

## Особенности выбора двойной антитромбоцитарной терапии у больных острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства

Голосова А. Н., Гацура С. В., Ульянова Е. А., Дворянчикова Ж. Ю.

В статье представлены современные подходы к выбору ингибитора P2Y<sub>12</sub> в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от показаний к интервенционному лечению и наличия сопутствующих заболеваний, таких как фибрилляция предсердий, сахарный диабет.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антитромбоцитарная терапия, прасугрел, тикагрелор, клопидогрел.

**Отношения и деятельность.** Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании "Сервье" (Франция).

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Голосова А. Н.\* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-2562-9839, Гацура С. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1513-5149, Ульянова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6513-7222, Дворянчикова Ж. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3816-3852.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
golosovaalla@mail.ru

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМбнST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, КШ — коронарное шунтирование, КАГ — коронароангиография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 26.03.2020

Рецензия получена 24.04.2020

Принята к публикации 05.06.2020



**Для цитирования:** Голосова А. Н., Гацура С. В., Ульянова Е. А., Дворянчикова Ж. Ю. Особенности выбора двойной антитромбоцитарной терапии у больных острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3809 doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3809

## Choice of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention

Golosova A. N., Gatsura S. V., Ulyanova E. A., Dvoryanchikova Zh. Yu.

The article presents modern approaches to choosing a P2Y<sub>12</sub> inhibitor as part of combined antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome, depending on the indications for interventional treatment and the presence of comorbidities such as atrial fibrillation and diabetes.

**Key words:** acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, dual antiplatelet therapy, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel.

**Relationships and Activities.** The paper was supported by the pharmaceutical company Servier (France).

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Golosova A. N.\* ORCID: 0000-0002-2562-9839, Gatsura S. V. ORCID: 0000-0002-1513-5149, Ulyanova E. A. ORCID: 0000-0002-6513-7222, Dvoryanchikova Zh. Yu. ORCID: 0000-0003-3816-3852.

\*Corresponding author:  
golosovaalla@mail.ru

Received: 26.03.2020 Revision Received: 24.04.2020 Accepted: 05.06.2020

**For citation:** Golosova A. N., Gatsura S. V., Ulyanova E. A., Dvoryanchikova Zh. Yu. Choice of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3809. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3809

Благодаря комплексу мер по совершенствованию экстренной и неотложной медицинской помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями ("сосудистая программа" 2008-2012гг) в Российской Федерации в последние годы достигнуты снижение

смертности от инфаркта миокарда (ИМ) с 47,1 до 39,1 и заболеваемости повторным ИМ с 24,7 до 23,1 случая на 100 тыс. населения [1]. В ходе реализации "сосудистой программы" открыты региональные сосудистые центры, выполняющие чрескожные коронар-

ные вмешательства (ЧКВ) больным с острым коронарным синдромом (ОКС) в режиме 24/7, первичные сосудистые отделения, своевременно действует служба скорой медицинской помощи, используя эффективную маршрутизацию с одновременным проведением догоспитальных лечебных мероприятий [1].

В то же время следует отметить динамику данных Мониторинга Минздрава России с 2009 по 2017гг, свидетельствующую о некотором росте заболеваемости острым инфарктом миокарда (ОИМ) со 130,6 до 135,3 случаев на 100 тыс. населения, что, по мнению экспертов, может быть связано с улучшением выявления ИМ и совершенствованием организации работы скорой медицинской помощи. Значительно увеличилось число выполненных ангиопластик и/или стентирований коронарных артерий (КА) в 2017г с 25 до 118 на 100 тыс. населения в сравнении с 2009г, при этом в том же 2017г, по данным Мониторинга Минздрава России, доля больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), получивших тромболитическую терапию и/или ЧКВ, составила 74,1% [2, 3]. Значительно меньший процент ЧКВ (<15%) зафиксирован у больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), что, вероятнее всего, потребует интенсификации работы по оказанию медицинской помощи этой группе пациентов.

Анализируя приведенные данные, можно отметить рост количества пациентов в нашей стране, нуждающихся в назначении двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) как при проведенном ЧКВ, так и после перенесенного ИМ, что соотносится с мировой практикой [4].

К числу первых рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных этой проблеме, принадлежит опубликованное в 1996г исследование ISAR, доказавшее значительное преимущество ДАТТ перед антикоагулянтной терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших ЧКВ [5]. Комбинация ацетилсалициловой кислоты (АСК) с представителем первого поколения тиенопиридинов — тиклопидином, показала явное преимущество над АСК в сочетании с антагонистом витамина К и гепарином через 30 дней в виде снижения риска ИМ на 82% и потребности в повторных вмешательствах на 78% у больных ИБС, подвергнутых ЧКВ с имплантацией стента без лекарственного покрытия. Похожий результат отмечался и в исследовании Leon MB, et al. [6], где сравнивались три схемы лечения пациентов с ИБС после имплантации стента без покрытия — только АСК, либо АСК в комбинации с варфарином или АСК с тиклопидином. Авторы данной работы отмечали значительно меньшую частоту встречаемости тромбоза стента в течение 30 дней после его имплантации при применении сочетания АСК с тиклопидином в сравнении с другими антитромботическими средствами.

Ранее в работах Gawaz M, et al. [7] и Tschöepe D, et al. [8] была продемонстрирована значительная активация тромбоцитов после проведенного ЧКВ, что способствовало возникновению окклюзии стента в ранний период у некоторых больных, у части же пациентов впоследствии развивался выраженный рестеноз. Принимая во внимание результаты большого количества проведенных к тому времени исследований, были сделаны выводы, что определяющими причинами клинического превосходства ДАТТ над интенсивной антикоагуляцией явилось уменьшение вероятностей как тромботической окклюзии стента в течение 30 дней, так и геморрагических осложнений [9-11]. Возможный механизм благоприятного воздействия тиенопиридинов объяснялся ингибированием связывания аденозиндифосфата (АДФ) со своими рецепторами на мембранах тромбоцитов с последующим предотвращением трансформации гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa в их активную форму, что ограничивало взаимодействие гликопротеиновых рецепторов с фибриногеном и препятствовало тромбозу [12, 13].

Выявление наличия значительных побочных эффектов у тиклопидина в виде миело- и гепатотоксичности на фоне медленного развития эффекта стало стимулом для синтеза новых антитромбоцитарных препаратов, действовавших быстрее и имевших лучший профиль безопасности [13].

К началу 2000-х годов на замену тиклопидину пришел клопидогрел — тиенопиридин второго поколения, имеющий аналогичный механизм действия и, после идентификации соответствующих рецепторов, отнесенный к группе препаратов — ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов. В 2001г были опубликованы результаты исследования CURE (12562 пациента), где в качестве второго антиагреганта к АСК всем пациентам с ОКСбпST, как лечившимся консервативно, так и подвергшимся ЧКВ, клопидогрел назначался с первого дня лечения [14]. В ходе терапии данной комбинацией продолжительностью до 1 года было достигнуто снижение частоты внезапной смерти, нефатального ИМ и инсульта на 20% (p<0,001) при сопоставимой переносимости. Не менее позитивные результаты демонстрировала комбинация АСК с клопидогрелом и у пациентов с ОКСпST в исследованиях COMMIT/CCS-2 [15], CLARITY-TIMI 28 [16] и CURRENT-OASIS 7 [17].

В соответствии с результатами крупных РКИ в настоящее время рекомендованы дозы клопидогрела при ОКСпST и/или проведении ЧКВ всем больным с ОКС — 600 мг перорально, а в ходе тромболитической терапии — 150-300 мг (за исключением пациентов старше 75 лет) [16, 17]. Следует отметить, что клопидогрел является предпочтительным препаратом после ЧКВ как у больных со стабильной ИБС, так и у пациентов, длительно получающих оральные

антикоагулянты из-за различных сопутствующих состояний, таких как фибрилляция предсердий, наличие механических клапанов сердца или анамнез венозных тромбозов [18]. Завершенных РКИ достаточной мощности с прасугрелом и тикагрелором у вышеуказанной категории больных на текущий момент времени нами не найдено.

В 2018г были опубликованы результаты исследования TREAT, свидетельствующие о приемлемой геморрагической безопасности применения тикагрелора у пациентов с ОКСпСТ в возрасте до 75 лет при проведении им тромболитической терапии [19].

Предметом продолжающегося обсуждения является время назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов при ОКСпСТ.

В отношении клопидогрела в Европе существует стандартная практика, основанная на данных одного РКИ и ряда наблюдательных — раннее лечение высокими дозами клопидогрела во время транспортировки в ЧКВ-центр [20-22]. Предположительно, эффективность раннего назначения препарата в более высокой дозировке связана с особенностями его фармакокинетики, т.к. максимальное подавление тромбоцитов при применении 600 мг препарата достигается через 2 ч, а при дозе 300 мг аналогичный эффект развивается лишь через 24-48 ч [23].

Значительно более мощными и быстрыми пероральными ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов на данный момент времени являются прасугрел и тикагрелор, зарегистрированные в нашей стране.

По своей фармакологической принадлежности прасугрел является тиенопиридином третьего поколения. Препарат после приема быстро гидролизует карбоксиэстеразами, а затем превращается в ходе одноступенчатого механизма в активный метаболит, сходный по химической структуре с метаболитом клопидогрела, который далее необратимо связывается с P2Y<sub>12</sub> рецепторами тромбоцитов, препятствуя их взаимодействию с АДФ и, соответственно, подавляя АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. От момента приема прасугрела до ингибирования агрегации >50% тромбоцитов проходит порядка 30 мин [24].

Таким образом, прием прасугрела по сравнению с клопидогрелом обеспечивает более быстрый эффект при снижении вероятности нечувствительности к действию данного препарата, что обуславливает в совокупности большую степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (что, в частности, было показано у пациентов, резистентных к клопидогрелу) [25].

Первое РКИ TRITON-TIMI 38, сравнивавшее клопидогрел с прасугрелом у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ, было опубликовано в 2007г [26]. В исследование включались пациенты с ОКСпСТ (n=3534), а также больные с ОКСбпСТ (n=10074) высокого и умеренного риска. Основным итогом данного исследова-

ния, продолжавшегося ~15 мес., стало статистически более значимое снижение первичной конечной точки эффективности в виде частоты наступления смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ или инсульта в группе пациентов, принимавших прасугрел до 9,9% vs 12,1% у больных, лечившихся клопидогрелом (отношение рисков (ОР) 0,81, доверительный интервал 95% (ДИ) 0,73-0,90, p<0,001). Снижение частоты событий первичной конечной точки было достигнуто преимущественно за счет меньшей частоты ИМ в группе прасугрела по сравнению с группой клопидогрела (9,7% vs 7,4%, p<0,001). Преимущества прасугрела в отношении событий первичной конечной точки отмечались как в когорте пациентов с ОКСбпСТ (ОР 0,82, 95% ДИ 0,73-0,93, p=0,002), так и среди больных с ОКСпСТ (ОР 0,79, 95% ДИ 0,65-0,97, p=0,02). В группе прасугрела отмечалась практически вдвое меньшая в сравнении с клопидогрелом частота подтвержденного и вероятного тромбоза стента (по критериям Academic Research Consortium) — 1,1% vs 2,4% (p<0,001). Следует отметить, что тип стента — без лекарственного покрытия (ОР 0,52, 95% ДИ 0,35-0,77, p<0,001) или с лекарственным покрытием, не имел при этом значения (ОР 0,43, 95% ДИ 0,28-0,66, p<0,001).

Не менее значимым выводом исследования явилось признание факта регистрации большей частоты кровотечений при применении более мощного антиагреганта прасугрела в сравнении с клопидогрелом. Это касалось больших кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием (КШ) (2,4% vs 1,8%, ОР 1,32, 95% ДИ 1,03-1,68, p=0,03), жизнеугрожающих (1,4% vs 0,9%, ОР 1,52, 95% ДИ 1,08-2,13, p=0,01), фатальных (0,4% vs 0,1%, ОР 4,19, 95% ДИ 1,58-11,11, p=0,002) и связанных с КШ (13,4% vs 3,2%, ОР 4,72, 95% ДИ 1,90-11,82, p<0,001) кровотечений. Следует отметить, что суммарная летальность от сердечно-сосудистых причин, включая смерть, связанную с внутримозговым кровоизлиянием или кровотечением, связанным с сердечно-сосудистой процедурой, или фатальное кровоизлияние, произошла у 151 пациента (2,4%), получавшего клопидогрел, и у 142 пациентов (2,2%), получавших прасугрел, т.е. не имела статистически значимой разницы (ОР 0,94, 95% ДИ 0,75-1,18, p=0,59).

Дополнительный анализ суммарной клинической пользы на основании частоты событий конечной точки эффективности (смерти от любой причины, нефатального ИМ, нефатального инсульта и частоты кровотечений по ТИМ1) продемонстрировало убедительное преимущество в пользу прасугрела — 12,2% пациентов vs клопидогрела — 13,9% пациентов в группах (ОР 0,87, 95% ДИ 0,79-0,95, P=0,004).

Исследователи провели дополнительный анализ с целью идентификации групп пациентов, наиболее уязвимых в отношении возникновения кровоте-



ний, которым применение прасугрела не приносило должного полезного клинического эффекта. В результате были выделены 3 подгруппы пациентов с высоким риском кровотечений: (1) перенесшие цереброваскулярные события (транзиторная ишемическая атака и инсульты), (2) лица в возрасте  $\geq 75$  лет и (3) имеющие массу тела  $< 60$  кг. Дополнительный анализ соотношения риск/польза от назначения прасугрела больным с ОКС, подвергшимся ЧКВ в рамках исследования TRITON-TIMI 38 с исключением 3 вышеуказанных подгрупп пациентов, составивших  $\sim 20\%$  от общего количества больных, убедительно продемонстрировал преимущество прасугрела над клопидогрелом в виде снижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и инсульт) — ОР 0,74 (95% ДИ 0,66-0,84,  $p < 0,001$ ) при сопоставимом риске развития частоты больших кровотечений (ОР 1,24, 95% ДИ 0,91-1,69,  $p = 0,17$ ).

Важным моментом для последующего практического использования явилось определение времени назначения ингибиторов  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов больным с ОКС в исследовании TRITON-TIMI 38. Для пациентов с ОКСбпСТ прасугрел в нагрузочной дозе 60 мг и далее 10 мг/сут. назначался только после проведенной коронароангиографии (КАГ), т.е. при уже известной анатомии коронарных артерий и наличии показаний к ЧКВ. Для больных с ОКСпСТ прасугрел в аналогичных дозах использовался от момента включения в исследование (до 12 ч от начала появления симптомов) при условии запланированного ЧКВ либо в течение 14 сут. после проведения тромболизиса и при запланированном отсроченном ЧКВ. Таким образом, допускалось лечение до, во время и спустя 1 ч после проведения ЧКВ. Ингибиторы рецепторов  $P2Y_{12}$  преимущественно назначались во время или сразу после ЧКВ в 74%, в 25% до и только в 1% случаев — спустя 1 ч после ЧКВ.

Спустя 6 лет после публикации результатов TRITON-TIMI 38 в 2013г были представлены данные другого РКИ — исследования ACCOAST [27]. Это исследование имело своей целью определить наиболее рациональный режим применения прасугрела при постановке диагноза ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпСТ) — предварительно (до проведения КАГ) или при наличии однозначных показаний к реваскуляризации методом ЧКВ. Причиной отсутствия преимущества предварительного назначения препарата в дозе 30 мг до КАГ (среднее время 4,3 ч) и в последующем еще 30 мг после КАГ больным при установленных показаниях к ЧКВ, стало увеличение вероятности крупных кровотечений по шкале TIMI к 7 дню наблюдения (ОР 1,90, 95% ДИ 1,19-3,02,  $P = 0,006$ ) [27]. Меньшая клиническая эффективность предварительного назначения препарата предположительно связана в т.ч. с тем, что части пациентов потребовалась иная лечебная тактика.

В частности,  $\sim 6\%$  больных после получения результатов КАГ потребовали проведения КШ, что в условиях применения ДАТТ сопряжено с высоким риском кровотечений.

Принимая во внимание результаты исследований TRITON-TIMI 38 и других, экспертное медицинское сообщество определило место и оптимальный режим назначения прасугрела в лечении больных с ОКС:

- Пациенты с ОКСбпСТ с известной коронарной анатомией (после проведения КАГ), подходящие для проведения ЧКВ и не получавшие ранее ингибиторы рецепторов  $P2Y_{12}$  (IB) [18, 28];
- Пациенты с ОКСпСТ и неотложным проведением ЧКВ в условиях отсутствия высокого риска жизнеугрожающего кровотечения и других противопоказаний (IB) [18, 28];
- Пациенты с ОКСпСТ, первично лечившиеся консервативно (выполнялась тромболитическая терапия) с последующим определением показаний к ЧКВ (IB) [18, 28];
- Прасугрел назначается в дополнение к АСК в нагрузочной дозе 60 мг, затем 10 мг/сут. (IB) [18, 28];
- Применение прасугрела противопоказано пациентам с наличием высокого риска жизнеугрожающего кровотечения: перенесшим цереброваскулярные события (транзиторная ишемическая атака и инсульты), в возрасте  $\geq 75$  лет, имеющим массу тела  $< 60$  кг. В случае применения прасугрела у больных  $\geq 75$  лет или с массой тела  $< 60$  кг при ОКСбпСТ его доза не должна превышать 5 мг [26].

Следует помнить о том, что прасугрел, как и тикагрелор, не показан пациентам с дисфункцией печени средней/тяжелой степени [29, 30].

Настоящими рекомендациями определены оптимальные сроки применения ДАТТ после перенесенного ЧКВ как по причине ОКС, так и при стабильном течении ИБС [18].

Следует помнить, что оптимальная продолжительность ДАТТ после проведения ЧКВ на фоне стабильной ИБС составляет до 6 мес. при условии отсутствия высокого риска развития кровотечений [31-33] и не зависит от типа стента [34]. Продление лечения АСК в комбинации с ингибитором  $P2Y_{12}$  рецепторов до 12-24 мес. не приносило пользы: не увеличивало выживаемость, не снижало частоту возникновения ИМ и тромбоза стента у таких больных, но значительно повышало риск серьезных кровотечений. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев у пациентов со стабильной ИБС в качестве дополнения к аспирину использовался клопидогрел. Более мощные ингибиторы  $P2Y_{12}$  прасугрел или тикагрелор в комбинации с АСК могут назначаться пациентам со стабильной ИБС только в случаях высокого риска ишемических событий (высокое количество баллов по шкале SYNTAX, предшествующий тромбоз стента, количество и локализация имплантированных стент-

тов), причем данное утверждение имеет класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C [18].

В настоящее время рекомендован инструмент оценки риска кровотечений, определяемый как показатель PRECISE-DAPT, значение которого  $\geq 25$  (Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Antiplatelet Therapy) требует сокращение ДАТТ до 3 мес. после ЧКВ на фоне стабильной ИБС, расчет данного показателя возможно провести в режиме online на интернет ресурсе [www.precisedaptscore.com](http://www.precisedaptscore.com). Возможность назначения длительной ДАТТ (до 30 мес.) также реально оценить с использованием интернет ресурса [www.daptstudy.org](http://www.daptstudy.org).

Принимая во внимание больший спектр зарегистрированных показаний у тикагрелора, относящегося к фармакологической группе триазолопиримидинов, нежели чем у тиенопиридина 3 поколения прасугрела, мы попытались найти в современной медицинской литературе сведения об их прямом сравнении у пациентов после стентирования коронарных артерий.

Вынуждены отметить незначительное количество рандомизированных прямых сравнительных исследований тикагрелора с прасугрелом в отношении клинических исходов, в частности, исследование PRAGUE-18, включавшее 1230 пациентов с ОИМпСТ, получивших первичное ЧКВ [35, 36]. Препараты ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов назначались в соответствии с действующими инструкциями, т.е. сразу после рандомизации. Пациенты получали нагрузочную дозу прасугрела (60 мг) или тикагрелора (180 мг), после чего выполнялось ЧКВ с последующим применением препаратов в дозах 10 мг и 90 мг x 2 раза/сут., соответственно, в течение 12 мес. Часть пациентов спустя 7 дней переводились лечащим врачом на прием клопидогрела, т.к. после выписки из стационара больные должны были самостоятельно приобретать прасугрел/тикагрелор. Из 634 больных, рандомизированных в группу прасугрела, 135 перешли на прием клопидогрела; из группы тикагрелора — 185 из 596 также через 7 дней начали получать клопидогрел. Вследствие этого первичная комбинированная конечная точка, определенная как комбинация смерти от всех причин, повторных инфарктов, экстренных повторных реваскуляризации той же артерии, инсультов или серьезных кровотечений, требующих трансфузионной терапии или пролонгирования госпитализации, оценивалась через 7 дней. Ее результат не продемонстрировал преимуществ кого-либо из препаратов (ОР 0,98, ДИ 95% 0,55-1,73, P=0,939). Авторы также отметили отсутствие различий с точки зрения вторичной конечной точки — комбинации сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или инсульта между группами прасугрела и тикагрелора в течение 30 дней (2,7% и 2,5%, соот-

ветственно, ОР 1,06, ДИ 95% 0,53-2,15, P=0,864). Исследователи сделали вывод о том, что подтвержденная равноэффективность обоих препаратов дает врачам больше свободы при выборе ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов для пациентов с ОИМпСТ.

В 2019г в журнале BMJ группой авторов Института сердечно-сосудистой и метаболической медицины Университета Лидса опубликованы сравнительные данные реальной клинической практики о клинической эффективности и безопасности различных пероральных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, в частности клопидогрела, тикагрелора и прасугрела у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), получивших первичное ЧКВ [37]. Анализ всех исходов был проведен у 3703 человек, из них 1648 (44,5%) получали клопидогрел, 1244 (33,6%) прасугрел и 811 (21,9%) тикагрелор в качестве ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептора. В качестве первичной конечной точки была выбрана 30-дневная и 12-месячная смертность от всех причин; вторичная конечная точка определялась как 30-дневный и 12-месячный ИМ и 30-дневное кровотечение по критериям HORIZONS-AMI. К “большим” кровотечениям, согласно данной шкале, относятся интракраниальные, внутриглазные, забрюшинные кровотечения и кровотечения из места сосудистого доступа, потребовавшие хирургического вмешательства, постпункционные гематомы диаметром  $\geq 5$  см, снижение уровня гемоглобина  $\geq 30$  г/л с явным источником кровотечения, снижение гемоглобина  $\geq 40$  г/л без явного источника кровотечения, повторная операция при кровотечении и переливание крови [38].

Исследователи отметили статистически значимое преимущество прасугрела и тикагрелора над клопидогрелом в достижении как первичной, так и вторичной конечных точек, при этом никаких существенных различий в частоте кровотечений среди трех ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов не отмечалось. Важным итогом данной работы по мнению авторов явился факт ассоциации прасугрела с более низкой скорректированной 30-дневной смертностью по сравнению с тикагрелором (ОШ 0,51 (0,29-0,91)) и скорректированной 30-дневной (ОР 0,53 (0,34-0,85)) и 12-месячной (ОР 0,55 (0,38-0,78)) смертностью, а также 12-месячным ИМ (ОШ 0,63 (0,42-0,94)) при сопоставлении с клопидогрелом. Krishnamurthy A, et al. делают вывод, что использование прасугрела и тикагрелора при ЧКВ у пациентов ИМпСТ, может привести к улучшению их клинических исходов по сравнению с клопидогрелом. При этом разница в результатах, отмеченных между прасугрелом и тикагрелором в пользу прасугрела, может влиять на выбор ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов у отдельных больных, пока не будут опубликованы дополнительные данные из РКИ.

Krishnamurthy A, et al. отмечают сходство их данных с итогами анализа Olier I, et al., включавшего >89 тыс. пациентов с ИМпСТ с первичным ЧКВ [39]. Olier I, et al. сопоставили клинические исходы вышеуказанных больных, получавших АСК с любым ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в течение 30 дней и 12 мес., используя национальную базу данных Британского сердечно-сосудистого интервенционного общества, и пришли к выводу, что прасугрел ассоциирован с более низкой 30-дневной и 1-летней смертностью, чем клопидогрел и тикагрелор. Статистически значимая разница между прасугрелом и тикагрелором в 30-дневной смертности составила 22% (ОР 1,22, 95% ДИ 1,03-1,44, P=0,020) и годичной смертности 19% (ОР 1,19, 95% ДИ 1,04-1,35, P=0,01). Olier I, et al. предлагают медицинскому сообществу учитывать результаты этого анализа у данной категории больных при планировании лечебных мероприятий до тех пор, пока не будут получены сравнительные данные в РКИ.

В сентябре 2019г на конгрессе Европейского общества кардиологов в Париже были представлены результаты РКИ ISAR-REACT 5, напрямую сравнивавшего клиническую эффективность и безопасность тикагрелора с прасугрелом у больных с ОКС, подвергнутых ЧКВ [40]. Исследование продолжалось с 2013 по 2018гг и включило 4018 пациентов с ОКС, из них 41,1% с ИМпСТ, 46,2% с ИМбпСТ и 12,7% с нестабильной стенокардией. В общей сложности 84% пациентов перенесли ЧКВ, 2% проведено КШ и 14% лечились только медикаментозно. Основная гипотеза исследования предполагала, что предварительное лечение тикагрелором будет превосходить прасугрел в виде снижения неблагоприятных ишемических событий. Протокол предполагал применение прасугрела или тикагрелора у пациентов с ОКСпСТ в момент постановки диагноза, больным с ОКСбпСТ тикагрелор назначался с момента рандомизации (предварительное лечение), прасугрел — после определения коронарной анатомии (после КАГ). Первичная конечная точка определялась как все случаи смерти, ИМ или инсульта через год от момента включения в исследование, в качестве безопасности оценивалась частота возникновения больших кровотечений — 3, 4, 5 типов по шкале BARC. Через 12 мес. наблюдения первичная конечная точка отмечена в 9,3% случаев у больных в группе тикагрелора и 6,9% для пациентов, получавших прасугрел (ОР 1,36, ДИ 95%, 1,09-1,70, P=0,006). При анализе отдельных компонентов ишемических исходов отмечались позитивные тенденции при назначении прасугрела в виде снижения частоты встречаемости всех случаев смерти (4,5% для тикагрелора и 3,7% для прасугрела) и ИМ (4,8% — тикагрелор и 3,0% — прасугрел). Частота кровоте-

ний была сопоставима в двух группах: 5,4% — в группе тикагрелора и 4,8% — в группе прасугрела (ОР 1,12, 95% ДИ 0,83-1,51, P=0,46). Авторы исследования сделали вывод, что среди пациентов как с ОКСпСТ, так и с ОКСбпСТ, подвергшихся ЧКВ, частота смерти, ИМ или инсульта были статистически значимо ниже у больных, получавших прасугрел, в сравнении с тикагрелором, при этом частота больших кровотечений была сопоставима между группами сравнения. Следует отметить, что данное исследование имело ряд ограничений: открытый дизайн исследования, рандомизация проводилась методом конвертов; назначение прасугрела у больных ОКСбпСТ проводилось после КАГ; в большинстве случаев последующее наблюдение осуществлялось путем контактов по телефону.

Yang H, et al., используя базы крупнейших медицинских ресурсов, таких как EMBASE, MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials и www.ClinicalTrials сравнивали постинтервенционные клинические исходы и кровотечения у больных с сахарным диабетом 2 типа, получавших тикагрелор или прасугрел [41]. В качестве событий у 2004 пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, анализировали данные клинических исходов: смертность, ИМ, инсульт, основные неблагоприятные сердечные события, а также кровотечения по шкалам TIMI и BARC. Авторы не обнаружили значимых различий в частоте исходов между пациентами, получавшими тикагрелор и прасугрел. Был сделан вывод, что оба ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов могут использоваться у больных с сахарным диабетом 2 типа после ЧКВ вследствие ОКС, т.к. имеют сопоставимый профиль безопасности и не различаются по неблагоприятным клиническим исходам, включая кровотечения.

На основании вышеизложенного можно констатировать, что все три пероральных ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов — клопидогрел, прасугрел и тикагрелор — имеют свою нишу применения в терапии пациентов с ОКС, при этом прасугрел и тикагрелор демонстрируют клиническое преимущество над клопидогрелом в лечении пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. На текущий момент времени прасугрел имеет как минимум сходный профиль безопасности и эффективности в сравнении с тикагрелором в постинтервенционном периоде у больных с ОКС и может быть рекомендован к широкому использованию в клинической практике. Окончательный вывод о преимуществе одного из них позволят сделать дальнейшие клинические исследования большей мощности.

**Отношения и деятельность.** Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании “Сервье” (Франция).

## Литература/References

- Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA. Progress and Problems of Practical Cardiology at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
- Samorodskaya LV, Starinskaya MA, Semyonov VYu, Kakorina EP. Nosologically and age-stratified mortality structure from cardiovascular diseases in the years 2006 and 2014. *Russ J Cardiol*. 2016;(6):7-14. (In Russ.) Самородская И.В., Старинская М.А., Семёнов В.Ю., Какорина Е.П. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(6):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-7-14.
- Federal state statistics service. <http://www.gks.ru> (July 02, 2018). (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. <http://www.gks.ru> (02 Июля 2018г).
- Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>
- Schömig A, Neumann F, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1084-9. doi:10.1056/NEJM199604253341702.
- Leon M, Baim D, Popma J, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators*. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665-71. doi:10.1056/NEJM199812033392303.
- Gawaz M, Ott I, Neumann F. Surface expression of platelet membrane glycoproteins following coronary stenting: effect on subacute stent thrombosis? *Circulation*. 1994;90 (suppl 1):I-552.
- Tschoepe D, Schultheiß H, Kolarov P, et al. Platelet membrane activation markers are predictive for increased risk of acute ischemic events after PTCA. *Circulation*. 1993;88:37-42. doi:10.1161/01.cir.88.1.37.
- Urban P, Macaya C, Rupprecht H, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998;98:2126-32. doi:10.1161/01.cir.98.20.2126.
- Yeh R, Kereiakes D, Steg P, et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2211-21. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.003.
- Bertrand M, Legrand V, Boland J, et al. Randomized Multicenter Comparison of Conventional Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy in Unplanned and Elective Coronary Stenting The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation*. 1998;98:1597-603. doi:10.1161/01.cir.98.16.1597.
- Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):222-32. doi:10.1055/s-0037-1616220.
- Quinn M, Fitzgerald D. Ticlopidine and Clopidogrel. *Circulation*. 1999;100(15):1667-72. doi:10.1161/01.cir.100.15.1667.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta S, et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-segment Elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746.
- Garton M. COMMIT/CCS-2 studies. *Lancet*. 2006;368(9536):642. doi:10.1016/S0140-6736(06)69235-0.
- Sabatine M, Cannon C, Gibson C, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89. doi:10.1056/NEJMoa050522.
- Mehta S, Tanguay J, Eikelboom J, et al. Double-dose Versus Standard-Dose Clopidogrel and High-Dose Versus Low-Dose Aspirin in Individuals Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes (CURRENT-OASIS 7): A Randomised Factorial Trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43. doi:10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Developed in Collaboration With EACTS: The Task Force for Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Berwanger O, Nicolau J, Carvalho A, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction: Rationale and Design of the Ticagrelor in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Treated With Thrombolysis (TREAT) Trial. *Am Heart J*. 2018;202:89-96.
- Koul S, Smith J, Schersten F, et al. Effect of Upstream Clopidogrel Treatment in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2989-97. doi:10.1093/eurheartj/ehr202.
- Zeymer U, Arntz H, Mark B, et al. Efficacy and Safety of a High Loading Dose of Clopidogrel Administered Prehospitally to Improve Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction: The Randomized CIPAMI Trial. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(4):305-12. doi:10.1007/s00392-011-0393-1.
- Dorler J, Edlinger M, Alber H, et al. Clopidogrel Pre-Treatment Is Associated With Reduced In-Hospital Mortality in Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-elevation Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2954-61. doi:10.1093/eurheartj/ehr360.
- Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, et al. Effect of a High Loading Dose of Clopidogrel on Platelet Function in Patients Undergoing Coronary Stent Placement. *Heart*. 2001;85(1):92-3. doi:10.1136/heart.85.1.92.
- Farid N, McIntosh M, Garofolo F, et al. Determination of the Active and Inactive Metabolites of Prasugrel in Human Plasma by Liquid chromatography/tandem Mass Spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2007;21:169-79. doi:10.1002/rcm.2813.
- Farid N, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and Disposition of the Thienopyridine Antiplatelet Drugs Ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in Humans. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(2):126-42. doi:10.1177/0091270009343005.
- Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999-1010. doi:10.1056/NEJMoa1308075.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Instructions for medical use of the drug Effient®. Registration certificate LP-000675 from 28.09.11 (reissued 05.07.2017). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Эффиент®. Регистрационное удостоверение ЛП-000675 от 28.09.11 (переоформлено 05.07.2017).
- Instructions for medical use of the drug Brilinta® (film-coated tablets, 90 mg), subject to changes 1-6. Registration certificate LP-001059 from 27.10.2011 (reissued 02.11.2016). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг), с учетом изменений 1-6. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 (переоформлено 02.11.2016).
- Schulz-Schupke S, Byrne R, Ten Berg M, et al. ISAR-SAFE: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of 6 vs. 12 Months of Clopidogrel Therapy After Drug-Eluting Stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:1252-63. doi:10.1093/eurheartj/ehu523.
- Gilard M, Barragan P, Noryani A, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777-86. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.008.
- Colombo A, Chieffo A, Frasher A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2086-97. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.008.
- Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, 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.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, 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):371-81. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.008.
- Krishnamurthy A, Keeble C, Anderson M, et al. Real-world comparison of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Open Heart*. 2019;6(1):e000951. doi:10.1136/openhrt-2018-000951.
- Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2556-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.076.
- Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, et al. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018;104(20):1683-90. doi:10.1136/heartjnl-2017-312366.
- Schüpke S, Neumann F, Menichelli M, et al. Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-1534. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
- Yang H, Tang B, Xu C, et al. Ticagrelor Versus Prasugrel for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2019 Feb;10(1):81-93. doi:10.1007/s13300-018-0537-7.