

# НОВЫЕ ДЕЗАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ЧАСТЬ 1)

А.Б. Сумароков\*

Институт кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

## Новые дезагрегантные препараты (Часть 1)

А.Б. Сумароков\*

Институт кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Дезагреганты являются обязательным компонентом современной терапии атеросклероза. Трудности лечения дезагрегантами заключаются в балансировании между необходимым терапевтическим эффектом препарата и риском избыточного действия, приводящего к кровотечениям. Возможность контролировать фармакодинамические эффекты дезагрегантов пока ещё очень ограничена. Фармакология дезагрегантов стремительно развивается. Ряд новейших дезагрегантов находится на подходе к клиническому применению – прасугрел, тикагрелор, элиногрел, ингибиторы тромбоксановых и тромбиновых рецепторов. Клиническая фармакология этих препаратов имеет различия, что требует от врача хорошего знания их особенностей во избежание развития ятрогенных осложнений.

**Ключевые слова:** дезагреганты, прасугрел, тикагрелор, элиногрел, ингибиторы тромбоксановых рецепторов, ингибиторы тромбиновых рецепторов.

**РФК 2011;7(1):82-88**

## New antiplatelet drugs (Part 1)

A.B. Sumarokov\*

Institute for Cardiology named after A.L. Mjasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Antiplatelet agents are a necessary component of modern atherosclerosis therapy. The difficulties of antiplatelet treatment lie in the balance between the necessary therapeutic effect of the drug and the risk of excessive action leading to the bleeding. Possibility to control pharmacodynamics effects of antiplatelet agents is still very limited. Pharmacology of antiplatelet drugs is growing rapidly. Some of new antiplatelet drugs are on their way to clinical application – prasugrel, ticagrelor, elinogrel, inhibitors of thromboxane and thrombin receptors. Clinical pharmacology of these drugs is different. This requires a doctor's good knowledge of their identity to avoid the development of iatrogenic complications.

**Key words:** disaggregants, prasugrel, ticagrelor, elinogrel, thromboxane receptor inhibitors, thrombin receptor inhibitors.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):82-88**

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

## Введение

Исследования последних 20 лет определили роль дезагрегантов как обязательного компонента современного лечения пациентов с проявлениями атеросклероза. Этому способствовало внедрение в практику лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) коронарной ангиопластики с имплантацией стента. Результаты исследований по прогнозу таких вмешательств дали колоссальный фактический материал наблюдений по данной проблеме. Также этому способствовали клинико-лабораторные исследования состояния агрегации при различной патологии, прежде всего при ИБС, и опыт применения ингибиторов гликопротеида IIb/IIIa при остром инфаркте миокарда. Кроме того, была обозначена роль ацетилсалициловой кислоты (АСК) при первичной и вторичной профилактике ИБС, установлено значение клопидогрела как оптимального на сегодняшний день средства достижения долговременного дезагрегантного эффекта при моно- и комбинированной (двойной дезагрегантной) терапии [1].

На фоне несомненного успеха применения дезагрегантов остался нерешенным ряд вопросов. К недо-

статкам клопидогрела можно отнести значительные меж-индивидуальные различия показателей агрегации тромбоцитов после приёма стандартной дозы (75 мг) препарата, а также относительно медленную скорость достижения эффекта (несколько дней). Для ускорения эффекта используют нагрузочные дозы.

Субоптимальное ингибирование агрегации тромбоцитов, которое часто описывается как резистентность к клопидогрелу, коррелирует с тромбообразованием. Резистентность к клопидогрелу связывают с недостаточным ингибированием агрегации из-за необходимости в конкретном случае более высокой дозы препарата в силу разных факторов метаболизма, включая пониженную активность ферментов кишечника и печени, полиморфизм цитохромов, плохое выполнение больным предписаний врача (non-compliance) либо вследствие дефектов функционирования рецепторов тромбоцитов. Таким образом, потенциальный механизм переменного ответа на клопидогрел включает неполноту абсорбции, лекарственные взаимодействия, генетический полиморфизм ферментов цитохромов CYP, рецепторов 2PY12, АДФ-рецепторов, рецепторов IIb/IIIa состояния эритроцитов. Частота резистентности варьирует и может достигать 25%.

Помимо этого, препарат имеет выраженное последствие. Так, для восстановления пула тромбоцитов с функционирующими рецепторами необходим значи-

Сведения об авторе:

**Сумароков Александр Борисович** – к.м.н., старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

тельный промежуток времени. Эта особенность удобна для проведения длительной терапии, но может быть причиной кровотечений при оказании экстренной хирургической помощи. Наконец, имеется синдром отмены двойной дезагрегантной терапии, связанный с потенциальным риском неблагоприятного исхода сердечно-сосудистого заболевания. Наряду с проблемой тромбоза при недостаточном эффекте препарата существует проблема избыточного действия препарата, что несет постоянную угрозу кровотечения [2,3].

Всё это объясняет интерес к новым дезагрегантам. Среди последних следует назвать новых представителей тиенопиридинов (prasugrel, элиногрел), циклопентилтриазолопиридины (кангрелор и тикагрелор); ингибиторы тромбоксановых рецепторов (терутробан); ингибиторы тромбиновых рецепторов (SCH530348, E5555 и другие дериваты гимбацина); антагонисты фактора Виллебранда (ARC1779, ALX-0081, AJW200).

Наиболее яркими представителями новой генерации дезагрегантов являются prasugrel (CS-747 производства Ely Lilly и Daichi Sankyo, коммерческое название Effient) и тикагрелор (AZD6140 производства AstraZeneca, коммерческое название Brilinta).

## Прасугрел

Прасугрел — представитель третьего поколения тиенопиридинов, который должен помочь справиться с двумя большими недостатками клопидогрела — нечувствительностью к нему некоторых больных (clopidogrel non-responders) и значительными колебаниями выраженности его эффекта (interindividual variability). В основе последних лежит персистирующая активация тромбоцитов, активность других участников гемостаза, которые поддерживают состояние хронического воспаления. Совокупность клинических, клеточных, генетических факторов нечувствительности к дезагрегантам оказывает отрицательное влияние на прогноз жизни больных ИБС [4-6].

Что ждет клинициста, впервые применившего этот препарат? Как новым средством не «набить синяков» себе и своим пациентам?

Прасугрел предназначен для приема внутрь, а лечение также рекомендуют начинать с нагрузочной дозы. Так же, как клопидогрел, prasugrel является необратимым антагонистом аденозиновых рецепторов 2P<sub>Y</sub>12 тромбоцитов. Блокада аденозиновых рецепторов позволяет предотвратить начальную активацию тромбоцитов с последующей их агрегацией. Эти процессы являются ключевыми механизмами начальных этапов атеротромбоза.

Прасугрел является пролекарством. Двухэтапная биотрансформация препарата начинается в кишечнике с гидролиза под влиянием эстераз кишечника и превращения в тиолактон (R95913), который затем в

печени трансформируется в активный метаболит (R138727) [7]. Образовавшийся метаболит R138727 после поступления в системный кровоток ковалентно связывается с активным центром рецептора 2P<sub>Y</sub>12 на тромбоцитах через дисульфидные мостики (G-белки), осуществляя его блокаду.

Цитохром CYP 3A является основной точкой образования активного метаболита prasugrela. Участие цитохромов CYP 2B6, CYP 2C9, CYP2C19, CYP 2D6 выражено в меньшей степени, однако если основной путь заблокирован, другие цитохромы способны обеспечить присутствие в плазме необходимого уровня активного метаболита prasugrela [8]. По мнению авторов, это говорит против наличия выраженных лекарственных взаимодействий prasugrela с препаратами, имеющими аналогичные точки прохождения метаболизма, что подтверждается данными [9], не обнаружившими влияния аторвастатина на дезагрегантную активность prasugrela. Наиболее частые генетические варианты полиморфизма CYP 2B6, CYP 2C9, CYP2C19, CYP 3A5, CYP1A2 не вызывали изменений фармакокинетических параметров prasugrela [10,11].

При приеме 10 мг prasugrela максимальная концентрация в плазме (68,6 нг/мл) достигается уже через 0,5-2,2 ч [12,13], а равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение трех дней. Активный метаболит prasugrela имеет период полувыведения 3,7 ч, 70% его выделялись с мочой, 25% — с калом [14].

Показано, что prasugrel имеет более быстрый и более мощный ингибирующий эффект, чем стандартные дозы клопидогрела с меньшим числом не отвечающих на терапию больных [10,15-18]. Уже через 15-30 мин после назначения нагрузочной дозы prasugrela 60 мг внутрь можно наблюдать ингибирование агрегации тромбоцитов; максимум действия наблюдается через 2-4 ч, при этом отмечается ингибирование до 70% пула тромбоцитов. Во время поддерживающей терапии в дозе 10 мг в день равновесный пул ингибированных тромбоцитов составляет 50% от всего пула. После отмены препарата возвращение к исходному уровню наступает через 7-10 дней. Ингибирование тромбоцитов носит дозо-зависимый характер: подавить до 65-70% тромбоцитов удастся при применении доз prasugrela свыше 20-30 мг.

## Доказательная база prasugrela

Наиболее значимыми рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) препарата prasugrel являются исследования TRITON TIMI-38 [19], JUMBO-TIMI 26 [20], PRINCIPLE TIMI-44 [21].

В многоцентровом двойном слепом РКИ JUMBO-TIMI 26 изучалась переносимость нагрузочной (40-60 мг) и поддерживающей дозы prasugrela (7,5-15 мг) в

сравнении с нагрузочной и поддерживающей дозой клопидогрела (300/75 мг) во время 30-дневного курса у 904 больных ИБС, подготовленных для проведения экстренной или плановой ангиопластики [20]. На приёме прасугрела было отмечено некоторое (недостовверное) снижение частоты первичных конечных точек исследования. Переносимость препарата была признана удовлетворительной. Частота кровотечений, не связанных с проведением операции АКШ, на прасугреле не отличалась от показателей на клопидогреле (1,7% против 1,2%;  $p=0,59$ ) [20]. Частота больших кровотечений на фоне прасугрела достигала 2,4% против 1,8% на фоне клопидогрела ( $p=0,03$ ). Отмечена достоверная разница в частоте жизненно опасных (1,4% против 0,9%,  $p=0,01$ ) и фатальных кровотечений (0,4% против 0,1%;  $p=0,002$ ), чего не отмечено по нефатальным кровотечениям (1,1% против 0,9%;  $p>0,01$ ) [20].

На отдельной когорте больных из данного исследования показана значительная степень ингибирования функций тромбоцитов [22]. В силу ограниченных размеров исследования (4 группы примерно по 200-250 человек) исследование не могло обеспечить статистически значимые результаты в отношении течения заболевания и явилось подготовительным этапом для исследования TRITON-TIMI 38, в котором помимо вопросов переносимости и безопасности ставились развернутые клинические задачи (влияние на частоту осложнений в различных группах больных).

### Рандомизированное клиническое исследование TRITON-TIMI 38

В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ TRITON-TIMI 38 (Therapeutics Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction) было включено 13 608 больных острым коронарным синдромом (ОКС), которым было проведено лечение с применением метода коронарной ангиопластики и имплантации стента. Проводилось сравнение влияния прасугрела и клопидогрела на течение и исходы заболевания, лабораторные показатели состояния клеточного гемостаза. Пациенты включались в исследование после получения результатов коронарной ангиографии, определявшей кандидатов для проведения коронарной ангиопластики. Большинству больных (94%) был имплантирован хотя бы один стент, в том числе в 47% — с лекарственным покрытием. Дезагрегант назначали сразу после проведения ангиопластики в нагрузочных дозах 60 мг прасугрела или 300 мг клопидогрела с поддерживающей дозой, соответственно, 10 и 75 мг. Кроме того, больные получали АСК (75-162 мг/сут). Следует учесть, что в исследовании TRITON-TIMI 38 наблюдались пациенты с острым инфарктом миокарда, которым проводилась

тромболитическая терапия, применялись другие средства, влияющие на состояние гемостаза. Через 1 год после окончания исследования больные продолжали получать антиагреганты и находились под наблюдением.

Для оценки дезагрегантного эффекта прасугрела в исследовании TRITON-TIMI 38 Michelson и соавт. [23] применяли методы VASP фосфорилирования, флуцитометрию и световую трансмиссионную агрегатометрию. В качестве индуктора использовали АДФ 5,0 и 20,0 мкг/мл. Данное исследование было проведено среди 125 больных на пробах крови, отобранных в 13 центрах, выполнявших исследование. В двух подгруппах больных сравнивали влияние на агрегационную активность тромбоцитов до приема нагрузочной дозы дезагреганта, через 1-2 ч после и через 30 дней. Несмотря на некоторое преобладание в группе больных с сахарным диабетом, леченных прасугрелом (38%), по сравнению с клопидогрелом (26%) исходные показатели реактивности по данным VASP фосфорилирования у обеих групп больных не различались. Через 1-2 ч после приёма нагрузочной дозы дезагреганта тромбоцитарный индекс реактивности VASP был достоверно ниже на прасугреле у достоверно большего числа больных ( $p<0,001$ ), чем после приёма нагрузочной дозы клопидогрела. Через 30 дней эффект прасугрела преобладал ещё в большей степени, индекс реактивности был достоверно ниже ( $p<0,001$ ). Обращает внимание, что слабый ответ на тиенопиридины через 1-2 ч после приёма (снижение агрегации менее чем на 10%) чаще встречался на клопидогреле.

При анализе данных по всей группе больных частота комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) на фоне приёма прасугрела была ниже почти на 2% (9,3 против 11,2%,  $p=0,002$ ; снижение риска — на 18%). У больных, получавших терапию прасугрелом, суммарная частота конечных точек составила 9,9% против 12,1% на фоне клопидогрела ( $p<0,0001$ ). Наиболее четко эффект прослеживался в отношении случаев нефатального инфаркта миокарда, риск которого снизился на 24,3% на фоне прасугрела. При этом различий по сердечно-сосудистой смертности не было (соответственно, 2% и 2,2%;  $p=0,31$ ) [24].

Основным достижением исследования TRITON-TIMI 38 является уменьшение случаев нефатального инфаркта миокарда (7,3% против 9,5%; отношение рисков 0,76;  $p<0,001$ ) и снижение частоты тромбоза стента (1,1% против 2,4%; отношение рисков 0,48;  $p<0,001$ ). Риск тромбоза стента снижался в первые три дня на 51%, а в последующий период — на 55% [24]. Риск тромбоза стента на фоне терапии прасугрелом не зависел от типа стента (покрытый или нет). Кроме того, прасугрел показал свою эффективность у больных

диабетом, у которых эффективность клопидогрела снижена.

Наиболее частые генетические варианты полиморфизма CYP 2B6, CYP 2C9, CYP2C19, CYP 3A5, CYP1A2 не ассоциировались с неблагоприятными исходами болезни в исследовании TRITON-TIMI 38 [25]. У больных, получавших клопидогрел, среди носителей измененного цитохрома наблюдалось снижение на 32,4% показателя площадь под кривой ( $p=0,00006$ ), снижение на 9% ( $p=0,00054$ ) и на увеличение в 1,53 раза риска различных ишемических событий. В то же время, на фоне прасугрела аналогичные показатели снизились незначительно: площадь под кривой уменьшилась на 6,1% ( $p=0,061$ ,  $p<0,0001$  против клопидогрела), снижение ингибирования тромбоцитов на 1,3% ( $p=0,63$ ) и, самое главное, уменьшение (недостовверное) риска различных ишемических событий. Твердого влияния генотипа на фармакокинетические, фармакодинамические и клинические показатели прасугрела не было обнаружено, но носители пониженной функции цитохрома CYP 2B6 и CYP1A2 имели незначительную тенденцию учащения сердечно-сосудистых осложнений, а в случае CYP 2B6 — меньше кровотечений.

### Безопасность прасугрела (TRITON-TIMI 38)

Более активное вмешательство в систему гемостаза с целью предотвращения тромбоза не может не отразиться на частоте кровотечений.

В исследовании TRITON-TIMI 38 среди больных, получавших прасугрел, у 146 (2,4%) был отмечен эпизод большого кровотечения (TIMI), не связанного с проведением байпаса; на клопидогреле частота кровотечений составила 1,8% (111 больных). Частота жизненно опасных кровотечений на прасугреле была выше 1,4% против 0,9% в группе клопидогрела. Фатальные кровотечения значительно чаще отмечены на прасугреле (0,4%), чем на клопидогреле (0,1%). Внутрикраниальные кровотечения отмечались с одинаковой частотой. При анализе в расчет не принимаются кровотечения, связанные с операцией экстренного аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Частота малых и больших кровотечений во время АКШ на фоне прасугрела была почти втрое выше, чем на клопидогреле (14,1% против 4,5%, соответственно). Не было отмечено различий в частоте кровотечений среди больных с имплантированным стентом и среди тех, у кого ограничились только пластикой артерий [26]. Кровоточивость после приёма прасугрела чаще являлась причиной отказа от его приема (2,5% против 1,4% на клопидогреле).

В трех подгруппах больных — у перенесших инсульт или преходящую ишемическую атаку, среди больных старше 75 лет, больных весом менее 60 кг — отмечалась

повышенная частота кровотечений [26]. Эти характеристики больных следует считать факторами риска кровотечений при лечении дезагрегантами. Больные, перенесшие инсульт, имеют риск интракраниального кровотечения. У больных старше 75 лет, с малой массой тела (менее 75 кг) имеется повышенный риск развития кровотечения, и у таких больных не выявляется преимуществ терапии прасугрелом перед клопидогрелом. Пожилой возраст и малая масса тела отнесены к противопоказаниям к терапии прасугрелом.

Необходимо отметить, что так называемые малые кровотечения, при которых потеря гемоглобина составляет менее 3 г/л, также могут представлять проблему для больных. Длительный приём дезагрегантов может сопровождаться диapedезными кишечными кровотечениями и привести со временем к развитию железодефицитных состояний. Сведения об исследовании уровня сывороточного железа при длительных испытаниях дезагрегантов не были найдены.

Итоговый анализ результатов исследования TRITON-TIMI 38 показывает, что за три спасенные жизни, предотвращенные смерти от сердечно-сосудистого заболевания было заплачено двумя фатальными кровотечениями [22].

Не исключено, что при широком использовании прасугрела вне стационара частота кровотечений будет ещё выше из-за возможной неосведомленности больных. В настоящее время вновь обсуждается вопрос о продолжении исследования безопасной дозы препарата в рамках нового многоцентрового исследования с применением более низких доз прасугрела.

Настороженность вызывают результаты исследования в связи с выявленным увеличением числа онкологических заболеваний. Частота впервые выявленных опухолей в ходе годовичного наблюдения в группе прасугрела оказалась на 30% выше по сравнению с группой, получавшей клопидогрел. Было зафиксировано увеличение впервые выявленных онкозаболеваний (прямая кишка, легкие, рак груди). 5 наблюдений было установлено в группе прасугрела против 2 в контроле (1,6% против 1,2%; относительный риск 1,29; доверительный интервал 0,96-1,72). Новые случаи заболевания чаще отмечались среди женщин. Является ли это увеличение значимым и действительно ли оно отражает рост онкопатологии, изучается в настоящее время. Возможными механизмами, объясняющими этот факт, могут быть прямое канцерогенное действие на клетки, непрямо модулирование роста опухоли, повышение метастазирования из-за нестабильности агрегатов тромбоцитов и опухолевых клеток, снижения фагоцитарной активности тромбоцитов. Выявленные опухоли характеризуются повышенной склонностью к метастазированию. Возможно, этот факт обусловлен подавлением тромбоцитов, что снижает их способность

фиксировать опухолевые клетки. В итоге ослабевает контроль локальной солидной опухоли и облегчается ее метастазирование [27]. Прямое канцерогенное действие препарата менее вероятно, поскольку токсикологические исследования не обнаружили признаков его канцерогенности. Высказано предположение, что рост опухолей может быть связан с повышением уровня эритроцитов, являющихся ростовыми факторами [28].

Клопидогрел, как показали данные исследований CAPRIE и CHARISMA, не приводил к увеличению частоты онкозаболеваний [29,30].

## Другие исследования

В исследовании PRINCIPLE TIMI 44 [29] было проведено сравнение ингибирующей агрегацию тромбоцитов эффекта двух дезагрегантов – клопидогрела и прасугрела – у больных хронической ИБС, которые подверглись плановой ангиопластике (n=201). Агрегацию оценивали по данным световой трансмиссионной агрегатометрии с АДФ индуктором 5,0 и 20,0 мкг/мл и методом Verify Now. Индексу активности тромбоцитов через 6 ч после приёма нагрузочной дозы прасугрела 60 мг был вдвое выше, чем после 600 мг клопидогрела (74,8±13,0% против 31,8±21,1%; Δ43,2%; CI 38,0-48,4; p<0,0001). Поддерживающие дозы составили для прасугрела 10 мг/сут, а клопидогрел назначался по 150 мг/сут. На поддерживающей дозе на 14-й день после вмешательства производился перекрест в приёме лекарств. При режиме поддерживающих доз индекс активности тромбоцитов после приёма прасугрела был равен 61,3±17,8% против 46,1±21,3 %; Δ14,9%; CI 10,6-19,3; p<0,0001. У 18,6% (19/102) на прасугреле и у 14,1% (14/99) отмечены какие-либо признаки кровоточивости. Авторы пришли к выводу, что прасугрел показал себя как более мощный, быстрый и более предсказуемый препарат (более низкая частота резистентности в отличие от клопидогрела).

В исследовании ACAPULCO [28] было выполнено сравнение лабораторного эффекта прасугрела в дозе 10 мг и клопидогрела в дозе 150 мг после нагрузочной дозы 900 мг среди больных с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST). В исследование включали больных через 16-28 ч после приёма нагрузочной дозы дезагреганта. Изучаемые препараты назначались на 10-14 дней. Агрегацию тромбоцитов оценивали методом световой трансмиссионной агрегатометрии с индуктором 5,0 и 20,0 мкг/мл АДФ, а также методом измерения процента ингибирования на приборе VerifyNow и методом оценки VASP фосфорилирования. На фоне приёма прасугрела была отмечена более высокая степень агрегации тромбоцитов, о чём свидетельствовало снижение значения максимальной

агрегации тромбоцитов в ответ на дозу индуктора 20,0 мкг/мл АДФ и % ингибирования. Частота недостаточного подавления агрегации на фоне прасугрела (лабораторная резистентность к дезагреганту) составляла менее 6%, в то время как на фоне клопидогрела такая частота была выше по разным критериям в 2-10 раз как после нагрузочной дозы, так и на фоне поддерживающей дозировки дезагреганта.

## Синдром отмены дезагрегантов

Синдром отмены дезагрегантов, описанный в отношении резкого прерывания терапии клопидогрелом, может вызвать обострение течения ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда [25], тромбоза стента [31-33], внезапной смерти больного [34]. Логично ожидать обсуждения данной проблемы и в отношении прасугрела. В литературе имеется клиническое описание случая перерыва приема препарата во время проведения клинических испытаний прасугрела, выявленного по лабораторным данным [35]. Самостоятельная отмена дезагрегантов больным легко определяется по данным лабораторной оценки состояния первичного гемостаза. Авторы наблюдали больного, участника исследования JUMBO, у которого по лабораторным показателям было заподозрено прекращение приёма препарата, что подтвердилось при дальнейшем расспросе: пациент отменил приём прасугрела из-за кровоточивости при бритье. Агрегационные тесты выявили двукратную рикошетную активацию тромбоцитов при исследовании АДФ- и коллаген-индуцируемой активации тромбоцитов, PECAM-1, gp-1b, GPIIb/IIIa активности, P-селектина, PAR-1 тромбинового рецептора, экспрессии тромбопластина. Авторы подчеркивают настоятельную необходимость разъяснительной работы с пациентами, принуждения к выполнению правильного лечения, которое может улучшить исходы терапии в клинических испытаниях и спасти жизни пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию. Синдром отмены дезагрегантов особенно актуален для экстренной хирургии, где отмена дезагрегантов, по видимому, ответственна за часть летальных случаев у больных, ожидающих оперативную помощь, или в послеоперационном периоде.

В то же время, существует точка зрения, основанная на клинико-лабораторных данных, отрицающая рикошетный феномен при прерывании дезагрегантной терапии клопидогрелом [36].

## Применение прасугрела при отдельных состояниях

Исследования новых дезагрегантов при остром инфаркте миокарда привлекают особое внимание. В условиях острой патологии такие ожидаемые качества препарата, как быстрота достижения эффекта и мень-

шая частота резистентности к дезагреганту, особенно ценны. Однако возрастает и опасность кровотечений. Действие прасугрела у больных острым инфарктом миокарда изучалось в исследованиях TRITON TIMI-38 [19,24,26], PRINCIPLE TIMI-44 [26], ACAPULCO [28]. Применение прасугрела позволило достоверно снизить частоту повторного инфаркта миокарда, тромбоза стента, экстренных АКШ операций в бассейне артерии, вызвавшей инфаркт как в начальные три дня болезни, так и в последующем периоде. С целью уменьшения частоты кровотечений у ряда больных из группы риска (пожилые, с малой массой тела, и т.д.) проводилось снижение поддерживающей дозы.

В исследование TRITON-TIMI 38 включались больные ОКС, прошедшие реваскуляризацию, что накладывает определенный отпечаток на течение заболевания, как положительное в виде улучшения прогноза, так и приводящее в ряде случаев к специфическим для данного вида лечения осложнениям. Для оценки влияния терапии прасугрелом на течение и прогноз острого инфаркта миокарда в настоящее время развернуто многоцентровое исследование TRYLOGY-ASC (Targeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes), в которое будут включены 10 300 больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, получающих терапию аспирином, прасугрелом или клопидогрелом [37].

## Сахарный диабет

Сахарный диабет является мощным фактором риска развития ИБС, при котором серьезно затронуты механизмы клеточного гомеостаза. Исследования эффективности клопидогрела при СД показали её снижение [38,39]. В основе недостаточного эффекта клопидогрела лежит целый ряд причин: нарушения биоусвояемости дезагреганта (снижение абсорбции, снижение метаболизма на уровне ферментов печени вследствие полиморфизма генов, кодирующих цитохромы), ускорение выведения препарата, уменьшение продолжительности жизни тромбоцита (ускоренное обновление пула тромбоцитов), снижение чувствительности рецепторов тромбоцитов в результате полиморфизма рецепторов, исходная гиперреактивность (высокая агрегация) тромбоцитов. Поэтому очевиден интерес к результатам применения прасугрела при ИБС и сопутствующем сахарном диабете.

В исследовании TRITON TIMI-38 среди 13 608 больных у 3146 (23%) имелся сахарный диабет, из них 776 (6%) получали инсулин [40].

Тромботические события в виде комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, инсульт) среди больных диабетом наблюдались чаще (14,6%), чем среди лиц без диабета (9,9%,  $p < 0,001$ ). При инсулин-зави-

симом сахарном диабете частота осложненного течения заболевания была выше, чем у больных инфарктом, не получавших инсулин. Снижение частоты конечных точек в группе прасугрела в сравнении с клопидогрелом среди больных СД было наиболее выраженным и составило 4,8% (17% против 12,2%,  $p < 0,001$ ). Среди больных без СД соответствующие показатели составили, соответственно, 10,6% и 9,2% ( $p = 0,02$ ). Лечение прасугрелом позволило существенно приблизить показатели частоты неблагоприятных исходов заболевания среди больных инфарктом и сахарным диабетом к частоте аналогичных показателей среди больных инфарктом миокарда без диабета. Выраженность эффекта дезагрегантной терапии прасугрелом у больных, получающих инсулин, была выше. Прасугрел способствовал относительному снижению частоты конечных точек исследования у таких больных с 37% до 26% у больных, не получающих инсулин. Частота геморрагий не зависела от типа сахарного диабета [40].

Терапия прасугрелом позволила снизить риск развития инфаркта миокарда на 18% среди больных без сахарного диабета, а у больных, имеющих сахарный диабет, — на 40% (8,2% против 13,2%;  $p < 0,001$ ). Для предотвращения 1 конечной точки исследования необходимо было пролечить 13 больных сахарным диабетом на инсулине и 26 больных, не получающих инсулин. Следует также учитывать, что дозировки клопидогрела (600/150) в исследовании TRITON TIMI-38 были выше, чем в более ранних исследованиях. В целом, у больных сахарным диабетом прасугрел превосходил клопидогрел по влиянию на исходы заболевания, что находило обоснование в результатах лабораторной оценки терапии [40].

## Заключение

Исследования прасугрела показали, что он вызывает более быстрое снижение повышенной агрегации тромбоцитов, при этом процент больных со сниженной реакцией на дезагрегант оказался меньше, чем в случае клопидогрела. Степень ингибирования тромбоцитов после приема прасугрела была более выражена, что сопровождалось ростом кровотечений, особенно среди пожилых и больных с малой массой тела. От данного препарата можно ожидать более выраженного влияния на снижение частоты проявлений ишемии в различных сосудистых бассейнах. В то же время, необходима большая осторожность в отношении возможных кровотечений, возникающих на фоне избыточного подавления дезагрегантом функции тромбоцитов. Применение прасугрела, вероятно, особенно показано у коронарных больных, страдающих сахарным диабетом, при проведении ангиопластики, а также у больных, имеющих генетические варианты, которые изменяют

картину метаболизма клопидогрела. Ближайшие годы покажут, насколько способен прасугрел потеснить лидера дезагрегантов последних лет клопидогрел и на-

сколько серьёзной окажется конкуренция этому препарату со стороны его преследователей — тикагрелора и других.

## Литература

- Wang Shah., Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647-654.
- Spertus J.A., Kettelkamp R., Decker C. et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement. Results From the Premier Registry. *Circulation* 2006;113(24):2803-2809.
- Moukharbel G.V., Signorovitch J.E., Pfeiffer M.A. et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2226-2232.
- Collet J.P., Hulot J.S., Pena A. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients, treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 2009, V 373, 309-317.
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Crause M, Quteinich L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferriers J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-375.
- Mega J.L., Close S.L., Wiwiot S.D. et al. Cytochrome P-450 polymorphism and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-362.
- Sugidachi A., Asai F., Yoneda K. et al. Antiplatelet action of R-99224, an active metabolite of a novel thienopyridine-type Gi-linked P2T antagonist, CS-747. *British J of Pharmacology* 2001; 132: 47-54.
- Brandt J.T., Close S.L., Iturria S.J. et al. Common polymorphism of CYP 2C19 and CYP2C29 affect the pharmacokinetics and pharmacodynamic response to clopidogrel but not to prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2429-2436.
- Matsushima N., Jakubowski J.A., Asai F. et al. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetic of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y12 inhibitor: a multiple-dose study in healthy subjects. *Platelets* 2006, 17(4): 218-226.
- Jernberg T., Payne C.D., Winters K.J. et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared to clopidogrel in aspirin treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 1166-1173.
- Weerakkody G.J., Jakubowski J.A., Brandt J.T. et al. Greater inhibition of platelet aggregation and reduced response variability with prasugrel versus clopidogrel: an integrated analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007;12(3):205-12.
- Payne C.D., Grace Y., Small D.S. et al. Increased Active Metabolite Formation Explains the Greater Platelet Inhibition With Prasugrel Compared to High Dose Clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(5):555-562.
- Niitsu Y., Jakubowski J.A., Sigudashi A. et al. Pharmacology of CS747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent within vivo P2Y12 receptor antagonist activity. *Semin Thromb Haemostasis* 2005;31:184-194.
- Wiwiot S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al, for the TRITON –TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;359(20):2001-2015.
- Wiwiot S.D., Antman E.M., Winters K.J. et al, for JUMBO-TIMI 26 Investigators Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111(1):3366-3373.
- Wiwiot S.D., Trenk D., Frelinger A.L. et al, for the PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;116:2923-2932.
- Jakubowski J.A., Mastushima N., Asai F. et al. A multiple dose study of prasugrel (CS-747), a novel thienopyridine P2Y12 inhibitor, compared with clopidogrel in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(4):421-430.
- Wallentin L., Varenhorst C., James S. et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29(1):21-31.
- Antman E.M., Wiwiot S.D., Murphy S. et al. Early and Late Benefits of Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A TRITON –TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel- Thrombolysis in Myocardial Infarction ) Analysis. *JACC* 2008;51(21):2028-2033
- Pride Y.B., Wiwiot S.D., Buros J.L. et al, TIMI Study Group. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON) – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009;158(3):21-26.
- Serebruany V.L. Platelet inhibition with prasugrel and cancer risk: potential causes and implications. *Am J Med* 2009;122(5):407-8.
- Bhatt D. Prasugrel in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2009;361(10):940-942
- Weerakkody G., Jakubowski J.A., Brandt J.T. et al. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol* 2007;100(2):331-336.
- Serebruany V.L., Midei M.G., Meilman H. et al. Platelet inhibition with prasugrel (CS-747) compared with clopidogrel in patients undergoing coronary stenting: the subset from the JUMBO study. *Postgrad Med J* 2006;82(3):404-410.
- Michelson A.D., Frelinger A.L., Braunwald E. et al, for the TRITON- TIMI 38 Investigators. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. Clopidogrel in the TRITON- TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009;30:1753- 1763.
- Wiwiot S.D., Trenk D., Frelinger A.L. et al, for the PRINCIPLE –TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116(25):2923-2932.
- Rehme J.L., Eckstein J.A., Farid N.A. et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent with cytochrome P450. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 600-607.
- Montalescot G., Sideris G., Cohen R. et al. Prasugrel compared with high dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomized, double blind ACAPULCO study. *Thromb Haemostas* 2010;103(1):210-223.
- Harker L.A., Boissel J.P., Pilgrim A.J., Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999;21(4):325-35.
- Ruland S. Safety of clopidogrel and aspirin for stroke prevention: implications of the CHARISMA trial. *Drug Saf* 2008;31(6):449-58.
- Ho M.P., Peterson E.D., Wang L et al. Incidence of Death and Acute Myocardial Infarction Associated With Stopping Clopidogrel After Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2008; 299(5):532-539.
- McFadden E.P., Stabile E., Regar E. et al. Late thrombosis in Drug-Eluting Coronary Stents discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
- Schulz S., Schuster T., Mehili J. et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30(32):2714-2721.
- Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr. et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents: A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-818.
- Serebruany V.L., Midei M.G., Melman H. et al. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial. *Intern J Clin Practice* 2008;60(7):863-866.
- Sibbing D., Stegger J., Braun S. et al. A Double-Blind, Randomized Study on Prevention and Existence of a Rebound Phenomenon of Platelets After Cessation of Clopidogrel Treatment. *JACC* 2010;55(6):558-565.
- Angiolillo D.J., Bernardo E., Sabate M et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *JACC* 2007;50(19):1541-1547.
- Erlinge D., Varenhorst C., Braun O.O. et al. Patients With Poor Responsiveness to thienopyridine treatment or With Diabetes Have Lower Levels of Circulating Active Metabolite, but Their Platelets Respond Normally to Active Metabolite Added Ex Vivo. *JACC* 2008;52(24): 1968-1977.
- Chin C.T., Roe M.T., Fox K.A. et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 2010;160(1):16-22.e1
- Wiwiot S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J. et al, for the TRITON-TIMI38 Investigators. Greater Clinical Benefit of More Intensive Oral Antiplatelet Therapy With Prasugrel in Patients With Diabetes Mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636.

Поступила 25.09.2010  
Принята в печать 09.11.2010