Какие возможности предоставляет прасугрел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом?

Михаил Юрьевич Гиляров[1,2]*, Екатерина Владимировна Константинова[1,3]

[1] Городская Клиническая Больница № 1 им. Н.И. Пирогова
Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 10

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Целью обзора является представление возможностей и перспективы применения прасугрела – препарата третьего поколения тиенопиридиновых ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).
Ведущее патогенетическое звено ОКС – внутрикоронарный тромбоз, который развивается на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки. Использование ацетилсалициловой кислоты, и в дополнение к ней – второго антиагреганта, известное как двойная антиагрегантная терапия, является стандартным компонентом лечения любого типа ОКС, независимо от проведения реперфузии и выбранной лечебной стратегии. В связи с определенными ограничениями в применении клопидогрела в качестве второго компонента двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС и выполненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), прежде всего, должна быть рассмотрена возможность назначения прасугрела или тикагрелора. Терапия прасугрелом ассоциируется с лучшими клиническими исходами по сравнению с клопидогрелом у пациентов умеренного или высокого риска, у которых выполняется ЧКВ. В связи с более высоким риском кровотечения и отсутствием клинических преимуществ в отдельных подгруппах прасугрел не может назначаться у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Если после тщательной индивидуальной оценки отношения польза-риск принимается решение в пользу назначения препарата пациенту старше 75 лет или с малой массой тела, то поддерживающая доза препарата снижается в два раза. Данные реальной клинической практики показали, что при соблюдении этих рекомендаций прасугрел демонстрирует оптимальную эффективность, безопасность, и даже более значимое влияние на прогноз пациентов, чем по данным клинических исследований.
Прасугрел способен внести существенный вклад в снижение частоты таких сердечно-сосудистых событий, как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт у пациентов с ОКС, у которых выполняется ЧКВ.

Ключевые слова: прасугрел, двойная антиагрегантная терапия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, клопидогрел, прогноз, безопасность терапии.

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Какие возможности предоставляет прасугрел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):284-291. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-284-291

What are the Opportunities of Prasugrel in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome?

Mikhail Yu. Gilyarov[1,2]*, Ekaterina V. Konstantinova[1,3]
[1] City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov. Leninsky Prospect 10, Moscow, 119049 Russia
[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia
[3] Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The aim of the review is presenting the possibilities and perspectives of the third generation of thienopyridine $P2Y_{12}$ receptor inhibitor prasugrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS).
The main pathogenetic stage of ACS is intracoronary thrombosis, which develops on the surface of a damaged atherosclerotic plaque. The use of acetylsalicylic acid with addition of the second antiplatelet agent, so-called dual antiplatelet therapy, is a standard component in the treatment of any type of ACS, regardless of reperfusion and the selected treatment strategy. Due to some limitations in the use of clopidogrel as the second component of dual antiplatelet therapy, the possibility of prasugrel or ticagrelor usage should be considered in patients with ACS with percutaneous coronary intervention (PCI). Prasugrel therapy is associated with better clinical outcomes as compared with clopidogrel therapy in moderate or high-risk patients who undergo PCI. Because of higher bleeding risk and the lack of clinical benefits in special subgroups of patients, prasugrel must not be used in patients with a stroke or transient ischemic attack in the past. If, after a thorough individual benefit-risk assessment a decision is in favor of prescribing prasugrel to the patient older than 75 years or with a small body weight the maintenance dose of prasugrel is to be reduced by half. Real clinical practice data has shown that with following these recommendations prasugrel demonstrates optimal efficacy, safety, and even more significant impact on the prognosis than this in clinical trials.
Prasugrel is able to reduce significantly the incidence of cardiovascular events such as cardiovascular death, myocardial infarction and stroke in patients with ACS who undergo PCI.

Keywords: prasugrel, dual antiplatelet therapy, acute coronary syndromes, myocardial infarction, unstable angina, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, clopidogrel, prognosis, safety of treatment.

For citation: Gilyarov M.Y., Konstantinova E.V. What are the Opportunities of Prasugrel in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):284-291. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-284-291

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gilarov@gmail.com

Received / Поступила: 02.04.2018
Accepted / Принята в печать: 04.04.2018

Введение

Несмотря на совершенствование подходов к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, эти заболевания остаются главной причиной смертности в большинстве стран [1]. Так, в России в 2015 г. число умерших на 100000 человек от заболеваний этой группы составило 631,8 [2]. На первом месте среди причин сердечно-сосудистой смертности стоит ишемическая болезнь сердца (ИБС) (335,1 случаев на 100000 населения, или 52,5%), включая ее острые формы – острый коронарный синдром (ОКС) [2]. Эти данные определяют значимость выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ОКС с учетом всех имеющихся особенностей течения заболевания, развития возможных осложнений, и, прежде всего, патогенетических механизмов его развития.

Атеротромбоз и антиагреганты

У абсолютного большинства пациентов с ОКС причина его формирования обусловлена нарушением целостности (по механизму разрыва покрышки или эрозии эндотелия) атеросклеротической бляшки с формированием на ее поверхности тромба. В силу особенностей коронарных артерий, связанных с их небольшим диаметром, высокой скоростью кровотока в них и другими факторами, формирующийся в просвете венечной артерии тромб в большом количестве содержит тромбоциты. Можно сказать, что тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе развития нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда. После адгезии на поверхности поврежденной бляшки происходит активация тромбоцитов с выделением ими индуктуров агрегации и возрастанием на их поверхности плотности гликопротеиновых рецепторов. Претерпевая конформационные изменения, гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы приобретают способность соединяться с фибриногеном даже в условиях быстрого кровотока. Комплекс гликопротеид IIb/IIIa рецепторы – фибриноген становится «мостиком» между тромбоцитами, что и приводит к формированию тромба в просвете инфаркт-связанной коронарной артерии [3].

В связи с тем, что атеросклероз – неуклонно прогрессирующее поражение артерий, развитие коронарного атеротромбоза ассоциируется не только с единовременным, но и со стойким и длительно сохраняющимся активным протромботическим состоянием, которое является результатом непрерывной активации тромбоцитов. Это во многом обуславливает наличие постоянно повышенной, и даже со временем нарастающей частоты сердечно-сосудистых (и церебро-васкулярных) событий после развития ОКС.

Кроме того, повреждение сосудистого эндотелия, неизбежно наблюдающееся при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), является дополнительным стимулом как для немедленной адгезии, активации и агрегации тромбоцитов, так и для формирования пролонгированных протромботических реакций [4,5].

Таким образом, ингибирование процессов, регулирующих активацию тромбоцитов, является необходимым терапевтическим подходом к лечению и вторичной профилактике атеротромбоза (не только коронарной, но и другой локализации). В качестве средств выбора первичной профилактики, лечения в острой фазе и длительной вторичной профилактики у пациентов с ОКС в настоящее время используют дезагреганты.

Двойная антиагрегантная терапия

Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) и, в дополнение к ней, второго антиагреганта, известное как двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), является стандартным компонентом лечения любого типа ОКС, независимо от проведения реперфузии и выбранной лечебной стратегии. Более 10 лет назад было убедительно доказано, что комбинирование АСК с клопидогрелом обладает достоверным преимуществом над монотерапией АСК [6-8].

В качестве второго компонента ДАТ клопидогрел может применяться у пациентов с ОКС любого типа, вне зависимости от риска неблагоприятного исхода и подхода к ведению больного (за исключением необходимости выполнения аортокоронарного шунтирования в экстренном порядке). Кроме того, клопидогрел может служить альтернативой АСК при ее непереносимости (в сочетании с пероральными антикоагулянтами или в качестве монотерапии). Лимитирующей особенностью применения клопидогрела является тот факт, что от 5 до 40% больных резистентны к его применению [9]. В настоящее время установлены многие факторы, ассоциированные с резистентностью к клопидогрелу, включая генетические механизмы, которыми определяется интенсивность трансформации неактивного пролекарства (которым является клопидогрел) в печени в активный метаболит. Резистентность к клопидогрелу может ухудшать прогноз больных, перенесших острое коронарное событие [10].

В настоящее время, помимо клопидогрела, вторым компонентом ДАТ может быть выбран один из новых блокаторовов $P2Y_{12}$-рецепторов: тикагрелор или прасугрел, имеющие одинаковый класс и уровень доказанности по применению у пациентов с ОКС, подвергнувшихся ЧКВ, в отечественных и международных рекомендациях [11-13]. Согласно рекомендательным документам, у больных с ОКС с выполненным ЧВК, не имеющих высокого риска кровотечений, а

также противопоказаний, предпочтение отдается терапии АСК в сочетании с прасугрелом или тикагрелором в течение не менее 12 мес, поскольку при надлежащем отборе больных это обеспечивает лучший клинический результат, чем сочетание АСК с клопидогрелом.

В то время как врачи в нашей стране уже накопили определенный опыт назначения тикагрелора, прасугрел только появляется в отечественной реальной клинической практике, при этом, можно отметить, что, например, в США он был одобрен к применению в 2009 г.

Прасугрел – тиенопиридин третьего поколения

Прасугрел – препарат третьего поколения тиенопиридиновых ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов. Подобно тиклопидину и клопидогрелу, прасугрел является пролекарством, которое проходит через метаболическую трансформацию для превращения в активное действующее вещество [14].

В исследованиях со здоровыми добровольцами прасугрел продемонстрировал более сильное, быстрое и стабильное ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом [15,16].

При назначении пациентам с ИБС нагрузочной дозы прасугрела 60 мг (или 40 мг) ингибирование агрегации тромбоцитов было более выраженным, чем при назначении стандартной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг. Аналогично, при назначении поддерживающей дозы прасугрела 10 мг (или 15 мг) ингибирование тромбоцитов было более выраженным, чем при введении стандартной дозы клопидогрела 75 мг. Такие же закономерности наблюдались и в исследовании пациентов с ИБС с запланированным выполнением ЧКВ [17].

Применение прасугрела у пациентов с ОКС и ЧКВ – доказательная база

На сегодняшний день клиническое использование прасугрела ограничено больными с ОКС, подвергнувшихся ЧКВ. Эффективность и безопасность препарата у этой категории больных изучались в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction). В исследование включались больные ОКС как с подъемом сегмента ST (ОКСпST), так и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на ЭКГ, умеренного или высокого риска, у которых выполняли ЧКВ [18,19].

Согласно критериям включения, пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) могли быть включены в исследование в течение 12 ч от появления симптомов (первичное ЧКВ) или в интервале от 12 ч до 14 дней от начала симптомов (отсроченное ЧКВ). Из включенных в исследование 13608 пациентов 3534 составляли больные с ИмпST, и 10074 пациентов имели нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST). Согласно критериям включения, у пациентов с нестабильной стенокардией или ИМбпST симптомы ишемии должны были сохраняться 10 мин или более, при условии их возникновения в течение 72 ч до рандомизации. Также условием включения больных с ОКСбпST было наличие 3 баллов и более по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), либо наличие отклонения сегмента ST на 1 мм и более, либо повышение биомаркера некроза миокарда в периферической крови. Таким образом, включенные в исследование больные с ОКСбпST относились к категории умеренного и высокого риска. Следует отметить, что, поскольку TRITON было спланировано как исследование пациентов с ОКС, у которых выполняли ЧКВ, обязательным было наличие перед рандомизацией информации о коронарной анатомии (и, таким образом, о том, подходил ли пациент для лечения методом ЧКВ, или нет). Основными критериями исключения являлись лечение любым тиенопиридином в период до 5 дней перед рандомизацией, кардиогенный шок, недавняя фибринолитическая терапия, геморрагический диатез, ишемический инсульт, перенесенный в предыдущие 3 мес [18].

Перед выполнением ЧКВ пациенты были рандомизированы в группы с нагрузочными дозами прасугрела 60 мг или клопидогрела 300 мг. Прасугрел назначался пациентам, ранее не принимавшим ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов. После стентирования пациенты получали поддерживающие дозы препаратов: прасугрел 10 мг или клопидогрел 75 мг/д в течение 6-15 мес. Все пациенты также получали АСК в дозе 75-162 мг/д.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности в исследовании TRITON являлось время до развития любого из следующих событий: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт. Среди вторичных конечных точек можно выделить оценку показателя частоты проведения экстренной реваскуляризации и развития тромбоза стента за весь период наблюдения.

Результаты эффективности в исследовании TRITON показали, что после выполнения интервенционного лечения прием прасугрела статистически значимо уменьшал частоту первичной комбинированной конечной точки по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС, у которых выполняли ЧКВ, что отразилось в виде снижения относительного риска (ОР) на 19% [9,9% против 12,1%; ОР 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,73-0,90; $p<0,001$]. Такая динамика

наблюдалась в группе у пациентов с нестабильной стенокардией или ИМбпST, (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,73-0,93; p=0,002), и была даже более выраженной у пациентов с ИМпST (10% против 12,4%; ОР 0,79; 95% ДИ: 0,65-0,97; p=0,022).

Таким образом, терапия прасугрелом ассоциировалась с лучшими клиническими исходами по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС умеренного или высокого риска, у которых выполняется ЧКВ.

В дополнение к основным конечным точкам с целью более полной оценки эффективности прасугрела в сравнении с клопидогрелом было проведено несколько определенных протоколом дополнительных анализов данных этого исследования [19,20,21].

Эффективность препарата в отдельных подгруппах пациентов

В исследовании TRITON наибольшие преимущества прасугрела в сравнении с клопидогрелом наблюдались, помимо вышеупомянутых пациентов с ИМпST, в таких значимых подгруппах пациентов, как пациенты с сахарным диабетом (СД) и со стентами в коронарных артериях.

Установлено, что СД является фактором, неблагоприятно влияющим на течение ИБС, включая выраженность поражения атеросклерозом коронарных артерий (КА), скорость и частоту развития сердечной недостаточности, почечной недостаточности, кардиогенного шока и летального исхода [22,23].

В исследовании TRITON у пациентов с ОКС и СД (n=3146) эффективность и безопасность прасугрела были большими, чем у пациентов без СД. На фоне применения прасугрела у пациентов с СД наблюдалось уменьшение частоты достижения первичной конечной точки эффективности на 30%, а комбинированной конечной точки (смерть по любой причине, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, не связанные с коронарным шунтированием большие кровотечения по TIMI) – на 26% (14,6% против 19,2%; ОР 0,74; 95% ДИ: 0,62-0,89; p=0,001) [24].

Среди включенных в исследование TRITON пациентов с ОКС у 12844 пациентов (94% всей популяции) были установлены стенты в коронарной артерии (все типы). У пациентов со стентами эффективность прасугрела была выше по сравнению с клопидогрелом (12,0% против 13,7%; ОР 0,86; 95% ДИ: 0,77-0,95; p=0,002) [21]. Наибольшее преимущество перед клопидогрелом прасугрел продемонстрировал в подгруппе больных (n=5743) с имплантированными стентами с лекарственным покрытием. Снижение относительного риска развития тромбоза стента в этой подгруппе за весь период наблюдения составило 64% (0,84% против 2,31%; ОР 0,36; 95% ДИ: 0,22-0,58; p<0,0001) [21].

Наряду с оценкой эффективности и безопасности в подгруппах пациентов был проведен этапный анализ выживаемости с использованием фиксированного времени от начала лечения. Результаты исследования TRITON показали, что уже в первые 3 дня после рандомизации прасугрел показал более выраженное снижение частоты первичной конечной точки по сравнению с клопидогрелом (4,7% против 5,6%; ОР 0,82; 95% ДИ: 0,71-0,96; p=0,01), что свидетельствует о статистически значимом снижении относительного риска на 18% в острой фазе атеротромботического события в коронарных артериях. Эффективность сохранялась также и в период, начиная с 3-го дня, и до конца исследования (5,6% против 6,9% за 15 мес; ОР 0,80; 95% ДИ: 0,70-0,93; p=0,003), что свидетельствует о статистически значимом снижении относительного риска развития сердечно-сосудистых событий на 20% при длительном назначении прасугрела в поддерживающей дозе пациентам с ОКС.

Безопасность терапии

Актуальным вопросом выбора оптимальной терапии для конкретного пациента является вопрос переносимости отдельных лекарственных препаратов, и оценка риска проводимого лечения в целом. В частности, важным аспектом применения антитромботических препаратов является вопрос безопасности. Возможное повышения риска развития кровотечений при применении новых ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов является закономерной «оборотной стороной медали» их эффективности.

В исследовании TRITON были установлены нижеследующие конечные точки для оценки безопасности проводимой терапии: развитие не связанных с коронарным шунтированием (КШ) больших кровотечений (по классификации TIMI); не связанных с КШ жизнеугрожающих кровотечений (по классификации TIMI); не связанных с КШ больших или малых кровотечений (по классификации TIMI) [18,25].

В общей популяции пациентов с ОКС в исследовании TRITON риск кровотечений при назначении прасугрела оказался выше, чем при назначении клопидогрела (2,4% против 1,8%; ОР 1,32; 95% ДИ: 1,03-1,68; p=0,03 по большим кровотечениям; 1,4% против 0,9%; ОР 1,52; 95% ДИ: 1,08-2,13; p=0,01 по не связанным с КШ жизнеугрожающим кровотечениям; 5,0% против 3,8%; ОР 1,31; 95% ДИ: 1,11-1,56; p=0,002 по не связанным с КШ большим или малым кровотечениям) [19].

По данным 15-месячного наблюдения соотношение эффективности и безопасности терапии прасугрелом существенно различалось в отдельных подгруппах больных. Риск кровотечения был сравнительно наибольшим в трех подгруппах пациентов: с

инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе; у пожилых пациентов в возрасте 75 лет и старше; у больных с массой тела менее 60 кг.

При исключении из анализа пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, в возрасте 75 лет и старше, и с массой тела менее 60 кг, у остальных – значительного большинства пациентов (80%) – между группами пациентов, находившихся на терапии прасугрелом и клопидогрелом, отсутствовала статистически значимая разница по риску развития больших кровотечений по TIMI (p=0,17). У этих 80% пациентов терапия прасугрелом ассоциировалась со снижением комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт, нефатальное большое кровотечение (по TIMI) на 20% (p<0,001) [26].

Таким образом, прасугрел может быть рекомендован больным с ОКС, не имеющим чрезмерно высокого риска кровотечений, и не может быть рекомендован в отдельных подгруппах: у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, пациентам в возрасте 75 лет и старше, и с массой тела 60 кг и менее. Если лечащий врач после тщательной индивидуальной оценки соотношения «польза-риск» принимает решение о назначении препарата пациенту старше 75 лет или с малой массой тела, то поддерживающая доза препарата снижается в два раза, и составляет 5 мг 1 р/сут.

Необходимо отметить, что в тех подгруппах больных, где профиль эффективности препарата был самым благоприятным, риск кровотечений не имел статистически значимых различий в сравнении с пациентами, получающими терапию клопидогрелом. Поэтому с позиций данных, полученных в крупном рандомизированном исследовании, пациенты с ИМпST, пациенты с ОКС и ЧКВ с СД, и/или со стентами в коронарных артериях являются пациентами, у которых возможность назначения прасугрела как компонента двойной антиагрегантной терапии должна быть обязательна рассмотрена с позиции доказательной медицины.

Прасугрел или тикагрелор?

Отечественные и европейские рекомендательные документы отдают предпочтение применению прасугрела и тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС с выполненным ЧКВ. Оба препарата продемонстрировали способность более быстрой и выраженной ингибирующей способностью в отношении тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом, а их клинические преимущества подтвердили крупные клинические исследования, важнейшими из которых можно назвать исследования TRITON и PLATO. Полученные в этих исследованиях данные по эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора крайне сложно сопоставлять, так как существовали очевидные различия в популяции включенных пациентов, и в дизайне исследований [27-29].

Несмотря на то, что прасугрел и тикагрелор являются блокаторами $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов, они обладают различной фармакодинамикой, межлекарственными взаимодействиями и побочными эффектами [31]. При переходе с одного из этих препаратов на другой выражено меняется активность тромбоцитов [30,31].

На сегодняшний день нет данных какого-либо крупного рандомизированного клинического исследования по прямому сравнению эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора, за исключением недавно опубликованного исследования PRAGUE-18 (PRimary Angioplasty in patients with myocardial infarction transferred from General community hospitals to angioplasty Units of tertiary cardiology centers with or without Emergency thrombolysis) [32]. Результаты исследования PRAGUE-18 не показали какой-либо статистической разницы по эффективности и безопасности данных препаратов. Необходимо отметить, что исследование было завершено досрочно, так как промежуточный статистический анализ показал невозможность прийти к однозначным выводам, опираясь на размер включенной в исследование выборки больных.

Данные реальной клинической практики

Очевидно, что полнота информации, необходимой врачу для принятия оптимального решения о выборе терапии персонализировано для каждого пациента, может быть достигнута только тогда, когда данные реальной клинической практики дополняют результаты рандомизированных клинических исследований.

В 2018 г. Ivan Olier с соавторами опубликовали данные крупного регистра, собравшего данные по 89067 пациентам с ИМпST, которым с января 2007 г. по декабрь 2014 г. выполнялось первичное ЧКВ в различных медицинских центрах Англии и Уэлса [33]. Основной целью исследования была оценка 30-дневной и годовой летальности после выполнения ЧКВ в 3 группах пациентов: получавших клопидогрел, прасугрел или тикагрелор. Анализ данных методом логистической регрессии показал, что назначение прасугрела ассоциировалось со значительно более низкой смертностью, чем назначение клопидогрела как через 30 дней (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,78-0,97; p=0,014), так и через год после процедуры (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,82-0,97; p=0,011). Тикагрелор в сравнении с клопидогрелом не продемонстрировал статистически значимых различий по показателю 30-дневной (ОР 1,07; 95% ДИ: 0,95-1,21; p=0,237)

и годовой (ОР 1,058; 95% ДИ: 0,96-1,16; p=0,247) летальности. При этом назначение тикагрелора в сравнении с прасугрелом было ассоциировано со статистически значимо более высокими показателями 30-дневной и годовой летальности после первичного ЧКВ, соответственно, через 30 дней (ОР 1,22; 95% ДИ: 1,03-1,44; p=0,020) и через год (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,04-1,35; p=0,01).

Заслуживают внимания также данные одноцентрового регистра проведенного в США, результаты которого были опубликованы Mohamed Khayata с соавторами в 2017 г. [34]. Авторами был проведен ретроспективный анализ данных всех пациентов, поступивших в клинику Cleveland Clinic Akron General с января 2011 г. по март 2016 г., и вошедших в Национальную Американскую сердечно-сосудистую базу данных. Всем пациентам был установлен диагноз ОКС, проведено ЧКВ, и назначена ДАТ, вторым компонентом которой был либо клопидогрел, либо прасугрел, либо тикагрелор. Спустя 24 ч после назначения блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов оценивалась частота неблагоприятных событий (кардиогенный шок, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, кровотечение, необходимость в искусственной вентиляции легких). Всего в окончательный анализ вошли 1388 пациентов. В группе пациентов, получавших прасугрел (n=244), в течение 24 ч после приема препарата наблюдалась сравнительно более низкая частота общего числа неблагоприятных событий (p=0,049), а также частота развития кровотечений (p=0,028) и сердечной недостаточности (p=0,002). Сравнительно самая высокая частота развития кровотечений и сердечной недостаточности наблюдалась в группе клопидогрела (куда вошли 1012 пациента). Очевидными ограничениями для однозначной трактовки данных этого исследования являются проведение его в одном центре, ретроспективный характер, отсутствие рандомизации пациентов, значительная неравномерность числа пациентов на каждом типе терапии, и некоторые другие.

С позиций доказательной медицины представляется невозможным делать однозначные выводы и давать определенные рекомендации, опираясь на данные только реальной клинической практики, не подтвержденные данными крупных клинических исследований. Но нельзя не отметить, что полученные данные многоцентрового регистра Англии и Уэльса демонстрируют значимое преимущество прасугрела по влиянию на прогноз пациентов с ИМпST в крупном исследовании с участием более чем 89 тыс пациентов. Также в вышеописанном регистре, выполненном в США, выявлена значительная разница в безопасности терапии и клиническими исходами у пациентов с ОКС в зависимости от типа препарата в составе ДАТ. Несмотря на все существующие ограничения, данные реальной клинической практики предоставляют важную информацию, помогающую врачу при принятии клинических решений.

Замена второго антиагреганта в составе двойной терапии

Европейские рекомендации по двойной антиагрегантной терапии пациента с ИБС 2017 г. допускают перевод с одного антиагреганта на другой как при проведении ЧКВ, так и после его выполнения [35]. При переводе пациента на терапию прасугрелом после лечения клопидогрелом в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней наблюдается сходное или более выраженное ингибирование агрегации тромбоцитов. Перевод на прасугрел осуществляется через однократный прием пациентом нагрузочной дозы препарата 60 мг.

Заключение

Несмотря на прогресс, достигнутый за последние годы в профилактике, диагностике и лечении пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией, различные формы ИБС остаются лидирующими причинами смерти и снижения качества жизни больных, и составляют существенное экономическое бремя для системы здравоохранения.

Ключевую роль в лечении и профилактике ОКС играет антитромботическая терапия. ДАТ имеет решающее значение для предотвращения серьезных неблагоприятных событий, таких как сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и тромбоз стента у пациентов с ОКС. В связи с определенными ограничениями в применении клопидогрела в качестве второго компонента ДАТ у пациентов с ОКС с ЧКВ врач, прежде всего, должен рассмотреть возможность назначения прасугрела или тикагрелора.

Оптимальный выбор препарата должен быть соотнесен с имеющейся доказательной базой, накопленной по результатам рандомизированных клинических исследований, в соответствии с выбранным подходом к реперфузии и стратегии ведения каждого пациента.

Важным вопросом является переносимость отдельных лекарственных препаратов и оценка риска проводимого лечения.

Терапия прасугрелом в составе ДАТ ассоциируется с лучшими клиническими исходами по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС умеренного или высокого риска, у которых выполняется ЧКВ. В связи с более высокими уровнями кровотечения и отсутствием клинических преимуществ в отдельных подгруппах, прасугрел не может назначаться у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. Если после тщательной индивидуальной оценки отношения польза-риск

принимается решение в пользу назначения препарата пациенту старше 75 лет или с малой массой тела, то поддерживающая доза препарата снижается в два раза.

Данные, полученные в реальной клинической практике, показали, что при соблюдении этих рекомендаций, прасугрел демонстрирует оптимальную эффективность, безопасность и даже более значимое влияние на прогноз пациентов, чем по данным клинических исследований.

Прасугрел – это важный компонент современной антиагрегантной терапии, способный внести существенный вклад в снижение частоты таких сердечно-сосудистых событий, как сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт.

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 own opinion of the authors.

References / Литература

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152.
2. Demographic Yearbook of Russia (2015). Moscow: Rosstat; 2015. (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2015). М.: Росстат; 2015].
3. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. Nature. 2008;451:914-8. doi: 10.1038/nature06797.
4. Le Breton H., Plow E.F., Topol E.J. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. J Am Coll Cardiol. 1996;28(7):1643-51. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00417-2.
5. Mehta S.R., Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2003;41(4 Suppl S):79S-88S. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02831-0.
6. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Additon of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366:1607-21. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
7. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med. 2005;352:1179-89. doi: 10.1056/NEJMoa050522.
8. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F., et al.; on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2003;107:966-72. doi: 10.1161/01.CIR.0000051362.96946.15.
9. Fitzgerald D.J., Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. Hematology. 2007:114-120. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.114.
10. De Miguel A., Ibanez B., Badimón J.J. Clinical implications of clopidogrel resistance. Thromb Haemost. 2008;100:196-203.
11. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (part 1). Guidelines of the Society of Specialists in Emergency Cardiology. Emergency Cardiology. 2014;(1):42-62. (In Russ.) [Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии. Неотложная Кардиология. 2014;(1):42-62].
12. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
13. 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 Societof Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
14. Brandt J.T., Payne C.D., Wiviott S.D., et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. Am Heart J. 2007;153(1):66. doi:10.1016/j.ahj.2006.10.010.
15. Asai F., Jakubowski J.A., Naganuma H., et al. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine $P2Y_{12}$ inhibitor: a single ascending dose study in healthy humans. Platelets. 2006;17(4):209-17. doi: 10.1080/09537100600565551.
16. Jakubowski J.A., Payne C.D., Brandt J.T., et al. The platelet inhibitory effects and pharmacokinetics of prasugrel after administration of loading and maintenance doses in healthy subjects. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47(3):377-84. doi: 10.1097/01.fjc.0000210069.47205.c0.
17. Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L., et al. 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):2923-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740324.
18. Wiviott S.D., Antman E.M., Gibson C.M., et al. Evaluation of Prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J. 2006;152(4):627-35. doi: 10.1016/j.ahj.2006.04.012.
19. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
20. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A., 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. J Am Coll Cardiol. 2008;51(21):2028-33. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.002.
21. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITONTIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. Lancet. 2008;371(9621):1353-63. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60422-5.
22. Wu T., Wang L. Angiographic characteristics of the coronary artery in patients with type 2 diabetes. Experimental & Clinical Cardiology. 2002;7(4):199-200.
23. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2001;141(2):190-9. doi: 10.1067/mhj.2001.112404.
24. Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J., et al. 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(16):1626-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061.
25. Wiviott S., Antman E., Winters K., et al. Randomized comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine $P2Y_{12}$ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. Circulation. 2005;111:3366-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815.
26. Murphy S.A., Antman E.M., Wiviott S.D., et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with Prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. Eur Heart J. 2008;29(20):2473-2479. doi: 10.1093/eurheartj/ehn362.
27. 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.
28. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4.
29. Husted S, Boersma E. Case study: Ticagrelor in PLATO and Prasugrel in TRITON-TIMI 38 and TRILOGY-ACS trials in patients with acute coronary syndromes. Am J Ther. 2016;23:e1876-89. doi:10.1097/MJT.0000000000000237.
30. Khan N., Cox A.R., Cotton J.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral $P2Y_{12}$ inhibitors during the acute phase of a myocardial infarction: A systematic review. Tromb Res. 2016;143:141-8. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.019.
31. Angiolillo D.J., Curzen N., Gurbel P., et al. Pharmacodynamic evaluation of switching from ticagrelor to prasugrel in patients with stable coronary artery disease: Results of the SWAP-2 study (switching anti platelet-2). J Am Coll Cardiol. 2014;63:1500-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.032.
32. 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;134:1603-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823.
33. 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 Feb 2. pii: heartjnl-2017-312366. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312366.
34. Khayata M., Gabra J.N., Nasser M.F., et al. Comparison of Clopidogrel With Prasugrel and Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome: Clinical Outcomes From the National Cardiovascular Database ACTION Registry. Cardiol Res. 2017;8(3):105-10. doi: 10.14740/cr560w.
35. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. 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 Jan 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

About the Authors:
Mikhail Yu. Gilyarov *– MD, PhD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University*
Ekaterina V. Konstantinova *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University; Cardiologist, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov*

Сведения об авторах:
Гиляров Михаил Юрьевич *– д.м.н., зам. главного врача по терапевтической помощи, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет*
Константинова Екатерина Владимировна *– д.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; врач-кардиолог, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова*