

Современная антитромбоцитарная терапия при чрескожном коронарном вмешательстве. Как сделать правильный выбор?

Татьяна Марковна Ускач^{1,2*}, Андрей Сергеевич Терещенко¹

¹ Научный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1

Двойная антитромбоцитарная терапия является важнейшей составляющей лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Новые, более мощные ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (prasugrel и ticagrelor) по сравнению с клопидогрелом снижают частоту тромботических событий у пациентов с ОКС. В связи с различными механизмами связывания с рецепторами P2Y₁₂ препараты отличаются по фармакодинамике и показателям реактивности тромбоцитов. Эффективное действие prasugrela и ticagrelora на агрегацию тромбоцитов находит свое отражение в преимуществах препаратов по влиянию на прогноз у пациентов с различными формами ОКС. В тактике лечения пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST prasugrel и ticagrelor являются предпочтительными по сравнению с клопидогрелом в связи с большей эффективностью и лучшими клиническими исходами и имеют в настоящее время преимущественные позиции в рекомендациях по сравнению с клопидогрелом. Исследование прямого сравнения двух новых ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (ISAR-REACT 5) продемонстрировало преимущество prasugrela перед ticagrelorом при планируемом первичном чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и при раннем инвазивном лечении ОКС без подъема сегмента ST. Актуальным является вопрос выбора препарата в двойной антиагрегантной терапии в различных клинических ситуациях. В последних Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ОКС без подъема ST (2020) [1] указано на возможность предпочтительного назначения prasugrela у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству. В статье представлены результаты клинических исследований и данные реальной клинической практики, касающиеся антитромбоцитарной терапии у пациентов с вмешательствами на коронарных артериях. Изложены особенности показаний к применению ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов у отдельных групп пациентов. Освещены актуальные вопросы выбора наиболее эффективных и безопасных препаратов у пациентов с ОКС в свете последних рекомендаций.

1. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2020;00:1-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия, prasugrel, ticagrelor, клопидогрел.

Для цитирования: Ускач Т.М., Терещенко А.С. Современная антитромбоцитарная терапия при чрескожном коронарном вмешательстве. Как сделать правильный выбор? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1017-1023. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-12.

Modern Antiplatelet Therapy for Percutaneous Coronary Intervention. How to Make the Right Choice?

Tatiana M. Uskach^{1,2*}, Andrey S. Tereshchenko¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology. 3-ya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1 build. 1, Moscow, 125993 Russia

Dual antiplatelet therapy is the most important step in acute coronary syndrome (ACS) treatment. The new generation of inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors (prasugrel and ticagrelor) provide more pronounced platelet inhibition than clopidogrel. The drugs differ in pharmacodynamics and platelet reactivity tests due to different mechanisms of binding to P2Y₁₂ receptors. The antiplatelet effect of prasugrel and ticagrelor provides clinical benefit and better prognosis in patients with various forms of ACS. In patients with ST-segment elevation ACS prasugrel and ticagrelor are preferred over clopidogrel due to their higher efficacy and better clinical outcomes, and currently have preferential positions in guidelines compared to clopidogrel. The comparison of prasugrel versus ticagrelor (ISAR-REACT 5 trial) demonstrated superiority of prasugrel over ticagrelor in patients with ST-segment elevation ACS, for whom an invasive evaluation is planned and in early invasive treatment non-ST-segment elevation ACS. The choice of a drug for dual antiplatelet therapy in various clinical situations remains controversial. The latest ESC guidelines on non-ST elevation ACS (2020) [1] demonstrate the possible preference for prasugrel in patients with ACS without ST-segment elevation undergoing percutaneous coronary intervention. Current article demonstrates the results of recent clinical studies and the real clinical data regarding antiplatelet therapy in patients with coronary interventions. The indications for the use of P2Y₁₂ platelet inhibitors in certain groups of patients are outlined. Treatment selection of the most effective and safe drugs in patients with ACS is highlighted according to the updated European guidelines.

1. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2020;00:1-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.

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

For citation: Uskach T.M., Tereshchenko A.S. Modern Antiplatelet Therapy for Percutaneous Coronary Intervention. How to Make the Right Choice? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):1017-1023. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-12.

* Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): tuskach@mail.ru

Received/Поступила: 23.11.2020

Accepted/Принята в печать: 27.11.2020

Введение

Двойная антитромбоцитарная терапия является основным компонентом лечения как у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), так и при проведении планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1].

Не вызывает обсуждений применение ацетилсалициловой кислоты в составе двойной антитромбоцитарной терапии [2,3], но по поводу второго компонента на протяжении многих лет вопрос продолжает обсуждаться. Применение клопидогрела при различных вариантах ОКС и плановых вмешательствах изучено в большом количестве клинических исследований [4,5-7].

Новые, более мощные ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (prasugrel и ticagrelor) по сравнению с клопидогрелом значительно снижают частоту атеротромботических событий у пациентов с ОКС [8,9].

ЧКВ – метод лечения, рекомендованный в руководствах, определяющих стратегию терапии для пациентов с ОКС [10,11]. В рекомендациях по лечению ОКС при проведении ЧКВ в составе двойной антитромбоцитарной терапии предпочтительными ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ являются prasugrel (однократная нагрузочная доза 60 мг, затем – ежедневно по 10 мг) или ticagrelor (однократная нагрузочная доза 180 мг, затем – по 90 мг 2 р/д) [10,11], поскольку по сравнению с клопидогрелом их действие начинается быстрее, они более эффективны и ассоциированы с лучшими клиническими исходами [8,9].

Новые антиагреганты, ticagrelor и prasugrel, вызывая большее ингибирование реактивности тромбоцитов, продемонстрировали свое превосходство в снижении серьезных сердечно-сосудистых событий при ОКС в проведенных клинических исследованиях [8,9].

Антитромбоцитарная активность ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов

У ticagrelora и prasugrela различные механизмы связывания с рецепторами P2Y₁₂ и различные химические классы препаратов в рамках одной группы – ингибиторов P2Y₁₂, которые могут приводить к значительным различиям с точки зрения биологических и клинических исходов. Prasugrel – тиенопиридин третьего поколения, который необратимо ингибирует рецепторы P2Y₁₂ тромбоцитов, в то время как ticagrelor представляет собой циклопентил-триазолопиримидин и является обратимым антагонистом этих рецепторов [12,13].

Чаще новые ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов преимущественно тестировались в сопоставлении с клопидогрелом, результаты по фармакодинамическим сравнениям этих двух препаратов немногочисленны.

В некоторых исследованиях были получены данные о более выраженном подавлении P2Y₁₂ рецепторов на фоне тикагрелора по сравнению с прасугрелом [14,15]. Так, в сетевом метаанализе 29 исследований [14] проведено сравнение препаратов по оценке реактивности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В моделях сравнения смешанного лечения тикагрелор и прасугрел сопоставлялись напрямую (в 7 публикациях было прямое фармакодинамическое сравнение), а также косвенно, используя клопидогрел в качестве средства сравнения с данными, представленными как среднее (22 публикации). Всего в метаанализ вошли данные 5395 пациентов. И тикагрелор, и прасугрел значительно эффективнее снижали реактивность тромбоцитов (по данным трех основных лабораторных тестов) по сравнению с клопидогрелом, при этом тикагрелор в дозе 90 мг 2 р/сут показал более низкие значения функции тромбоцитов по сравнению с прасугрелом, назначаемым в дозе 10 мг/сут.

В другом метаанализе [15], в который были включены 14 исследований и 1822 пациента – 805 и 1017 в группе тикагрелора и прасугрела, соответственно, также было показано достижение более низкого уровня реактивности тромбоцитов на фоне применения тикагрелора (1,5% по сравнению с 9,8%, отношение рисков [OR] 0,27 95% доверительный интервал [ДИ] 0,14-0,50, p<0,001). Результаты этого анализа показали, что тикагрелор обеспечивал более выраженное подавление реактивности тромбоцитов, чем прасугрел. Однако, насколько эти данные о скорости подавления агрегации тромбоцитов могут быть преобразованы в практическую клиническую эффективность, можно судить только по сравнительным клиническим исследованиям.

В проспективном рандомизированном открытом двухфазном исследовании было проведено сравнение фармакодинамических эффектов prasugrela и ticagrelora при разных режимах применения нагрузочной и поддерживающей доз у пациентов с ИБС, до включения получавших двойную терапию аспирином и клопидогрелом [16]. Пациенты (n=110) были рандомизированы в группы с терапией prasugrelom (60 мг, затем – по 10 мг 1 р/сут) или ticagrelorom (180 мг, затем – по 90 мг 2 р/сут) в течение 1 нед. Фармакодинамическая оценка включала проведение трех тестов (оценка стимулированного вазодилататором фосфопротеина; тест VerifyNow P2Y₁₂; световая трансмиссионная агрегометрия) на исходном этапе, через 30 мин, через 2, 24 ч и 1 нед. Также изучали различия при начале применения поддерживающих доз ticagrelora через 12 и через 24 ч после приема нагрузочных доз. У пациентов, получавших клопидогрел, переход на prasugrel или ticagrelor ассоциировался

с уменьшением реактивности тромбоцитов через 30 мин после приема нагрузочной дозы и ее поддержанием на низком уровне во всех временных точках до конца 1-й нед ($p < 0,001$ для всех тестов). По всем трем тестам реактивность тромбоцитов была сопоставимой в группах прасугрела и тикагрелора через 30 мин, 2 ч и 1 нед ($p > 0,05$ для всех временных точек), кроме результатов световой трансмиссионной агрегометрии через 30 мин (меньше в группе прасугрела; $p = 0,003$). Частота высокой реактивности тромбоцитов была значительно снижена и не различалась в обеих группах.

Таким образом, при прямом сравнении в исследовании фармакодинамики прасугрел и тикагрелор показали сопоставимые уровни ингибирования P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, позволяя достичь более мощных фармакодинамических эффектов и меньшей частоты высокой реактивности тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом, их эффекты достигаются вскоре после приема нагрузочной дозы и сохраняются на фоне приема поддерживающих доз.

Влияние ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов на клинические исходы при ОКС

Эффективное действие прасугрела и тикагрелора на агрегацию тромбоцитов находит свое отражение в преимуществах препаратов по влиянию на прогноз у пациентов с различными формами ОКС [8,9].

В тактике лечения пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST прасугрел и тикагрелор имеют в настоящее время равнозначные позиции в рекомендациях [2,10]. Они являются предпочтительными по сравнению с клопидогрелом в связи с большей эффективностью и лучшими клиническими исходами. Каждый из препаратов имеет ограничения у отдельных групп пациентов: так, прасугрел не должен применяться у пациентов, перенесших внутричерепное кровоизлияние, транзиторную ишемическую атаку или инсульт, старше 75 лет и с низкой массой тела (< 60 кг) [29]. Тикагрелор противопоказан пациентам с внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе. Также он может привести к развитию одышки во время начала терапии, которая не ассоциирована с морфологическими и функциональными изменениями в легких [30].

Многоцентровое исследование PRAGUE-18 было первым рандомизированным прямым сравнением прасугрела и тикагрелора в отношении эффективности и безопасности у пациентов с ОКС с подъемом ST и первичным ЧКВ [17]. В исследование было включено 1230 пациентов в 14 центрах, наблюдение продолжалось 12 мес. Результаты не подтвердили гипотезу о том, что один из антитромбоцитарных препаратов был более эффективен или безопасен. Частота развития первичной комбинированной конечной точки эффек-

тивности (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) в группах прасугрела и тикагрелора не различалась (ОР 1,167, 95%ДИ 0,742-1,835; $p = 0,503$). Также не было статистически значимых различий в частоте больших кровотечений, определенных как по критериям TIMI, так и по BARC. После выписки из стационара в течение года значительная часть пациентов была переведена на прием клопидогрела, в основном, по экономическим соображениям. В группе пациентов, принимавших тикагрелор, таких переходов было статистически значимо больше, чем при приеме прасугрела (44,4% и 34,1%, соответственно, $p = 0,003$). Среди пациентов, перешедших на прием клопидогрела, отмечено снижение риска ишемических и геморрагических событий. Исследование было завершено досрочно.

В крупном регистре в Великобритании, включавшем пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, сравнивалось влияние прасугрела, тикагрелора и клопидогрела на 30-дневную и годовую летальность. Всего в регистре участвовало 89067 пациентов, которым было проведено первичное ЧКВ. Назначение прасугрела было связано со статистически значимо более низкой летальностью по сравнению с клопидогрелом через 30 дней (ОР 0,87; 95%ДИ 0,78-0,97; $p = 0,014$) и через 12 мес (ОР 0,89; 95%ДИ 0,82-0,97; $p = 0,011$). На фоне терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом различий выявлено не было (ОР 1,07; 95%ДИ 0,95-1,21; $p = 0,237$ через 30 дней и ОР 1,058, 95%ДИ 0,96 -1,16, $p = 0,247$ через 12 мес). При сопоставлении тикагрелора и прасугрела в данном регистре реальной клинической практики у пациентов, получавших тикагрелор, летальность оказалась выше как через 30 дней (ОР 1,22, 95%ДИ 1,03-1,44; $p = 0,020$), так и через 12 мес (ОР 1,19 95%ДИ 1,04-1,35; $p = 0,01$) [18].

В другом крупном одноцентровом исследовании в условиях реальной клинической практики проведено сравнение эффективности и безопасности клопидогрела, тикагрелора и прасугрела у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным ЧКВ [19]. Всего были проанализированы данные 3703 больных (44,5% получали клопидогрел, 33,6% – прасугрел и 21,9% – тикагрелор в составе антитромботической терапии). Прасугрел ассоциировался с более низким риском скорректированной смертности через 30 дней (ОР 0,53, 95%ДИ 0,34-0,85; $p < 0,05$), 12 мес (ОР 0,55, 95%ДИ 0,38-0,78; $p < 0,05$) и инфаркта миокарда в течение 12 мес (ОР 0,63, 95%ДИ 0,42-0,94; $p < 0,05$) по сравнению с клопидогрелом. В сравнении с тикагрелором прасугрел также продемонстрировал более низкую скорректированную 30-дневную смертность (ОР 0,51, 95%ДИ 0,29-0,91; $p < 0,05$). В свою очередь при терапии тикагрелором

получен более низкий риск развития инфаркта миокарда через 30 дней (ОР 0,40, 95%ДИ 0,17-0,94) и 12 мес (ОР 0,54, 95%ДИ 0,32-0,93; $p < 0,05$) по сравнению с клопидогрелом. Риски кровотечений статистически значимо не различались среди ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов.

Результаты наиболее обсуждаемого прямого сравнения двух новых ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов были опубликованы в 2019 г. В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании ISAR-REACT 5 [20] проведено сопоставление эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора при раннем инвазивном подходе к лечению ОКС. В исследование не включались пациенты с активным кровотечением, принимавшие антикоагулянты, с инсультом и транзиторной ишемической атакой в анамнезе, необходимостью гемодиализа, нарушениями функции печени, высоким риском брадикардии. Всего участвовало 4018 пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST. Комбинированной первичной конечной точкой была сумма случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта. У пациентов, принимавших тикагрелор, частота наступления конечной точки составила 9,3% в сравнении с группой прасугрела, где ее частота составила 6,9%. Разница оказалась статистически значимой (ОР 1,36, 95%ДИ 1,09-1,70; $p = 0,006$). Частота событий первичной конечной точки эффективности в группе прасугрела оказалось меньше на 36%, при этом существенной разницы по риску кровотечений по критериям BARC между группами не было (в группе тикагрелора – 5,4% случаев, в группе прасугрела – 4,8% случаев; ОР 1,12, 95%ДИ 0,83-1,51; $p = 0,46$). Исследование имело открытый дизайн и большое количество телефонных контактов для сбора данных, но, вместе с тем, независимость и достаточный объем выборки оказались важными преимуществами в оценке результатов.

Исследование ISAR-REACT 5 продемонстрировало преимущество прасугрела перед тикагрелором по эффективности при планируемом первичном ЧКВ у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и при раннем инвазивном лечении ОКС без подъема сегмента ST.

Применение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов в различных клинических ситуациях

Учитывая актуальность выбора препарата при двойной антиагрегантной терапии, экспертами предлагаются различные алгоритмы применения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов при разных вариантах ОКС.

Так, у пациентов без инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе при ОКС с подъемом ST и у пациентов с ОКС без подъема ST при стратегии ЧКВ можно рассматривать прасугрел как предпочтительный, тогда как при наличии перенесенных инсульта/транзиторной ишемической атаки и консервативной тактике

у пациентов с ОКС без подъема ST показано назначение тикагрелора [21].

Что касается такой важной группы, как пациенты с сахарным диабетом, в настоящее время нет данных о предпочтительном назначении какого-либо из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов.

В мета-анализе, сравнившим постинтервенционные исходы и кровотечения у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа, получавших тикагрелор или прасугрел, представлены данные 2004 пациентов [22]. Учитывалось большое количество клинических исходов: смерть, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые события, сопровождавшиеся летальными исходами, инфарктом миокарда и реваскуляризацией, инсульты, большие и малые кровотечения по TIMI и BARC. В окончательный анализ вошло 13 клинических исследований, 996 пациентов получали тикагрелор, 1008 – прасугрел.

По показателям смертности (ОР 1,00, 95%ДИ 0,57-1,76; $p = 0,99$), частоты развития инфаркта миокарда (ОР 0,86, 95%ДИ 0,42-1,75; $p = 0,67$), сердечно-сосудистых событий (ОР 0,73, 95%ДИ 0,42-1,27; $p = 0,27$) и инсульта (ОР 0,72, 95%ДИ 0,20-2,59; $p = 0,61$) различия между тикагрелором и прасугрелом были статистически незначимыми. Этот анализ при прямом сравнении тикагрелора с прасугрелом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не показал также никаких статистически значимых различий по всем видам кровотечений. Таким образом, оба ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов могут использоваться у больных с сахарным диабетом 2 типа и при ЧКВ вследствие ОКС, т.к. имеют сопоставимый профиль безопасности и не различаются по неблагоприятным клиническим исходам.

Европейские рекомендации 2020 г. по ведению пациентов с ОКС без подъема ST в основных изменениях по сравнению с предыдущими руководствами указывают на возможность предпочтительного назначения прасугрела у этой категории пациентов, подвергнутых ЧКВ [11]. Назначение клопидогрела возможно только в случае недоступности прасугрела и тикагрелора. Европейские эксперты отдают возможное предпочтение прасугрелу, учитывая данные прямого сравнения с тикагрелором [20].

Возможное преимущество прасугрела в сравнении с тикагрелором или клопидогрелом может быть связано с улучшением эндотелиальной функции [23]. В рандомизированном параллельном слепом исследовании было изучено влияние клопидогрела, прасугрела или тикагрелора на функцию эндотелия и показатели воспаления у пациентов, перенесших стентирование по поводу ОКС. Первичной конечной точкой данного исследования было изменение поток-опосредованной вазодилатации через день, неделю и месяц после

ЧКВ у пациентов, рандомизированных в группы лечения прасугрелом, тикагрелором и клопидогрелом. Также в задачи исследования входило изучение влияния трех исследуемых препаратов на параметры функции эндотелия после нагрузочной дозы трех исследуемых препаратов и изменений в низкочастотной вазоконстрикции как маркера активации тромбоцитов и окислительного стресса в трех группах. Кроме того, оценивалась безопасность и переносимость клопидогрела, прасугрела и тикагрелора. Всего было включено 90 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. До проведения ЧКВ показатели вазодилатации не отличались между группами ($p=0,73$). Стентирование снижало эндотелиальную вазодилатацию в группах клопидогрела и тикагрелора (в обеих $p<0,01$), но не в группе прасугрела. При дальнейшем наблюдении прасугрел превосходил клопидогрел (ОР 2,13, 95%ДИ 0,68-3,58; $p=0,0047$) и тикагрелор (ОР 1,57, 95%ДИ 0,31-2,83; $p=0,0155$) по показателю эндотелиальной вазодилатации, а тикагрелор незначимо превосходил клопидогрел (ОР 0,55, 95%ДИ 0,73-1,82; $p=0,39$). В группе прасугрела по сравнению с группами клопидогрела и тикагрелора были ниже уровни интерлейкина-6 ($p=0,02$ и $p=0,01$, соответственно) и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p=0,002$ и $p=0,035$). Авторы исследования приходят к выводу, что после ЧКВ и во время последующего наблюдения прасугрел предотвращал эндотелиальную дисфункцию, связанную со стентированием, и оказался более сильным ингибитором агрегации тромбоцитов.

Вопрос об оптимальном времени назначения антитромбоцитарных препаратов при ОКС до недавнего времени оставался дискуссионным.

Раннее лечение определяет стратегию, в соответствии с которой препараты, обычно ингибиторы рецепторов P2Y₁₂, назначаются перед коронароангиографией, и если анатомия коронарных артерий неизвестна.

В рандомизированном исследовании ACCOAST [24] было изучено влияние раннего назначения прасугрела на прогноз пациентов с ОКС без подъема сегмента ST при ЧКВ. 4033 пациента были случайным образом распределены в группу раннего назначения прасугрела с нагрузочной дозой 30 мг или плацебо (контрольная группа) перед ангиографией, проводимой в течение 48 ч после рандомизации. При наличии в дальнейшем показаний к ЧКВ перед стентированием назначали дополнительно 30 мг прасугрела в группе раннего назначения и 60 мг – в контрольной группе.

Частота первичной конечной точки эффективности, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, экстренную реваскуляризацию или необходимость в спасительной терапии ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, в

течение 7-ми дней не показала различий между двумя группами (ОР 1,02; 95%ДИ 0,84-1,25; $p=0,81$). При этом частота развития конечной точки безопасности (большие кровотечения по TIMI, связанные или нет с коронарным шунтированием) до 7 дней статистически значимо была выше в группе раннего назначения (ОР 1,90; 95%ДИ 1,19-3,02; $p=0,006$). Эти же тенденции наблюдались и на 30 день исследования.

В крупнейшем регистре по раннему назначению ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов у пациентов с ОКС без подъема ST было показано, что такая стратегия не связана со снижением частоты ишемических исходов, но сопровождается значительным повышением риска кровотечения [25].

В этом когортном исследовании использовались проспективные данные шведского регистра SCAAR [24] с участием 64857 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших ЧКВ с 2010 по 2018 гг. Пациенты были проанализированы в зависимости от того, получали ли они ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов заранее. Первичной конечной точкой была смерть от всех причин в течение 30 дней, вторичными конечными точками были смертность в течение года, тромбоз стента в течение 30 дней и внутригоспитальное кровотечение.

В общей сложности 59894 пациента (92,4%) получали предварительное лечение ингибитором P2Y₁₂, в том числе – 27867 (43,7%) клопидогрел, 34785 (54,5%) – тикагрелор и 1148 (1,8%) – прасугрел. Раннее назначение не было связано с лучшей выживаемостью в течение 30 дней (ОР 1,17; 95%ДИ 0,66-2,11; $p=0,58$) и 1 года (ОР 1,34; 95%ДИ 0,77-2,34; $p=0,30$) и снижением частоты тромбоза стента (ОР 0,81; 95%ДИ 0,42-1,55; $p=0,52$). Но раннее назначение антитромбоцитарных препаратов было связано с повышенным риском внутрибольничного кровотечения (ОР 1,49; 95%ДИ 1,06-2,12; $p=0,02$).

Также и в упомянутом ранее исследовании ISAR-REACT 5 [20] было показано, что стратегия назначения прасугрела после определения коронарной анатомии у пациентов с ОКС без подъема ST превосходила по эффективности стратегию, применявшуюся при назначении тикагрелора, который рутинно назначался предварительно. Никаких преимуществ от предварительного назначения тикагрелора в этом исследовании выявлено не было. Стратегия раннего назначения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов может нести особые риски для некоторых категорий пациентов с другими заболеваниями (расслоение аорты, неуправляемые кровотечения и др.) Повышение риска кровотечений при раннем назначении ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов может приводить к вынужденной задержке коронарного шунтирования, если таковое необходимо.

Таким образом, при отсутствии убедительных доказательств преимуществ назначения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов на догоспитальном этапе и известном быстром антиагрегантном действии новых мощных антитромбоцитарных препаратов, согласно Европейским рекомендациям 2020 г. по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [11] назначение нагрузочной дозы ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов показано непосредственно перед ЧКВ. В показаниях к прасугрелу присутствует возможность его назначения только при известной анатомии коронарных артерий. После появления в рекомендациях тезиса о том, что назначение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов при ОКС без подъема сегмента ST не рекомендовано до проведения коронароангиографии и определения показаний к ЧКВ, значительно большему числу пациентов может назначаться прасугрел.

Современные рекомендации все больше расширяют границы применения прасугрела и тикагрелора в связи с их несомненной эффективностью. Так, в рекомендациях по хронической ИБС (2019 г. [26]) и по ОКС без подъема сегмента ST (2020 г. [11]) определена возможность их назначения в составе двойной антитромботической терапии (с прямыми пероральными антикоагулянтами [ПОАК] и тикагрелором или прасугрелом) как альтернатива тройной антитромботической терапии (с ПОАК, ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом) у пациентов с умеренным или высоким риском развития тромбоза стента, независимо от используемого типа стента. В целом данных клинических исследований относительно совместного применения мощных антиагрегантов с антикоагулянтами недостаточно [27,28].

Тромбоз стента и высокий риск его развития – это та клиническая ситуация, когда препаратами выбора

являются прасугрел и тикагрелор. При этом в исследовании TRITON-TIMI 38 риск тромбоза стента (определенного+вероятного) при применении прасугрела снижался более чем на 50% по сравнению с клопидогрелом [8], в исследовании PLATO определенный тромбоз стента снижался на фоне терапии тикагрелором на 33% [9]. И, наконец, в исследовании ISAR-REACT 5 прасугрел имел в сравнении с тикагрелором преимущества в снижении риска тромбоза стента, наблюдавшегося, соответственно, с частотой 0,6% и 1,1% случаев [20].

Заключение

Клинические ситуации применения антитромбоцитарной терапии у пациентов с коронарными вмешательствами разнообразны и требуют учета значительного количества факторов при выборе оптимального препарата. Накопленный в последние годы опыт применения и данные рандомизированных клинических исследований определяют место каждого из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов в терапии различных групп пациентов. По многим позициям прасугрел и тикагрелор имеют равнозначные показания, но в настоящее время по профилю эффективности и безопасности определенно можно говорить о предпочтительном выборе прасугрела у пациентов с ОКС и ЧКВ.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Сервье, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Servier, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Franchi F, Angiolillo D.J. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):30-47. DOI:10.1038/nrcardio.2014.156.
2. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., 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 CardioThoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
3. Patrono C., Andreotti F., Arnesen H., et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32(23):2922-32. DOI:10.1093/eurheartj/ehr373.
4. Garton M. COMMIT/CCS-2 studies. *Lancet.* 2006;368(9536):642. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69235-0.
5. 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.
6. 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.
7. 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;345(7):494-502. DOI:10.1056/NEJMoa010746.
8. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15. DOI:10.1056/NEJMoa0706482.
9. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57. DOI:10.1056/NEJMoa0904327.
10. Ibanez B., James S., Agewall S., 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):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
11. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020;00:1-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
12. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the anti-platelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009;120:2577-85. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550.
13. 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.
14. Lhermusier T., Lipinski M.J., Tantry U.S., et al. Meta-analysis of direct and indirect comparison of ticagrelor and prasugrel effects on platelet reactivity. *Am J Cardiol.* 2015;115:716-23. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.12.029.

15. Lemesle G., Schurtz G., Bauters C., et al. High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13:931-42. DOI:10.1111/jth.12907.
16. Rollini F., Franchi F., Cho J.R., et al. A head-to-head pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study. *Eur Heart J.* 2016;37(35):2722-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehv744.
17. 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.
18. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D.J.R., et al. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018;104:1683-90. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312366.
19. 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.
20. Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M., et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381:1524-34. DOI:10.1056/NEJMoa1908973.
21. Jneid H. Ticagrelor or Prasugrel in Acute Coronary Syndromes — The Winner Takes It All? *N Engl J Med.* 2019;381(16):1582-85. DOI:10.1056/NEJMe1911207.
22. 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;10(1):81-93. DOI:10.1007/s13300-018-0537-7.
23. Schnorbus B., Daiber A., Jurk K., et al. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J.* 2020;41(33):3144-52. DOI:10.1093/eurheartj/ehz917.
24. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999-1010. DOI:10.1056/NEJMoa1308075.
25. Dworeck C., Redfors B., Angeras O., et al. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. *JAMA Network Open.* 2020;3(10):e2018735. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.18735.
26. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
27. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or pci in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509-24. DOI:10.1056/NEJMoa1817083.
28. Lip G.Y.H., Collet J.P., Haude M., ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace.* 2019; 21:192-3. DOI:10.1093/eurpace/euy174.
29. Instructions for medical use of Effient®. Registration certificate LP-000675 dated 09/28/11 (reissued on 07/05/2017). [cited 20.10.2020]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Эффиент&m=tn> (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Эффиент®. Регистрационное удостоверение ЛП-000675 от 28.09.11 (переформлено 05.07.2017). [цитировано 20.10.2020]. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Эффиент&m=tn>].
30. Instructions for the medical use of Brilinta®. Registration certificate LP-001059 dated 10/27/11 (reissued 1/15/16) [cited 10/20/2020]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c3ab484-23e5-4798-a2d7-34fec803d969&t= (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Брилинта®. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.11 (переформлено 15.01.16) [цитировано 20.10.2020]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c3ab484-23e5-4798-a2d7-34fec803d969&t=].

About the Author:

Tatiana M. Uskach – MD PhD, Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; Professor, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Andrey S. Tereshchenko – PhD, Researcher, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об Авторе:

Ускач Татьяна Марковна – д.м.н., в.н.с., НМИЦ кардиологии; профессор, кафедра кардиологии, РМАНПО
Терещенко Андрей Сергеевич – к.м.н., н.с., НМИЦ кардиологии