



К вопросу о выборе блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов при раннем инвазивном подходе к лечению острого коронарного синдрома у больных, не имеющих показаний к длительному использованию антикоагулянтов

И.С. Явелов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

При раннем инвазивном подходе к лечению острого коронарного синдрома у больных, не имеющих показаний к длительному использованию антикоагулянтов, рекомендуется двойная антитромбоцитарная терапия – сочетание ацетилсалициловой кислоты с одним из блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором). При этом у больных, не имеющих чрезмерно высокого риска кровотечений, есть доказательства в пользу выбора прасугрела или тикагрелора. Какой из них предпочтителен в случаях, когда в первые часы после госпитализации планируется выполнить коронарное стентирование, остается до конца не выясненным.

Недостатки рандомизированного открытого исследования PRAGUE-18 не позволяют судить о сравнительной эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора при первичном чрескожном коронарном вмешательстве.

В более крупном рандомизированном открытом исследовании ISAR-REACT 5, включавшем 4 018 больных, были воспроизведены реальная практика повседневного применения прасугрела или тикагрелора при раннем инвазивном подходе к лечению острого коронарного синдрома, а также современные рекомендации по их оптимальному использованию. В частности, доза прасугрела для длительного применения у больных в возрасте 75 лет и старше или с массой тела ниже 60 кг была уменьшена с 10 до 5 мг 1 раз в сутки. В итоге сумма случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта за 12 мес. в группе сочетания ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором при анализе «по намерению лечить» оказалась выше, чем в группе сочетания ацетилсалициловой кислоты с прасугрелом (9,3% против 6,9%, относительный риск (ОР) 1,36 при 95% границах доверительного интервала (ДИ) 1,09–1,70; p = 0,006) при сопоставимой совокупной частоте кровотечений 3, 4 или 5-го типов по критериям Академического исследовательского консорциума (BARC).

Исследование ISAR-REACT 5 было сравнительно небольшим и имеет как сильные стороны, так и недостатки. Однако экспертное сообщество в Европе считает его результаты достаточными для изменения практических подходов к лечению острого коронарного синдрома. Так, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, обновившихся в сентябре 2020 г., прасугрел предложено рассматривать как предпочтительный по отношению к тикагрелору в случаях, когда больной направляется на чрескожное коронарное вмешательство (класс рекомендации IIa, степень доказанности B).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый коронарный синдром с подъемами сегмента ST, острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий, прасугрел, тикагрелор

Для цитирования: Явелов И.С. К вопросу о выборе блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов при раннем инвазивном подходе к лечению острого коронарного синдрома у больных, не имеющих показаний к длительному использованию антикоагулянтов. *Атеротромбоз*. 2020;(2):66-74. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-66-74.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Regarding the choice of P2Y₁₂ platelet receptor blocker in the early invasive approach to acute coronary syndrome treatment in patients without indications for long-term anticoagulant use

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

In case of early invasive approach to the treatment of acute coronary syndrome in patients without indications for long-term anticoagulants, double antithrombotic therapy is recommended - a combination of acetylsalicylic acid with one of the blockers of P2Y₁₂ platelet receptor (clopidogrel, prasugrel or ticagrelor). In this case, patients who do not have an excessively high risk of bleeding, there is evidence in favor of the choice of prasugrel or ticagrelor. Which of them is preferable in cases where in the first hours after hospitalization it is planned to perform coronary stenting is not fully clarified.

The drawbacks of the randomized open PRAGUE-18 study do not allow us to judge the comparative effectiveness and safety of prasugrel and ticagrelor in primary percutaneous coronary intervention.

цThe ISAR-REACT 5 study was relatively small and has its strengths as well as weaknesses. However, the European expert community considers the results to be sufficient to change the practical approaches to acute coronary syndrome treatment. Thus, according to the recommendations of the European Society of Cardiology for the treatment of acute coronary syndrome without stable ST segment elevations on ECG, which were updated in September 2020, prasugrel is proposed to be considered as a preferred treatment for ticagrelor in cases where the patient is directed to percutaneous coronary intervention (class IIa recommendation, degree of evidence B).

Keywords: acute coronary syndrome, acute coronary syndrome with ST segment elevations, acute coronary syndrome without ST segment elevations, percutaneous coronary intervention, coronary artery stenting, prasugrel, ticagrelor

For citation: Yavelov I.S. Regarding the choice of P2Y₁₂-platelet receptor blocker in the early invasive approach to acute coronary syndrome treatment in patients without indications for long-term anticoagulant use. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):66-74. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-66-74.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение острого коронарного синдрома (ОКС) начинают с использования сочетания трех антитромботических препаратов – антикоагулянта в достаточно высокой (лечебной) дозе, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (клопидогрела, прасугрела или тикагрелора) [1–3]. В последующем большинство больных, не нуждающихся в длительном использовании высоких доз антикоагулянтов, продолжают принимать сочетание АСК и выбранного в начале лечения блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов, которое обычно продолжается как минимум 12 мес.

В данном сообщении будут рассмотрены современные представления о выборе блокатора рецепторов P2Y₁₂-тромбоцитов при раннем инвазивном подходе к лечению ОКС в случаях, когда нет показаний к длительному использованию антикоагулянтов. Возможности последующей индивидуализации состава и длительности двойной антитромбоцитарной терапии обсуждаться не будут.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К РАННЕМУ ИНВАЗИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОКС

Наиболее эффективный способ лечения ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) – скорейшее восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) без других предварительных попыток реперфузионного лечения (т.н. первичное ЧКВ) [1]. Подобный подход предполагает срочное поголовное выполнение коронарной ангиографии (КАГ) с последующим стентированием как минимум инфаркт-связанного стеноза у большинства больных.

У больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) срочность КАГ зависит от первоначального суждения о риске неблагоприятного течения заболевания. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по лечению ОКСбпST, принятым в 2015 г., у больных с очень высоким риском неблагоприятного исхода КАГ было намерение выполнить коронарное стентирование в первые

2 ч после госпитализации, у больных с высоким риском – в первые 24 ч, с умеренно повышенным риском – в первые 72 ч после госпитализации [2]. В сентябре 2020 г. Европейское кардиологическое общество предложило планировать КАГ с намерением выполнить коронарное стентирование в первые 2 ч после госпитализации у больных с очень высоким и в первые 24 ч у больных с высоким риском неблагоприятного исхода, исключив более поздние сроки для рутинного выполнения КАГ [3]. При этом к группе очень высокого риска отнесены больные с острой сердечной недостаточностью (включая кардиогенный шок), рефрактерной/возобновляющейся болью в груди, несмотря на медикаментозное лечение, угрожающими жизни аритмиями, механическими осложнениями ИМ, депрессиями сегмента ST как минимум на 1 мм как минимум в 6 отведениях в сочетании с подъемами сегмента ST в отведениях aVR и/или V₁. К группе высокого риска – больные с установленным диагнозом «ИМ», новыми динамическими или, возможно, новыми стойкими смещениями ST/T (с симптомами или без клинических проявлений), после успешной реанимации при отсутствии подъемов сегмента ST или кардиогенного шока, с суммой баллов по шкале GRACE более 140.

СРОКИ НАЧАЛА ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАННЕМ ИНВАЗИВНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОКС

Иногда при ОКСпСТ во время КАГ показаний для коронарного стентирования не выявляется. Так бывает, в частности, при спонтанном растворении внутрисудистого тромба, возникшего из-за эрозии или разрыва гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшки или патогенезе ишемии миокарда, отличном от прогрессирующего атеротромбоза. В редких случаях при кардиогенном шоке наилучшим способом реваскуляризации миокарда может оказаться операция коронарного шунтирования

(КШ) [4, 5]. Очевидно, что предсказать подобное развитие событий до диагностической КАГ не всегда возможно. Тем не менее, поскольку вероятность отказа от коронарного стентирования при ОКСпСТ достаточно мала, современными клиническими рекомендациями допускается начало двойной антитромботической терапии до диагностической КАГ, если диагноз не вызывает сомнений и возможность срочной операции КШ не рассматривается [1].

Вероятность столкнуться с патогенетическими вариантами ОКС, не связанными с прогрессированием атеротромбоза, при ОКСбпСТ намного выше. Кроме того, у многих больных с клиническими проявлениями, похожими на ОКСбпСТ, при углубленном обследовании предварительный диагноз не подтверждается. У части больных с ОКСбпСТ после КАГ становится очевидным, что оптимальным способом реваскуляризации миокарда является операция КШ, которую могут запланировать в ближайшие несколько дней. Наконец, результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ACCOAST указывают на отсутствие пользы от добавления к АСК блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов прасугрела до диагностической КАГ, если она будет выполнена вскоре после госпитализации (медиана времени после приема прасугрела/плацебо в этом исследовании составляла чуть более 4 ч) [6]. Единственным итогом такого подхода стало увеличение риска кровотечений. С учетом других накопленных фактов (включая результаты обсуждаемого ниже исследования ISAR-REACT 5) в обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества у больных с неизвестной коронарной анатомией при планируемом раннем инвазивном лечении ОКСбпСТ рутинное добавление с АСК блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов до диагностической КАГ не рекомендуется (класс рекомендации III, степень доказанности A) [3]. При этом в исследовании ACCOAST начало применения прасугрела не приносило пользы и больным,

которым по результатам КАГ было выполнено коронарное стентирование, что ставит под сомнение его назначение вне ангиографической лаборатории, в т.ч. когда коронарная анатомия известна и в ближайшее время ожидается имплантации стента. Согласно обновленным рекомендациям Европейского кардиологического общества, добавление к АСК блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов до коронарной ангиографии может рассматриваться только у больных, не имеющих высокого риска кровотечений, для которых не планируется ранняя инвазивная стратегия лечения ОКСбпСТ (класс рекомендации IIb, степень доказанности C) [3].

ВЫБОР БЛОКАТОРА P2Y₁₂-РЕЦЕПТОРА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ РАННЕМ ИНВАЗИВНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОКС

Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PLATO, сочетание АСК с тикагрелором эффективнее сочетания АСК с клопидогрелом у больных с ОКСпСТ, у которых планируется первичное ЧКВ, а также больных с ОКСбпСТ с умеренным или высоким риском неблагоприятного исхода вне зависимости от стратегии лечения (ЧКВ, неинвазивное, несрочная операция КШ) [7]. При этом ожидается увеличение частоты кровотечений, не связанных с операцией КШ, а также некоторых других побочных эффектов (прежде всего одышки). Применение тикагрелора в исследовании PLATO можно было начать заранее, до диагностической КАГ. Кроме того, в рамках исследования PLATO продемонстрирована возможность перехода на тикагрелор у больных, получивших клопидогрел.

Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TRITON-TIMI 38, применение сочетания АСК с прасугрелом эффективнее сочетания АСК с клопидогрелом, но сопряжено с более высоким риском кровотечений [8]. При этом тикагрелор использовался только у больных с ОКСбпСТ,

подвергаемых коронарному стентированию (в основном – после диагностической КАГ, непосредственно перед или во время процедуры стентирования), и мог назначаться до КАГ только при планируемом первичном ЧКВ у больных с ОКСпСТ. В этом клиническом испытании прасугрел применялся у больных, до этого не получавших других блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов. Анализ результатов исследования TRITON-TIMI 38 показал, что у больных с инсультом в анамнезе в группе прасугрела отмечалось неприемлемо высокая частота кровотечений, и в дальнейшем инсульт, наряду с внутричерепным кровотечением в анамнезе, стал рассматриваться как противопоказание к применению прасугрела. Кроме того, из-за повышенного риска кровотечений прасугрел не приносил дополнительной пользы у больных в возрасте 75 лет и старше или с массой тела до 60 кг и в дальнейшем в подобных случаях для длительного применения стали рекомендовать уменьшенную дозу препарата – 5, а не 10 мг 1 раз в сутки [2, 3].

В соответствии с этими фактами при первичном ЧКВ у больных с ОКСпСТ экспертами Европейского кардиологического общества рекомендуется использовать прасугрел или тикагрелор, а применение клопидогрела ограничить случаями, когда эти блокаторы P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов противопоказаны или недоступны (класс рекомендаций I, степень доказанности A) [1]. При ОКСбпСТ экспертами Европейского кардиологического общества тикагрелор рекомендуется использовать вне зависимости от первоначальной стратегии ведения больных (инвазивная или консервативная) (класс рекомендаций I, степень доказанности B) [3]. Прасугрел рекомендуется у больных, не получивших перед этим блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов, которые направляются на ЧКВ, причем у больных в возрасте 75 лет и старше или с массой тела ниже 60 кг рекомендуется уменьшение поддерживающей дозы с 10 до 5 мг 1 раз в сутки (класс рекомендации I, степень доказанности B).

Клопидогрел у больных, подвергаемых ЧКВ, предлагается использовать, только если прасугрел или тикагрелор недоступны, не переносятся или противопоказаны (класс рекомендаций I, степень доказанности C).

ПРЯМОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ ПРАСУГРЕЛА И ТИКАГРЕЛОРА ПРИ РАННЕМ ИНВАЗИВНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОКС

Исследование PRAGUE-18. Прямое сопоставление эффективности и безопасности сочетания АСК с прасугрелом или тикагрелором было проведено в небольшом рандомизированном открытом многоцентровом исследовании PRAGUE-18, выполненном в Чешской Республике [9, 10]. В него были включены 1230 больных с ОКСпСТ не старше 70 лет, с массой тела не ниже 60 кг, не получившие нагрузочных доз клопидогрела и подвергнутые первичному ЧКВ (в 99% случаев) со стентированием (96% всех ЧКВ). Как правило, прасугрел или тикагрелор добавляли к АСК до процедуры. В редких случаях, когда ЧКВ не проводилось, у больных, рандомизированных в группу прасугрела, переходили на прием клопидогрела.

При наблюдении в течение 12 мес. статистически значимых различий по эффективности и безопасности между группами не было. Вместе с тем следует учитывать, что это клиническое испытание было прекращено досрочно из-за выявленной при промежуточном статистическом анализе бесперспективности продемонстрировать ожидаемые различия (первоначально планировалось включить 2500 больных). Кроме того, после выписки 34,1% больных в группе прасугрела и 44,4% больных в группе тикагрелора перешли на клопидогрел (в основном по экономическим соображениям). Соответственно, исследование PRAGUE-18 не дает достаточной информации, чтобы сопоставить эффективность и безопасность прасугрела и тикагрелора в составе двойной

антитромбоцитарной терапии при первичном ЧКВ со стентированием у больных с ОКСпСТ.

Исследование ISAR-REACT 5. В рандомизированное открытое многоцентровое (21 лечебное учреждение в Германии, 2 на севере Италии) исследование ISAR-REACT 5 было включено 4018 больных с ОКС, для которых планировалось ранее инвазивное лечение заболевания [11]. Не включались больные с продолжающимися кровотечениями, имеющие показания к приему пероральных антикоагулянтов, с МНО > 1,5, с инсультом, транзиторной ишемической атакой или внутричерепным кровотечением в анамнезе, с внутричерепным новообразованием, мальформацией или аневризмой, с повышенным риском брадикардии (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II–III степени, вызванная брадикардией потеря сознания в анамнезе), с почечной недостаточностью, требующей диализа, с умеренной или тяжелой дисфункцией печени, а также принимающие сильные ингибиторы СYP3A4, сильные индукторы СYP3A4, субстраты для СYP3A4 с узкими терапевтическими индексами.

В ходе исследования были воспроизведены реальная практика повседневного применения прасугрела или тикагрелора при раннем инвазивном подходе к лечению ОКС и современные рекомендации по их оптимальному использованию. Так, АСК догоспитально получили 35% больных, клопидогрел – только 5%. Соответственно, речь идет о начале двойной антитромбоцитарной терапии в стационаре и применении прасугрела у больных, до этого не получивших других блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов. В исследование могли включаться больные с ОКСпСТ, направляемые на первичное ЧКВ (41,1% от всех рандомизированных), и в этом случае первая доза прасугрела или тикагрелора принималась до КАГ. При ОКСбпСТ (инфаркт миокарда у 46,2%, нестабильная стенокардия – у 12,7% от всех рандомизированных) первая доза тикагрелора назначалась до диагностической КАГ

(медиана времени после рандомизации до приема первой дозы составляла 6 мин). У больных с ОКСбпST, рандомизированных в группу прасугрела, первую дозу препарата давали после диагностической КАГ в случаях, когда принималось решение выполнить коронарное стентирование (до проведения проводника через стеноз, медиана времени после рандомизации – 61 мин). Таким образом, очевидно, что в этом исследовании были изучены больные, которым диагностическая КАГ с намерением выполнить коронарное стентирование выполнялась в первые часы после госпитализации. Кроме того, поскольку рандомизация осуществлялась до диагностической КАГ, у части больных могло не оказаться показаний к коронарному стентированию. В итоге ЧКВ было выполнено у 84,1% больных (при этом в 90% случаев имплантировали стенты, выделяющее лекарство), операции КШ подверглись 2% больных.

Рандомизация осуществлялась методом конвертов, при этом для обеспечения лучшей сбалансированности групп, получавших прасугрел или тикагрелор, по различным факторам, способным повлиять на результаты лечения, была предусмотрена стратификация по типу ОКС, а также внутри каждого лечебного учреждения.

АСК при выписке получали 95% больных, ее доза в большинстве случаев не превышала 100 мг. Тикагрелор назначался в дозе 180 мг, затем по 90 мг 2 раза в сутки. Использование прасугрела начинали с дозы 60 мг, затем 10 мг 1 раз в сутки (у больных 75 лет и старше или с массой тела ниже 60 кг – 5 мг 1 раз в сутки). При выписке рандомизированные в группу тикагрелора получали его в 81,1% случаев, рандомизированные в группу прасугрела – в 80,7% случаев. В дальнейшем досрочное прекращение тикагрелора отмечено у 15,2% больных, прасугрела – у 12,5% ($p = 0,03$). Очевидно, это намного реже, чем в исследовании PRAGUE-18, и в целом может указывать на лучшую переносимость прасугрела или большую приверженность к однократному

приему препаратов. Примерно половина больных, досрочно прекративших прием прасугрела и тикагрелора, переходила на клопидогрел, а около 20% начали принимать пероральные антикоагулянты.

Первичная конечная точка, характеризующая эффективность, включала сумму случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта за 12 мес. Первичная конечная точка, характеризующая безопасность, – кровотечения 3, 4 или 5-го типов по классификации BARC. Контроль в 83% случаев осуществлялся по телефону. Конечные точки оценивались специалистами, не осведомленными о том, в какую из групп был рандомизирован данный больной.

Сумма случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта за 12 мес. в группе сочетания АСК с тикагрелором при анализе «по намерению лечить» оказалась выше, чем в группе сочетания АСК с прасугрелом (9,3% против 6,9%, относительный риск [ОР] 1,36 при 95% границах доверительного интервала [ДИ] 1,09–1,70; $p = 0,006$). При этом в группе тикагрелора отмечена тенденция к большему числу умерших, больных с развившимся инфарктом 1, 4а и 4b-типов, инфарктом миокарда со стойкими подъемами ST, а также тромбозом стента. При этом данные об исходах отсутствовали у 41 больного из группы тикагрелора и 49 больных из группы клопидогрела.

При учете суммы случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта за 12 мес. преимущество прасугрела распространялось на больных с ОКСпST, ОКСбпST (как с инфарктом миокарда, так и с нестабильной стенокардией) и касалось только подвергнутых ЧКВ (коронарному стентированию). В случаях, когда ЧКВ не проводилось или была выполнена операция КШ, заметных различий между группами не было.

Результат сопоставления групп прасугрела и тикагрелора не зависел от возраста, статуса курения, уровня креатинина и наличия кардиогенного шока. Вместе с тем преимущество

сочетания АСК с прасутгрелом перед сочетанием АСК с тикагрелором по совокупной частоте неблагоприятных исходов, риску инфаркта миокарда и тромбоза стента отмечено только у больных без сахарного диабета, в то время как при сахарном диабете эти подходы оказались сопоставимы [12]. Причина такого различия не ясна, однако следует учитывать, что анализ подгрупп имеет существенные ограничения, среди которых недостаточное для надежного анализа число больных и отсутствие уверенности в сопоставимости групп по факторам, способным оказать влияние на результат. Соответственно, выяснить, является ли выявленная тенденция реально существующей закономерностью, можно будет только в будущем в рамках специально спланированных клинических исследований.

Существенных различий по частоте кровотечений 3, 4 или 5-го типов по классификации BARC между группами тикагрелора и прасутгрела не было (подобный анализ традиционно проводится для больных, принявших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов при учете событий во время их использования и в течение недели после прекращения приема). При этом очевидно, что в отличие от рандомизированных к приему сочетания АСК с тикагрелором часть больных в группе сочетания АСК с прасутгрелом так и не начала его прием в случаях, когда при ОКСбпСТ после КАГ не оказалось показаний к коронарному стентированию.

В группе прасутгрела 1099 (27,4%) больных были в возрасте 75 лет или старше, имели массу тела ниже 60 кг и, соответственно, получали уменьшенную дозу препарата (5 мг 1 раз в сутки) [13]. В этой подгруппе не отмечено существенных различий между рандомизированными к приему прасутгрела и тикагрелора ни по эффективности, ни по безопасности. Иначе говоря, уменьшение дозы прасутгрела у данной категории больных позволило обеспечить надлежащую безопасность при сохранении антитромботической эффективности. У больных

более молодого возраста и с большей массой тела при использовании тикагрелора в дозе 10 мг 1 раз в сутки отмечена более низкая частота суммы случаев смерти, инфаркта миокарда или инсульта за 12 мес. (ОР 0,65 в пользу прасутгрела при 95% границах ДИ 0,48–0,88; $p = 0,006$) при сопоставимой частоте кровотечений.

В целом представляется, что с точки зрения медицины, основанной на доказанном, исследование ISAR-REACT 5 имеет как сильные стороны, так и недостатки. К сильным можно отнести независимость от спонсорства фармацевтических компаний (изучение поддержано грантом Центра сердечно-сосудистых исследований Германии и Немецкого центра сердца в Мюнхене), наличие рандомизации со стратификацией типа ОКС, соответствие современным подходам к раннему инвазивному лечению ОКС. С другой стороны, оно представляется недостаточно крупным для надежного сопоставления двух эффективных вмешательств, выполнено в Германии и на севере Италии, открытое, наблюдение осуществлялось в основном по телефону, итоговый результат противоречил первоначальной гипотезе о превосходстве тикагрелора. Также есть другие неожиданные и труднообъяснимые пока результаты: выраженное преимущество по эффективности при равной частоте кровотечений, итоги изучения у больных с сахарным диабетом и без него. Кроме того, следует учитывать, что в исследовании ISAR-REACT 5 подходы к назначению прасутгрела и тикагрелора не совпадали и сопоставлялась эффективность и безопасность не двух лекарственных средств, а двух стратегий к применению различных ингибиторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов.

Соответственно, при обсуждении значимости исследования ISAR-REACT 5 мнения разделились. Так, часть специалистов не сочла имеющиеся недостатки критическими и в целом признала практическую ценность его результатов [14–16], в то время как другие указывают на недостаточную убедительность полученных данных [17, 18].

Итогом дискуссии в Европе стало появление в сентябре 2020 г. в обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества указания на то, что «prasugrel следует рассматривать как предпочтительный по отношению к тикагрелору у больных с ОКСбпST, которые направляются на ЧКВ» (класс рекомендации IIa, степень доказанности B) [3].

В целом, как видится, основные итоги исследования ISAR-REACT 5 можно сформулировать таким образом:

Исследование ISAR-REACT 5 продемонстрировало превосходство prasugrela над тикагрелором при запланированной тактике раннего инвазивного лечения ОКС (когда КАГ выполняется в первые часы после госпитализации) без увеличения частоты кровотечений.

Исследование ISAR-REACT 5 имеет ограничения. Тем не менее до получения новых данных prasugrel представляется препаратом выбора при коронарном стентировании в ранние сроки ОКС.

При раннем инвазивном лечении ОКС без подъема сегмента ST преимущество prasugrela продемонстрировано при его добавлении к АСК на ангиографическом столе, после принятия решения выполнить коронарное стентирование, что свидетельствует против необходимости начала двойной антиагрегантной терапии у этой категории больных заранее, до диагностической КАГ.

инвазивном подходе к лечению ОКС в добавление к АСК у больных, не имеющих чрезмерного риска тяжелых кровотечений и других противопоказаний, следует использовать один из сильных ингибиторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов с наиболее предсказуемым индивидуальным ответом на использование стандартных доз (prasugrel или тикагрелор). При этом prasugrel может использоваться только в случаях, когда выполняется коронарное стентирование, и в данной клинической ситуации есть свидетельство, что он предпочтительнее тикагрелора.

Накопленные факты свидетельствуют, что, если коронарная ангиография будет выполнена в ближайшие часы после госпитализации, до получения ее результата от начала использования ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов стоит воздержаться. Если по итогам коронарной ангиографии будет решено выполнить чрескожное коронарное вмешательство, до начала процедуры необходимо дать нагрузочную дозу ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов, предпочтительно prasugrela или тикагрелора. Вопрос о том, при какой задержке до коронарной ангиографии у больных с ОКСбпST может быть оправданным предварительное начало двойной антитромбоцитарной терапии, остается открытым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные факты и современные клинические рекомендации указывают, что при раннем

Поступила / Received 03.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2020

Принята в печать / Accepted 17.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the

- European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting

- without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
3. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;ehaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
 4. Thiele H., Akin I., Sandri M., Fuernau G., de Waha S., Meyer-Saraei R. et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2419–2432. doi: 10.1056/NEJMoa1710261.
 5. Thiele H., Akin I., Sandri M., de Waha-Thiele S., Meyer-Saraei R., Fuernau G. et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1699–1710. doi: 10.1056/NEJMoa1808788.
 6. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., Goldstein P., Hamm C., Tanguay J.F. et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369(11):999–1010. doi: 10.1056/NEJMoa1308075.
 7. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
 8. Wiwiot S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
 9. Motovska Z., Hlinomaz O., Miklik R., Hromadka M., Varvarovsky I., Dusek J. et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016;134(21):1603–1612. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823.
 10. Motovska Z., Hlinomaz O., Kala P., Hromadka M., Knot J., Varvarovsky I. et al. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):371–381. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008.
 11. Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M., Mayer K., Bernlochner I., Wöhrle J. et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524–1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.
 12. Ndrepepa G., Kastrati A., Menichelli M., Neumann F.J., Wöhrle J., Bernlochner I. et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(19):2238–2247. doi: 10.1016/j.jcin.2020.07.032.
 13. Menichelli M., Neumann F.J., Ndrepepa G., Mayer K., Wöhrle J., Bernlochner I. et al. Age- and Weight-Adapted Dose of Prasugrel Versus Standard Dose of Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndromes: Results From a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(6):436–444. doi: 10.7326/M20-1806.
 14. Sulzgruber P., Niessner A. Prasugrel vs. ticagrelor after acute coronary syndrome: a critical appraisal of the ISAR-REACT 5 trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(5):273–274. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz077.
 15. Jneid H. Ticagrelor or Prasugrel in Acute Coronary Syndromes – The Winner Takes It All? *N Engl J Med*. 2019;381(16):1582–1584. doi: 10.1056/NEJMe1911207.
 16. Banning A.P., Crea F., Lüscher T.F. The year in cardiology: acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(7):821–832. doi: 10.1093/eurheartj/ehz942.
 17. Kubica J., Jaguszewski M. ISAR-REACT 5 – What have we learned? *Cardiol J*. 2019;26(5):427–428. doi: 10.5603/CJ.a2019.0090.
 18. Bittl J.A., Yong C.M., Sharma G. When to Believe Unexpected Results for Ticagrelor or Prasugrel. Never Rarely Sometimes Always. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(19):2248–2250. doi: 10.1016/j.jcin.2020.08.012.

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the author:

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com