассматривали как 100% агрегацию, и максимальную (пик) и конечную (через 300 с) агрегацию измеряли с использованием агрегометра PAP4 (BioData, Horsham, PA). Анализ P2Y₁₂ VerifyNow® (Accumetrics Inc, San Diego, California), в котором измеряют действие лекарственных средств на рецептор P2Y₁₂ посредством активации тромбоцитов простагландином E₁ в дополнение к АДФ, использовали по инструкциям, предоставляемым производителем. Реакционноспособность тромбоцитов выражали в виде реакционных единиц P2Y₁₂ (PRU). Активацию тромбоцитов идентифицировали с использованием проточной цитометрии, как описано ранее.

Для определения индекса VASP использовали коммерчески доступный набор (Diagnostics Stago, Inc, Parsippany NJ).

Результаты.

В табл. 21 приведены клинические характеристики пациентов.

Таблица 21

Клинические характеристики	
	n/N (%)
Все пациенты (N=12)	
Возраст	66,4 ± 5,7
Мужчин	12 (100)
Сахарный диабет	2 (16,7)
Курильщик в настоящем в пределах последних 30 суток	1 (8,3)
Гипертензия	10 (83,3)
Гиперлипидемия	12 (100,0)
Цереброваскулярное событие	0
Семейный анамнез ишемической болезни сердца	4 (3,3)
Предшествующий МИ	5 (41,7)
Предшествующая PCI	9 (75,0)
Предшествующее САВГ	5 (41,7)
Сердечная недостаточность	0
Заболевание периферических артерий	0
Лечение	
Бета-блокаторами	11 (91,7)
ACEI/ARB	8 (66,7)
Блокатором Са каналов	3 (25)
Нитрат	0
Статин	12 (100)

ACEI=ингибитор ангиотензинпревращающего фермента;

ARB=блокатор рецептора ангиотензина;

Са=кальций;

САВГ=аорто-коронарное шунтирование;

МИ=инфаркт миокарда;

PCI=чрескожная коронарная ангиопластика.

Конечную агрегацию (через 5 мин), измеряемую ЛТА интенсивно и постоянно, ингибировали при вливании кангрелора, как представлено на фиг. 12. Остаточная реакционноспособность тромбоцитов составляла <4%, и степень ингибирования при вливании кангрелора составляла >95%. Предшествующее лечение тикагрелором не изменяло ингибирующее действие кангрелора, и было очевидным согласующееся фармакодинамическое действие с каждой из вспомогательных мер функции тромбоцитов, как представлено в табл. 22 и на фиг. 13.

Таблица 22

Фармакодинамическое действие кангрелора					Сутки исследования 5		
Сутки исследования 1							
20 мкМ АДФ, ЛТА		Эталон 0,5/1,25 час	1,75 час	2,0 час		1,0 час	2,0 час
Все (n=12)	PR IPA	1,7 ± 1,7 98 ± 2	2,2 ± 1,4 97 ± 2	2,3 ± 2,2 97 ± 3	Все (n=12)	1,5 ± 1,5 98 ± 2	1,3 ± 1,6 98 ± 2
Тикагрелор через	PR	1,3 ± 2,0 98 ± 2	2 ± 1,8	1,2 ± 1,9	6 доз	1,5 ± 1,6	1,2 ± 1,5

1,25 часа (n=6)	IPA	3	97 ± 3	98 ± 3	тикагрелора (n=6)	98 ± 2	98 ± 1
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	PR IPA	2 ± 1,5 97 ± 2	2,3 ± 1,0 97 ± 2	3,5 ± 1,9 95 ± 2	7 доз тикагрелора (n=6)	1,5 ± 1,5 98 ± 2	1,5 ± 1,9 98 ± 3
5 мкМ АДФ, LTA							
Все (n=12)	PR IPA	3,6 ± 1,8 93 ± 3	3,4 ± 2,2 92 ± 5	4,1 ± 2 92 ± 3	Все (n=12)	2,1 ± 1,7 96 ± 3	2,2 ± 2,2 96 ± 4
Тикагрелор через 1,25 часа (n=6)	PR IPA	3 ± 1,4 93 ± 2	2,7 ± 1,8 93 ± 6	3,3 ± 2 93 ± 3	6 доз тикагрелора (n=6)	1,5 ± 1,6 96 ± 4	1,5 ± 1,5 97 ± 3
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	PR IPA	4,2 ± 2,1 92 ± 4	4,2 ± 2,4 92 ± 5	4,8 ± 1,9 91 ± 3	7 доз тикагрелора (n=6)	2,7 ± 1,6 96 ± 3	2,8 ± 2,7 95 ± 5
VerifyNow®							
Все (n=12)	PRU IPR	7,3 ± 9,3 97 ± 3	3,8 ± 2,6 99 ± 1	6,4 ± 7,5 98 ± 3	Все (n=12)	3,3 ± 2 99 ± 1	4,5 ± 6,4 98 ± 3
Тикагрелор через 1,25 часа (n=6)	PRU IPR	5,8 ± 7,3 98 ± 3	3,7 ± 2,8 99 ± 1	5,9 ± 9,9 98 ± 4	6 доз тикагрелора (n=6)	2,8 ± 1,9 99 ± 1	2,4 ± 1,9 99 ± 1
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	PRU IPR	8,8 ± 12 97 ± 4	3,8 ± 2,6 99 ± 1	6,9 ± 4,9 97 ± 2	7 доз тикагрелора (n=6)	3,9 ± 2,1 98 ± 1	6,5 ± 8,8 97 ± 3
Индекс VASP							
Все (n=12)	VI	18 ± 10	13 ± 9	15 ± 9	Все (n=12)	16 ± 11	17 ± 5
Тикагрелор через 1,25 часа (n=6)	VI	19 ± 8	13 ± 4	19 ± 7	6 доз тикагрелора (n=6)	19 ± 14	20 ± 3
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	VI	18 ± 13	13 ± 9	11 ± 7	7 доз тикагрелора (n=6)	12 ± 7	14 ± 6
Проточная цитометрия							
Все (n=12)	PR IPR	2,8 ± 1,2 94 ± 4	2,5 ± 1 94 ± 5	3,8 ± 4,5 89 ± 30	Все (n=12)	4,1 ± 2,7 92 ± 4	2,8 ± 1,3 95 ± 3
Тикагрелор через 1,25 часа (n=6)	PR IPR	1,5 ± 0,5 94 ± 3	3 ± 1,1 92 ± 7	5,3 ± 6,3 83 ± 28	6 доз тикагрелора (n=6)	3,5 ± 1,4 91 ± 3	2,7 ± 1,2 93 ± 3
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	PR IPR	3 ± 1,7 94 ± 5	2 ± 0,6 96 ± 2	2,3 ± 0,8 96 ± 2	7 доз тикагрелора (n=6)	4,7 ± 3,6 93 ± 5	2,8 ± 1,5 96 ± 2

IPA/R=ингибирование агрегации тромбоцитов/реакционноспособность;

LTA=конечная (5 мин) световая трансмиссионная агрегометрия;

PR=реакционноспособность тромбоцитов;

PRU=реакционные единицы P2Y₁₂;

VASP=стимулируемый вазодилататорами фосфопротеин; для проточной цитометрии представлена экспрессия Р-селектина в ответ на 1 мкМ АДФ, связывание PAC-1 (не показано) было сравнимым.

Таблица 23

Фармакодинамическое действие тикагрелора

20 мкМ АДФ, LTA		Эталон 5,25 час	2,25 час	2,5 час	2,75 час	3 час	4 час
Все (n=12)	PR IPA	4 ± 3,4 95 ± 4	12 ± 11 83 ± 14	19 ± 16 72 ± 26	10 ± 9,2 86 ± 15	7,1 ± 6,3 90 ± 9	4,6 ± 3,6 94 ± 4
Тикагрелор через 1,25 часа (n=6)	PR IPA	2,2 ± 2,7 97 ± 4	11 ± 12 84 ± 17	21 ± 17 65 ± 30	7,8 ± 7,2 87 ± 15	4,5 ± 3,4 93 ± 7	2,5 ± 1,9 96 ± 4
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	PR IPA	5,8 ± 3,1 92 ± 4	13 ± 9,3 82 ± 13	16 ± 15 78 ± 21	12 ± 11 84 ± 15	10 ± 7,6 87 ± 10	6,7 ± 3,7 91 ± 4
5 мкМ АДФ, LTA							
Все (n=12)	PR IPA	3,1 ± 2,8 94 ± 5	7 ± 5 87 ± 8	10 ± 7 79 ± 15	5,8 ± 3 86 ± 11	5,5 ± 5,2 86 ± 17	5,5 ± 3,3 88 ± 9

Тикагрелор через 1,25 часа (n=6)	PR IPA	2 ± 2,3 97 ± 4	5,3 ± 3,6 89 ± 5	11 ± 9 76 ± 18	4,8 ± 0,8 85 ± 15	3 ± 1,5 87 ± 21	3,7 ± 1 89 ± 12
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	PR IPA	4,2 ± 2 92 ± 6	7,7 ± 5,9 84 ± 10	10 ± 5,7 82 ± 13	6,7 ± 4,1 87 ± 7	8 ± 6,5 85 ± 15	7,3 ± 3,9 87 ± 5
VerifyNow®							
Все (n=12)	PRU IPR	9,5 ± 9,7 96 ± 4	28 ± 28 89 ± 11	76 ± 79 70 ± 31	44 ± 50 83 ± 21	31 ± 46 88 ± 19	10 ± 10 96 ± 4
Тикагрелор через 1,25 часа (n=6)	PRU IPR	11 ± 7 96 ± 4	28 ± 32 89 ± 14	93 ± 94 62 ± 37	44 ± 62 82 ± 27	28 ± 53 88 ± 23	14 ± 14 95 ± 5
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	PRU IPR	7,7 ± 5,3 97 ± 2	28 ± 27 90 ± 10	60 ± 64 78 ± 24	44 ± 40 84 ± 15	35 ± 42 87 ± 16	7,3 ± 4,4 97 ± 2
VASP Index							
Все (n=12)	VI	12 ± 12	35 ± 10	48 ± 49	22 ± 16	25 ± 19	17 ± 14
Тикагрелор через 1,25 часа (n=6)	VI	14 ± 15	32 ± 11	54 ± 32	22 ± 20	26 ± 20	19 ± 16
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	VI	11 ± 10	37 ± 8	41 ± 25	21 ± 13	24 ± 19	16 ± 14
Проточная цитометрия							
Все (n=12)	PR IPR	5 ± 3,6 91 ± 6	7,8 ± 3,7 84 ± 8	14 ± 8,6 67 ± 29	8,8 ± 5,6 80 ± 17	6,5 ± 4,1 86 ± 13	7,5 ± 6,2 84 ± 15
Тикагрелор через 1,25 часа (n=6)	PR IPR	4,5 ± 2 91 ± 7	8 ± 4,9 83 ± 9	19 ± 8,5 53 ± 34	8,3 ± 6,9 79 ± 22	6,2 ± 5,3 86 ± 16	9,5 ± 8,2 78 ± 20
Тикагрелор через 0,5 часа (n=6)	PR IPR	5,5 ± 3,9 91 ± 4	7,5 ± 2,4 86 ± 8	9,2 ± 5,9 81 ± 17	9,3 ± 4,7 82 ± 13	6,8 ± 2,9 87 ± 10	5,5 ± 2,4 90 ± 4

IPA/R=ингибирование агрегации/реакционноспособность тромбоцитов;

LTA=последняя (5 мин) световая трансмиссионная агрегометрия;

PR=реакционноспособность тромбоцитов;

PRU=реакционные единицы P2Y₁₂;

VASP=стимулируемый вазодилататорами фосфопротеин; для проточной цитометрии представлена экспрессия Р-селектина в ответ на 1 мкМ АДФ, связывание PAC-1 (не показано) было сравнимым.

Наблюдали умеренное увеличение реакционноспособности тромбоцитов в течение первого часа после прекращения введения кангрелора (см. фиг. 12 и 13). Возрастание значимо от эталонного момента времени (5,25 ч) не отличалось. Наблюдали, что раннее введение тикагрелора (через 0,5 ч, а не 1,25 ч) ослабляло увеличение остаточной реакционноспособности тромбоцитов и увеличивало степень ингибирования, что было очевидно. Остаточная реакционноспособность тромбоцитов, наблюдаемая через 2,5 ч при введении тикагрелора через 0,5 ч (16±15%), была сравнима с остаточной реакционноспособностью тромбоцитов, наблюдаемой через 12 ч после последней дозы тикагрелора, измеряемой на сутки исследования 5 (12±9%).

В общей комбинированной группе остаточная реакционноспособность была максимальной на уровне 19% через 0,5 ч после прекращения введения кангрелора, а затем снова снижалась до <5% в конце периода наблюдения (5,25 ч). Маловероятно, что это восстановление функции имеет клинические проявления, так как эффект является небольшим, проходящим, а на всем протяжении периода перевода поддерживается очень низкая реакционноспособность тромбоцитов. Степень реакционноспособности тромбоцитов на всем протяжении срока перевода согласовывалась с наличием ингибирования P2Y₁₂ и находилась в достаточной степени ниже порогов, известных, как ассоциированные с повышенным риском тромботических событий.

Для перевода от тикагрелора к кангрелору на сутки 5 видимых взаимодействий между лекарственными средствами не наблюдали вне зависимости от того, прекращали ли введение тикагрелора за 12 или 24 ч до начала вливания кангрелора.

Серьезных неблагоприятных событий (ишемия или кровотечение) в течение испытания не наблюдали. Другие неблагоприятные события обобщены в табл. 24.

Таблица 24

Другие неблагоприятные события. Порог частоты, выше которого сообщают о других неблагоприятных событиях: 0%

	Кангрелор + Тикагрелор 90 мг (6 доз)	Кангрелор + Тикагрелор 90 мг (7 доз)
Общее кол-во пораженных/имеющих риск участников	1/6 (16,67%)	1/6 (16,67%)
Общие нарушения		
Периферический отек		
Кол-во пораженных/имеющих риск участников	0/6 (0%)	1/6 (16,67%)
Кол-во событий	0	1
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения		
Одышка		
Кол-во пораженных/имеющих риск участников	1/6 (16,67%)	0/6 (0%)
Кол-во событий	1	0

Фармакодинамическая оценка продемонстрировала, что остаточная реакционноспособность тромбоцитов при вливании кангрелора была ограничена вне зависимости от того вводили ли тикагрелор при вливании или тикагрелор вводили до вливания. Конечная агрегация тромбоцитов в ответ на 20 мкМ

АДФ, остаточная реакционность тромбоцитов, составляла менее 5% и степень ингибирования при лечении кангрелором составляла более 95%.

При переводе с кангрелора на тикагрелор наблюдали небольшое, незначимое увеличение реакционности тромбоцитов в течение первого часа после прекращения введения кангрелора. Более раннее введение тикагрелора по-видимому ослабляет увеличение реакционности тромбоцитов.

Сравнение результатов, полученных после эквивалентного интервала, повышает возможность умеренного взаимодействия. У пациентов, которым тикагрелор вводили через 1,25 ч (что представляет собой 0,75 ч перед завершением введения кангрелора), остаточная реакционность и степень ингибирования тромбоцитов, наблюдаемые через 1,75 ч после ударной дозы (через 3,0 ч), составляли $4,5 \pm 3,4\%$ и $93 \pm 7\%$. У пациентов, которым вводили тикагрелор через 0,5 ч, результаты на 1,75 ч (через 2,25 ч) составляли $13 \pm 9,3\%$ и $82 \pm 13\%$.

В заключение, тикагрелор, вводимый до или во время вливания кангрелора, не ослаблял фармакодинамического действия кангрелора. Кроме того, фармакодинамическое действие тикагрелора сохранялось, когда тикагрелор вводили при вливании кангрелора. В соответствии с обратимым связыванием тикагрелора этот пероральный антагонист P2Y₁₂ можно вводить до, в течение или после лечения с применением кангрелора. В соответствии с его фармакокинетикой фармакодинамическое действие повышается при более раннем введении тикагрелора.

Пример 5. Групповая фармакодинамическая оценка кангрелора.

Задача.

Задачей этой оценки являлась разработка групповой фармакодинамической модели для описания зависимости эффекта концентрации между воздействием кангрелора и маркером агрегации тромбоцитов, а именно реакционных единиц P2Y₁₂ (PRU), измеряемых посредством VerifyNow®, Accumetrics, в частности, для того, чтобы определить наилучший перевод от переходной дозы к дозе при PCI и наоборот.

Данные и создание базы данных.

База данных, созданная для этой оценки, всего включала 1102 наблюдений PRU, полученных у 220 пациентов на переходной и PCI дозах. Обобщенная информация о демографических характеристиках предоставлена в табл. 25. Эти пациенты в основном были более возрастными и тяжелыми, чем волонтеры.

Таблица 25

Обобщенная информация о демографических характеристиках пациентов, включенных в исследование

Независимая переменная (единицы)	Среднее	Медиана	SD	Макс	Мин
Возраст (лет)	63	62	11	92	36
Масса (кг)	86,8	85,4	16	154	52
ВМІ (кг/м ²)	29,5	29,1	5,07	50,1	19,4
Пол	Мужской		Женский		
Количество	161		59		
Исследование	Подисследование тромбоцитов CHAMPION PCI/Platform (PCI)		Переход		
Количество	104		116		
Тип пациентов	PCI		ACS	Стент	
Количество	54		69	97	
Группа лечения	PCI/подисследование, болюсное введение 30 мкг/кг + вливание 4 мкг/кг/мин		Группа 1: 0,5 мкг/кг/мин	Группа 1: 0,75 мкг/кг/мин	Группа 2: 0,75 мкг/кг/мин
Количество	104		5	6	105

ACS означает острый коронарный синдром.

PCI означает чрескожную коронарную ангиопластику.

Имитационные оценки.

Для решения фармакодинамических задач и демонстрации того, как лучше произвести перевод с одной дозы на другую дозу (т.е. с переходной на PCI), проводили стохастическую симуляцию в NON-MEM. В качестве порога для оценки эффективности варьирующих доз кангрелора у пациентов различных типов во всем испытании выбрано значение PRU 208. Результаты оценивали графически, получая 95% доверительные интервалы и суммируя проценты пациентов, у которых ожидают достижения значения PRU 208 или менее. Для каждого сценария имитации имитировали 1000 пациентов с использованием независимых переменных, полученных из исходного распределения значений независимых переменных. Точность параметров для этих имитаций в расчет не принимали.

Получали выборку пациентов из подгруппы на переходном введении. В различное время после начала введения переходной дозы тип пациента переключали на тип PCI (для отражения сниженной чувствительности к кангрелору) и дозу увеличивали до дозы при PCI. Процент индивидуумов, достигавших желаемый результат PRU 208 или менее, заносили в таблицу. Для полноты также имитировали обратный перевод (от PCI к переходной) и результаты заносили в таблицу.

Описание фармакодинамической модели PRU.

Фармакодинамическая модель PRU представляла собой сигмовидную ингибиторную прямого действия с показателями, описывающими вариабельность между индивидуумами, включенную в параметр действия лекарственного средства ($E_{\max}$) и исходный уровень. Использовали добавочную остаточную ошибку. Модель включала медленно повышающийся исходный уровень у пациентов с переходным введением (связанный со снижением действия предшествующего дозирования клопидогрела) и медленно снижающийся исходный уровень у пациентов с PCI (вследствие тромботических стимулов стентирования/PCI, постепенно снижающихся после процедуры вместе с началом действия другого постпроцедурного лечения). Модель также включала независимую переменную для типа пациентов под действием лекарственного средства и влияния возраста и пола на исходный уровень. Ниже представлены уравнения для конечной фармакодинамической модели PRU.

$$PRU \text{ на исходном уровне} = \theta_6 * (1 - \text{пол} * \theta_{11}) * \left(\frac{\text{возраст}}{30} \right)^{\theta_{12}} * \exp(\eta_5)$$

$$\text{Действ.} = \theta_7 * (1 - \text{тип пациента} * \theta_{10}) * \exp(\eta_4)$$

$$IC_{50} = \theta_8$$

$$\gamma = \theta_9$$

$$\text{если (Исследование} = 1) \text{снижение} = \theta_{13} \text{ иначе } \theta_{14}$$

$$\text{Действие лек. ср-ва} = \frac{\text{Действ.} * C_p^{\gamma}}{IC_{50}^{\gamma} + C_p^{\gamma}}$$

$$PRU = PRU \text{ на исх. уровне} - \text{Действие лек. ср-ва} * \text{снижение} * \text{время (час)}$$

Параметры определяли с хорошей точностью за исключением влияния возраста на исходный уровень. Все другие диагностические и модельные оценки свидетельствовали, что характеристики модели являлись приемлемыми. Параметры модели предоставлены в табл. 26.

Таблица 26

Оценки параметров на основании фармакодинамической модели PRU

Параметр (Единицы)	Групповое среднее	SE (CV%)	Вариабельность между индивидуумами	SE (CV%)
Исходный уровень	215	7	23,22	15
Снижение PCI (1/h)	-3,15	13,7		
Снижение переходного (1/h)	0,838	7,3		
Влияние возраста	0,228	39,7		
Влияние пола	-0,162	25,3		
Действие лекарственного средства	148	6,2	19,21	31,7
Действие PCI на пациента	-0,624	17		
IC ₅₀	0,0717	35,4	н.р.	н.р.
Гамма	1,71	21	н.р.	н.р.
Добавочная остаточная ошибка	62,6	2,7		

н.р. - не рассчитывали.

В этом испытании идентифицировали несколько независимых переменных. Наблюдали влияние пола на исходные PRU, где у женщин наблюдали исходные PRU, на 16% более высокие, чем у мужчин. Также выявлено, что для значения исходных PRU важен возраст. Влияние возраста приведено в табл. 27.

Таблица 27

Влияние возраста на исходные PRU

Возраст (лет)	Исходные PRU	Процент для сравнения
30	215	100
40	230	107
50	242	112
60	252	117
70	261	121
80	269	125

В возрастном диапазоне от 30 до 80 лет ожидают, что исходные PRU будут больше на 25%. Существовало большее влияние типа пациента (т.е. пациента с режимом для PCI в противоположность пациенту с переходным режимом) на действие лекарственного средства, которое представлено на фиг. 14. Это влияние представляет собой на 62% сниженное действие у режима для PCI относительно переходного режима и демонстрирует, почему проценты имитируемых пациентов на режиме для PCI, достигающих порогового ответа 208, несколько ниже, чем наблюдаемые у пациентов на переходном режиме.

Результаты имитации. Оценка вероятности достижения желаемого порога PRU.

В табл. 28 предоставлена вероятность того, что пациенты на режиме для PCI и переходном режиме достигнут желаемого порогового значения PRU 208 для общего показания.

Таблица 28

Вероятность достижения желаемого результата PRU по типу пациентов - общие результаты

Исследование	Тип пациентов	Доза	Вероятность
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	0,827462
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	0,961949

Как можно видеть, несмотря на более низкую дозу, используемую для пациентов на переходном режим, вероятность достижения порога у этих пациентов выше, чем у пациентов на режиме для PCI, так как у пациентов на режиме для PCI существует более высокий немедленный тромботический стимул.

Подобным образом, вероятность поддержания PRU ниже порога после стратификации пациентов по массе в диапазоне масс в базе данных не продемонстрировала общих направлений (табл. 29), что позволяет полагать, что концентрация лекарственного средства при использовании предполагаемой дозы является достаточной для обеспечения приблизительно 80% на пороге или ниже для пациентов на режиме для PCI и более 90% на пороге или ниже для пациентов на переходном режиме.

Таблица 29

Вероятность достижения желаемого результата PRU по типу и массе пациентов

Исследование	Тип пациентов	Доза	Диапазон масс (кг)	Вероятность
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(50,80)	0,839885
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(80,90)	0,795222
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(90,100)	0,7975
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(100,120)	0,87275
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(120,160)	0,856
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(50,80)	0,95797
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(80,90)	0,98004
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(90,100)	0,952081
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(100,120)	0,957313
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(120,160)	0,9915

Выраженного тренда зависимости вероятности достижения пациентами порога от возраста не наблюдали (табл. 30).

Таблица 30

Вероятность достижения желаемого результата PRU по типу и возрасту пациентов

Исследование	Тип пациентов	Доза	Возрастной диапазон (лет)	Вероятность
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(30,50)	0,896722
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(50,60)	0,806719
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(60,70)	0,836735
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(70,80)	0,778786
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	(80,100)	0,791333
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(30,50)	0,994444
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(50,60)	0,98919
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(60,70)	0,984217
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(70,80)	0,93135
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	(80,100)	0,869444

Выраженного тренда зависимости вероятности достижения пациентами порога от пола не наблюдали (табл. 31).

Таблица 31

Вероятность достижения желаемого результата PRU по типу и полу пациентов

Исследование	Тип пациентов	Доза	Пол	вероятность
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	Мужской	0,866044
1	PCI	болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин	Женский	0,754583
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	Мужской	0,982444
2	Переходный	0,75 мкг/кг/мин	Женский	0,901222

Эти результаты поддерживают выбор более высокой дозы для пациентов на режиме для PCI, чем для пациентов на переходном режиме, и позволяют предположить, что дозу для на возраст или пол корректировать не нужно.

Результаты имитации. Перевод с переходного режима к режиму для PCI.

Результаты имитируемого перевода с переходных условий (0,75 мкг/кг/мин) к условиям PCI (4 мкг/кг/мин) с введением в/в болюсной ударной дозы для PCI (30 мкг/кг) и без него для эталонного пациента мужского пола предоставлены на фиг. 15 и 16 соответственно. Как можно видеть с использованием оценки вероятности достижения порогового ответа PRU, во всех условиях вероятность в основном ниже

для пациента на режиме для PCI, чем для пациента на переходном режиме. Подобные сценарии имитировали у эталонного пациента женского пола с введением в/в болюсной дозы и без него (фиг. 17 и 18 соответственно). Преимущество добавления болюсной дозы при переводе с переходного режима на режим для PCI в определенной степени ограничено, но вероятность поддержания значения PRU ниже 208 при рекомендованной ударной дозе выше, чем без такой в/в болюсной дозы до PCI.

Результаты имитации: Перевод с режима для PCI на переходный режим.

Результаты стохастических имитаций перевода с условий PCI (болюсное введение 30 мкг/кг с 4 мкг/кг/мин) к переходным условиям (0,75 мкг/кг/мин) предоставлены для тех же виртуальных пациентов мужского и женского пола на фиг. 19 и 20 соответственно. В этих имитациях пациентам вводили рекомендованную для PCI дозу в течение 2 ч, затем немедленно переводили на рекомендованную переходную дозу на 8 ч. Образцы PRU брали ежечасно. Однако так как имитацию этих виртуальных пациентов проводили для отражения пациента на режиме для PCI (и которому, таким образом, не вводили высокую дозу кангрелора до PCI), эффект снижения, наблюдаемый для исследования переходного режима, не наблюдали. Однако способность индивидуума отвечать на кангрелор после начала переходного дозирования изменялась.

Хотя эти чертежи позволяют предполагать существенные различия между мужчинами и женщинами, определенная вероятность достижения PRU ниже порога 208 была сходной. Таким образом, эти чертежи отражают внутреннюю изменчивость анализа PRU более чем любые отличия характерного ответа на лечение.

Результаты стохастических имитаций позволяют предполагать, что при переводе с переходных условий на условия PCI или наоборот не существует необходимости модифицировать дозу кангрелора (например, титрования дозы) по сравнению с той, которую обычно используют для этих показаний. Пациентов на режиме для PCI, которых переводят на режим для хирургической операции, можно переводить с 4 мкг кангрелора/кг/мин непосредственно на 0,75 мкг кангрелора/кг/мин. Подвергаемых хирургическому вмешательству пациентов, переводимых на PCI, можно переключать непосредственно с 0,75 на 4 мкг кангрелора/кг/мин с болюсной дозой кангрелора 30 мкг/кг или без нее.

Таким образом, имея подробно описанные варианты осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что изобретение, определенное приведенными выше абзацами, не следует ограничивать конкретными указанными подробностями в приведенном выше описании, так как возможно множество его вариантов без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого чрескожной коронарной ангиопластике (PCI), включающий:

- (1) проведение внутривенного болюсного введения 30 мкг кангрелора/кг до начала PCI;
- (2) проведение внутривенного непрерывного вливания 4 мкг/кг/мин кангрелора после проведения болюсного введения в течение (а) по меньшей мере 2 ч или (б) во время проведения PCI; и
- (3) пероральное введение ударной дозы тикагрелора в количестве 180 мг (а) при проведении непрерывного вливания кангрелора или (б) после прекращения проведения непрерывного вливания.

2. Способ по п.1, в котором пациенту до указанного болюсного введения кангрелора вводят пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов без ослабления действия кангрелора.

3. Способ по п.2, в котором пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, выбрано из группы, состоящей из клопидогрела, прасугрела и тикагрелора.

4. Способ по п.1, в котором кангрелор вводят в составе фармацевтической композиции, содержащей 200 мкг/мл кангрелора.

5. Способ по п.4, в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит 0,9% хлорид натрия для инъекций или 5% декстрозу для инъекций.

6. Способ по п.1, в котором указанное болюсное введение проводят в течение периода менее 1 мин.

7. Способ по п.1, в котором непрерывное вливание продолжают в течение всего срока проведения PCI.

8. Способ по п.1, в котором после введения ударной дозы тикагрелора дополнительно перорально вводят одну или несколько доз тикагрелора.

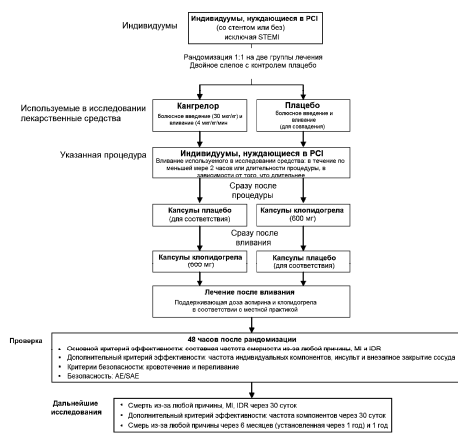
9. Способ по п.8, в котором одна или несколько последующих пероральных доз тикагрелора содержат 90 мг тикагрелора.

10. Способ по п.1, в котором проведение непрерывного вливания начинают непосредственно после проведения болюсного введения.

11. Способ по п.1, в котором дополнительно вводят аспирин перед или во время проведения непрерывного вливания.

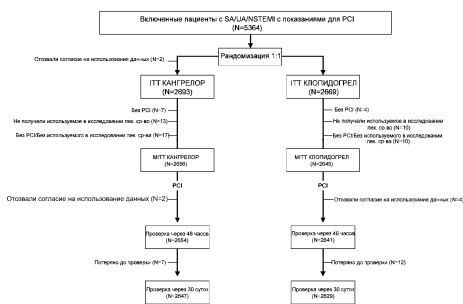
12. Способ лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергаемого чрескожной коронарной ангиопластике (PCI), включающий:

- (1) проведение внутривенного болюсного введения 30 мкг кангрелора/кг до начала PCI;
 - (2) проведение внутривенного непрерывного вливания 4 мкг/кг/мин кангрелора в течение (а) по меньшей мере 2 ч или (b) во время проведения PCI и
 - (3) пероральное введение ударной дозы тикагрелора в количестве 180 мг при проведении непрерывного вливания кангрелора.
13. Способ по п.12, в котором пациенту до указанного болюсного введения кангрелора вводят пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов без ослабления действия кангрелора.
14. Способ по п.13, в котором пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, выбрано из группы, состоящей из клопидогрела, прасугрела и тикагрелора.
15. Способ по п.12, в котором кангрелор вводят в составе фармацевтической композиции, содержащей 200 мкг кангрелора/мл.
16. Способ по п.15, в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит 0,9% хлорид натрия для инъекций или 5% декстрозу для инъекций.
17. Способ по п.12, в котором указанное болюсное введение проводят в течение периода менее 1 мин.
18. Способ по п.12, в котором непрерывное вливание продолжают в течение всего срока проведения PCI.
19. Способ по п.12, в котором после введения ударной дозы тикагрелора дополнительно вводят одну или несколько пероральных доз тикагрелора.
20. Способ по п.19, в котором одна или несколько последующих пероральных доз тикагрелора содержат 90 мг тикагрелора.
21. Способ по п.19, в котором введение одной или нескольких последующих пероральных доз осуществляют после прекращения проведения непрерывного вливания кангрелора.
22. Способ лечения, снижения частоты и/или профилактики ишемического события у пациента, подвергнутого чрескожной коронарной ангиопластике (PCI), включающий:
- (1) проведение внутривенного болюсного введения 30 мкг кангрелора/кг до начала PCI;
 - (2) проведение внутривенного непрерывного вливания 4 мкг/кг/мин кангрелора после проведения болюсного введения в течение (а) по меньшей мере 2 ч или (b) во время проведения PCI и
 - (3) пероральное введение ударной дозы тикагрелора в количестве 180 мг после прекращения проведения непрерывного вливания.
23. Способ по п.22, в котором пациенту до указанного болюсного введения кангрелора вводят пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов без ослабления действия кангрелора.
24. Способ по п.23, в котором пероральное лекарственное средство, блокирующее P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, выбрано из группы, состоящей из клопидогрела, прасугрела и тикагрелора.
25. Способ по п.22, в котором кангрелор вводят в составе фармацевтической композиции, содержащей 200 мкг кангрелора/мл.
26. Способ по п.25, в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит 0,9% хлорид натрия для инъекций или 5% декстрозу для инъекций.
27. Способ по п.22, в котором указанное болюсное введение проводят в течение периода менее 1 мин.
28. Способ по п.22, в котором непрерывное вливание продолжают в течение всего срока проведения PCI.
29. Способ по п.22, в котором после введения ударной дозы тикагрелора дополнительно вводят одну или несколько пероральных доз тикагрелора.
30. Способ по п.29, в котором одна или несколько последующих пероральных доз содержат 90 мг тикагрелора.

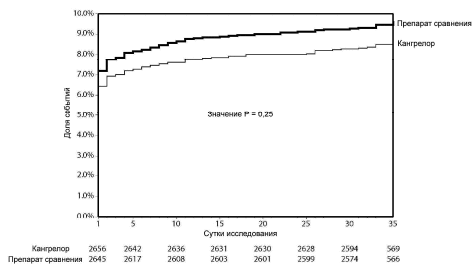


Фиг. 1

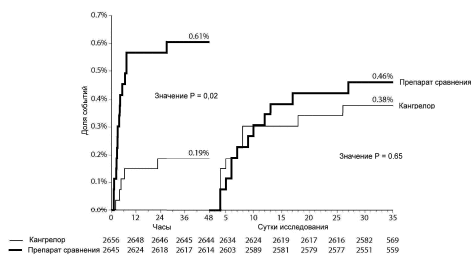
ДИАГРАММА СООТВЕТСТВИЯ PLATFORM CHAMPION



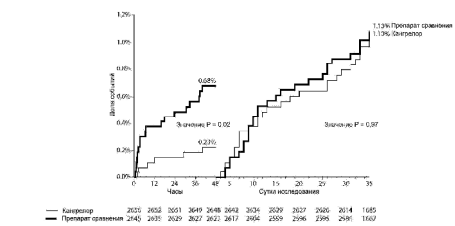
ФИГ. 2



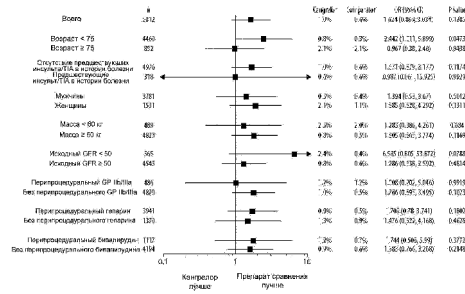
Фиг. 3А



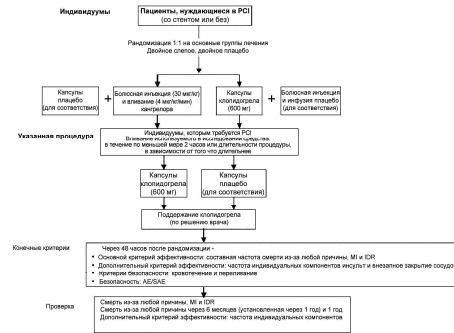
Фиг. 3В



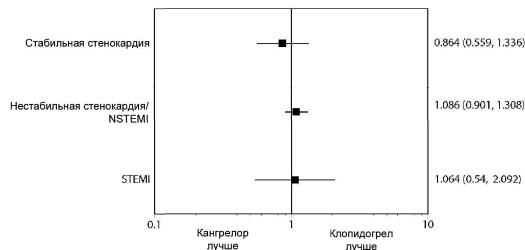
Фиг. 3С



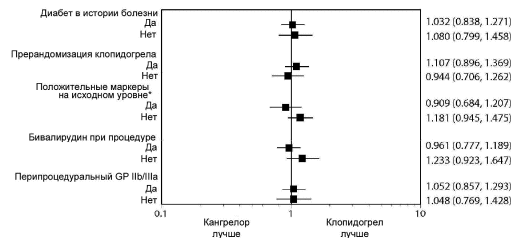
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6A

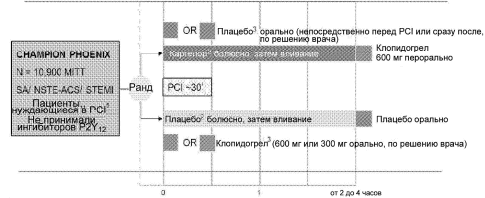


* Иерархия доступных данных: Tn I/T, CK-MB, CK

Фиг. 6B

Схема исследования CHAMPION PHOENIX

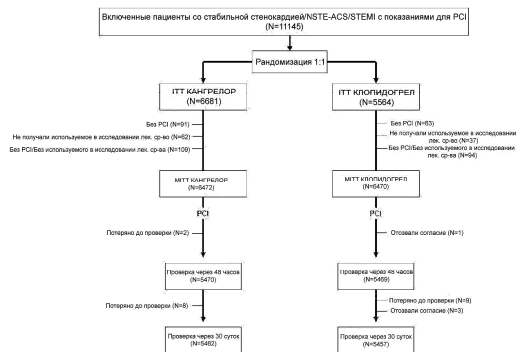
- Рандомизированное, двойное слепое, с двойным плацебо, преимущество
- Основной критерий эффективности: Смерть/MI/ПР/ST через 48 часов



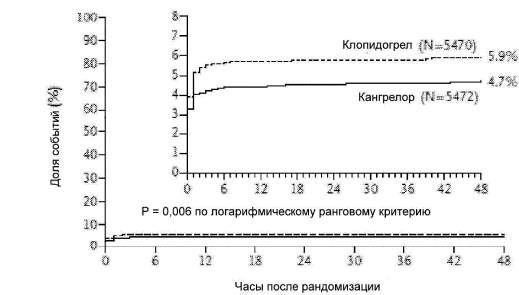
Рандомизация проводится после подтверждения целостности PCI посредством ангиографии или данных STEMI. После рандомизации на место быстрого двойного слепого способа ведения исследования в исследовании на СР-но. Пациенты, использующие в исследовании не-ср-ва (аспирин или соответствующее плацебо) продолжают 2-4 часа по решению лечащего врача. В конце вливания пациенту вводится не-ср-ва (аспирин или соответствующее плацебо) и проводится трансформация для подтверждения терапии клопидогрелом. Назначенную дозу клопидогрела (или соответствующего плацебо) вводят как указано исследователем. При рандомизации пациентов исследователи указывают на уровне дозу 600 мг или 300 мг.

ИЗР = обусловленные ишемией реваскуляризации; MI = инфаркт миокарда; MTTT = модифицированная группа коагуляций; лечение; NETE-ACS = острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; PCI = коронарные коронарные ангиопластики; SA = стабильная стенокардия; ST = тропический сегмент; STEMI = MI с подъемом ST.

Фиг. 7

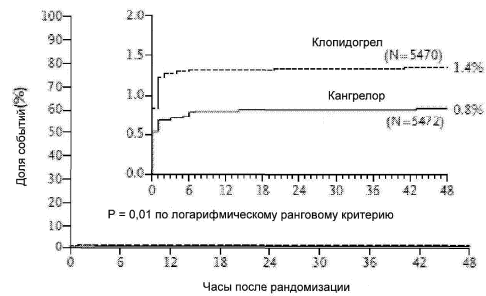


Фиг. 8



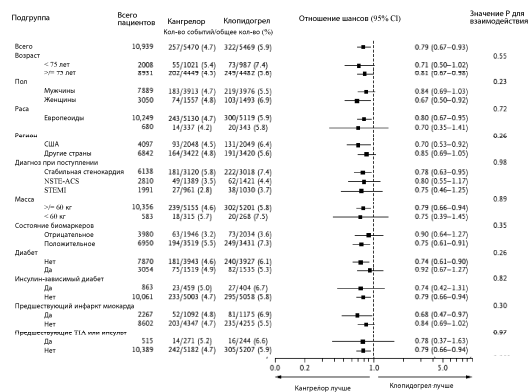
Кол-во с риском									
Кангелор	5472	5233	5229	5225	5223	5221	5220	5217	5213
Клопидогрел	5470	5162	5159	5155	5152	5151	5151	5147	5147

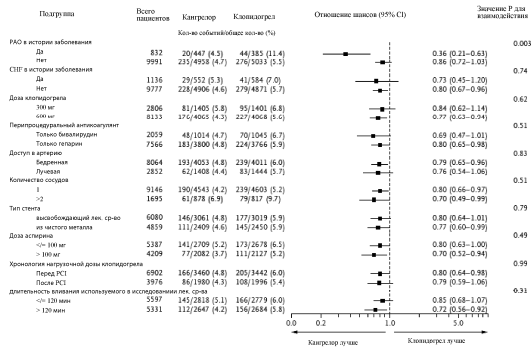
Фиг. 9А



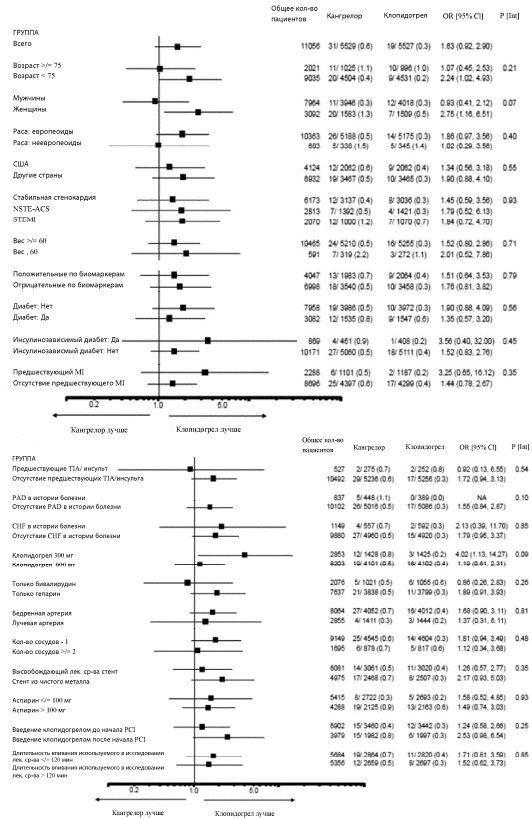
Кол-во с риском									
Кангелор	5472	5426	5421	5419	5419	5418	5417	5416	5414
Клопидогрел	5470	5392	5389	5388	5386	5385	5385	5383	5383

Фиг. 9В

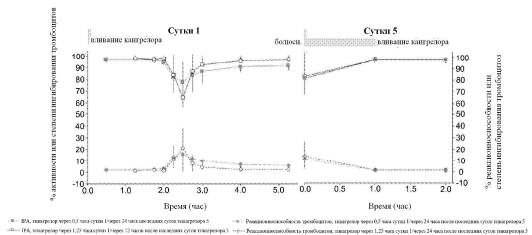




Фиг. 10



Фиг. 11

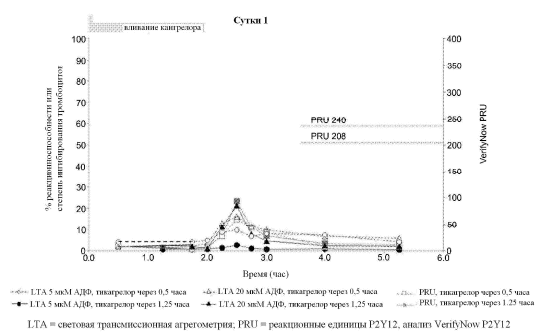


— РСА, ингибитор агрегации тромбоцитов (Сушки 1) — РСА, ингибитор агрегации тромбоцитов (Сушки 5)

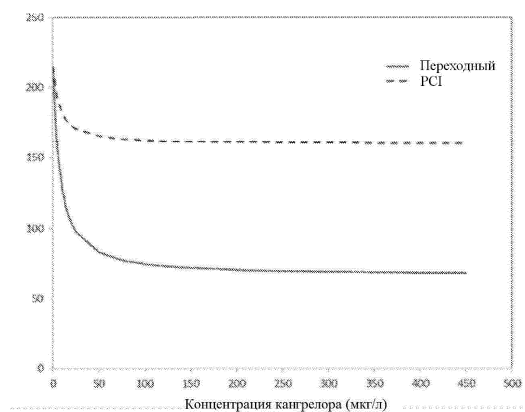
— РСА, ингибитор агрегации тромбоцитов (Сушки 1) — РСА, ингибитор агрегации тромбоцитов (Сушки 5)

РА, ингибитор агрегации тромбоцитов до 20 мМ АДФ, конечная степень.

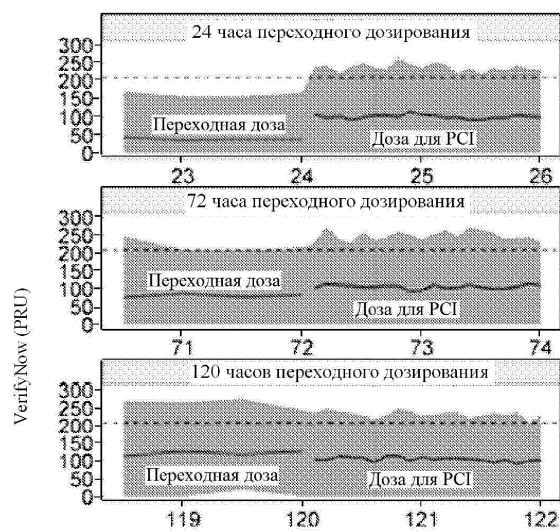
Фиг. 12



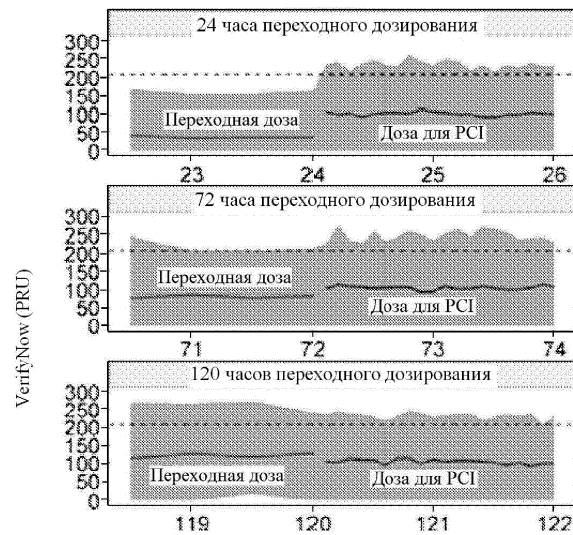
Фиг. 13



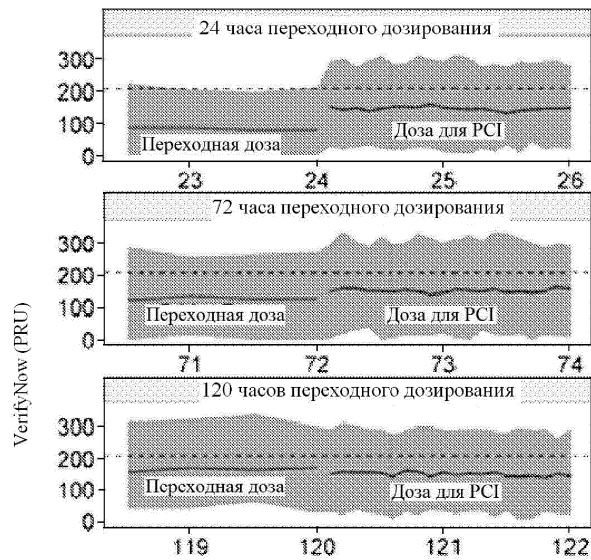
Фиг. 14



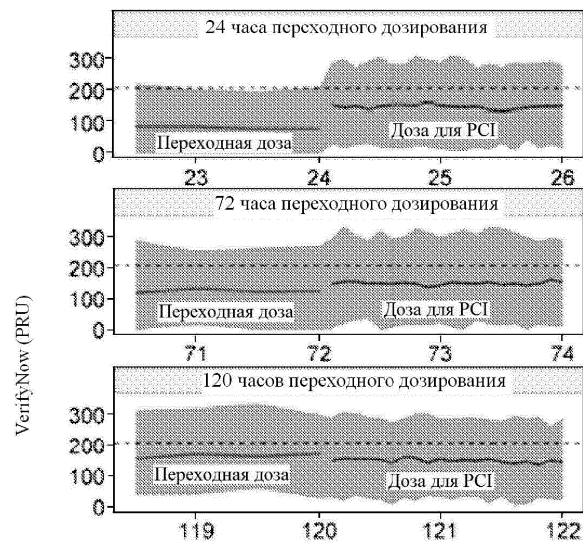
Фиг. 15



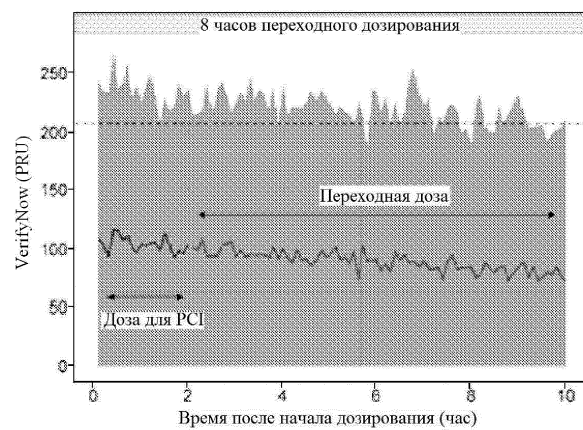
Фиг. 16



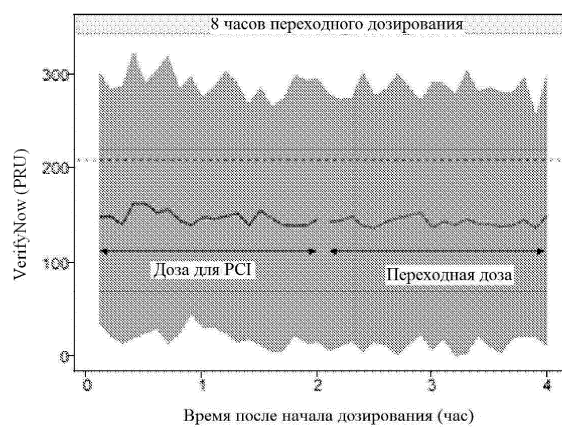
Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20

