

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: возможности прасугрела

Наталья Михайловна Воробьева*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзорной статье обсуждаются возможности применения ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергаемых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). Подробно рассмотрены результаты 4-х регистров, в которых выполнен сравнительный анализ эффективности и безопасности прасугрела с клопидогрелом или тикагрелором, а также всех 3-х ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов между собой. В регистре MULTIPRAC дополнительно оценили целесообразность перехода с терапии клопидогрелом на прием прасугрела в период стационарного лечения пациентов с ОКС и ЧКВ. Результаты регистров указывают на то, что применение прасугрела у пациентов с ОКС и ЧКВ ассоциируется со значительным снижением риска ишемических осложнений и смертности при приемлемом риске кровотечений, при этом прасугрел эффективнее и безопаснее клопидогрела и, как минимум, не уступает тикагрелору, а по данным некоторых регистров, даже превосходит его по ряду показателей.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

Для цитирования: Воробьева Н.М. Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: возможности прасугрела. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):935-943. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-935-943

P2Y₁₂ Receptor Inhibitors in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention: Possibilities of Prasugrel

Natalya M. Vorobyeva*

Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The possibilities of P2Y₁₂ receptor inhibitors application in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) are discussed in the article. The results of 4 registries in which a comparative analysis of the efficacy and safety of prasugrel with clopidogrel or ticagrelor was performed, as well as of all 3 P2Y₁₂-receptor inhibitors among themselves, are considered in detail. The feasibility of replacing clopidogrel to prasugrel during the inpatient treatment of patients with ACS and PCI was evaluated additionally in the MULTIPRAC registry. The results of the registries demonstrate that the use of prasugrel in patients with ACS and PCI is associated with a significant reduction in the risk of ischemic complications and mortality with an acceptable risk of bleeding. At the same time, prasugrel was more effective and safer than clopidogrel and at least was non-inferior to ticagrelor, and according to some registries, even surpasses it in a number of indicators.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, P2Y₁₂ receptor inhibitors, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

For citation: Vorobyeva N.M. P2Y₁₂ Receptor Inhibitors in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention: Possibilities of Prasugrel. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):935-943. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-935-943

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

Введение

В соответствии с действующими рекомендациями [1-5] по лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), им следует назначать двойную антитромбоцитарную терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту (АСК) в комбинации с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, в течение, по крайней

мере, 12 мес после ОКС. Применение двойной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС, перенесших ЧКВ, крайне важно для предупреждения таких неблагоприятных событий, как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и тромбоз стента. Клопидогрел остается наиболее известным и широко используемым ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, несмотря на то, что в последние годы появились препараты с более мощным антитромбоцитарным эффектом – прасугрел и тикагрелор, которые продемонстрировали преимущества над клопидогре-

Received / Поступила: 12.11.2018

Accepted / Принята в печать: 14.11.2018

лом в отношении профилактики повторных ишемических событий у больных ОКС в ряде исследований [6-7].

Прасугрел и тикагрелор относятся к ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов, но при этом прасугрел, как и клопидогрел, является производным тиенопиридина, а тикагрелор – нетиенопиридиновый ингибитор, производное циклопентилтриазолопиримидина. Оба препарата характеризуются более быстрым началом действия и обеспечивают более выраженное и стойкое ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом [8-9]. В отличие от производных тиенопиридина, тикагрелор оказывает на тромбоциты прямое и обратимое действие [10]. Будучи более сильными ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, прасугрел и тикагрелор в большей степени, чем клопидогрел, подходят для лечения пациентов с высоким риском тромботических осложнений, однако и риск кровотечений при лечении данными препаратами несколько выше, на что указывают результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием данных препаратов.

Рандомизированные контролируемые исследования с участием прасугрела и тикагрелора

Так, в исследовании TRITON-TIMI 38 [6] сравнили эффективность и безопасность клопидогрела и прасугрела у 13608 больных ОКС, перенесших ЧКВ и получающих АСК. Подавляющее большинство (n=10074) пациентов имели нестабильную стенокардию или ИМ без подъема сегмента ST, около трети пациентов (n=3534) – ИМ с подъемом сегмента ST. Длительность лечения производными тиенопиридина составила в среднем 14,5 мес. Частота событий первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) составила 12,1% в группе клопидогрела и 9,9% в группе прасугрела (относительный риск [ОР] 0,81; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,73-0,90; p<0,001). Помимо этого, в группе прасугрела было выявлено значительное снижение частоты ИМ (7,4% против 9,7% в группе клопидогрела; p<0,001), экстренной реваскуляризации целевой коронарной артерии (2,5% против 3,7%; p<0,001) и тромбоза стента (1,1% против 2,4%; p<0,001). Большое кровотечение возникло у 2,4% пациентов в группе прасугрела и у 1,8% – в группе клопидогрела (ОР 1,32; 95%ДИ 1,03-1,68; p=0,03). Также в группе прасугрела оказалась выше частота жизнеугрожающих кровотечений (1,4% против 0,9%; p=0,01), включая фатальные (0,4% против 0,1%; p=0,002). Несмотря на значительное увеличение частоты геморрагических осложнений в группе прасугрела, общая клиническая вы-

года, которую оценивали по сумме случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и больших кровотечений, тем не менее, указывала на преимущества прасугрела над клопидогрелом (12,2% против 13,9%; ОР 0,87; 95%ДИ 0,79-0,95; p=0,004).

В исследовании PLATO [7] 18624 больных ОКС, получающих АСК, были рандомизированы для лечения тикагрелором или клопидогрелом в течение 12 мес. Нестабильная стенокардия имела место у 3112 человек, ИМ без подъема сегмента ST – у 7955, ИМ с подъемом сегмента ST – у 7026 пациентов. События первичной конечной точки эффективности (комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) произошли у 9,8% пациентов в группе тикагрелора и у 11,7% – в группе клопидогрела (ОР 0,84; 95%ДИ 0,77-0,92; p<0,001). Анализ отдельных компонентов первичной конечной точки показал, что в группе тикагрелора оказались ниже частота ИМ (5,8% против 6,9%; p=0,005) и сердечно-сосудистой смерти (4,0% против 5,1%; p=0,001), но не инсульта (1,5% против 1,3%; p=0,22). Частота смерти от любых причин также была меньше в группе тикагрелора (4,5% против 5,9%; p<0,001). Частота больших кровотечений была практически одинаковой (11,6% в группе тикагрелора против 11,2% – в группе клопидогрела; p=0,43), но в группе тикагрелора оказалась выше частота большого кровотечения, не связанного с операцией коронарного шунтирования (4,5% против 3,8%, p=0,03), включая фатальное внутричерепное кровоизлияние.

Таким образом, результаты исследований TRITON-TIMI 38 и PLATO свидетельствуют о том, что у больных ОКС и прасугрел, и тикагрелор существенно превосходят клопидогрел по эффективности, но несколько уступают по безопасности. При этом полученные данные не позволяют сделать вывод о том, какой из двух ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрел или тикагрелор – более безопасен. До настоящего времени крупномасштабных РКИ, обладающих достаточной статистической мощностью, в которых бы напрямую сравнили прасугрел и тикагрелор, не проводили. Кроме того, в текущих клинических рекомендациях у пациентов с ОКС и ЧКВ оба препарата имеют одинаковый класс рекомендаций и уровень доказательности – 1B (за исключением пациентов с инсультом в анамнезе). Следует отметить, что за последние годы все же было выполнено несколько относительно небольших прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора у пациентов с ОКС и ЧКВ, а также создан ряд регистров, отражающих применение данных препаратов в условиях реальной клинической практики. В настоящей статье будут рассмотрены 4 регистра, результаты которых были опубликованы в 2016-2018 гг.

Результаты наблюдательных исследований реальной клинической практики с участием прасугрела

В 2016 г. обнародованы результаты американского ретроспективного когортного исследования [11], в котором использовали базу данных IMS Health Hospital Charge Data Master и сравнили между собой прасугрел и тикагрелор. Среди 157479 пациентов, госпитализированных и выписанных из стационара с диагнозом ОКС в период с 1 августа 2011 г. по 30 апреля 2013 г., отобрали 16098 пациентов, подвергнутых ЧКВ. Из них 13134 человека принимали прасугрел, 2964 – тикагрелор. При проведении анализа этих пациентов рассматривали как первичную, «неотобранную» популяцию, внутри которой пациенты обеих групп существенно различались между собой по целому ряду характеристик. Так, по сравнению с группой прасугрела пациенты в группе тикагрелора были старше, среди них было больше женщин, у них оказался выше риск ишемических и геморрагических осложнений. В группе прасугрела была выше частота нестабильной стенокардии, тогда как различий по типу ИМ (с подъемом или без подъема сегмента ST) между группами не было. Группы также не различались по частоте сахарного диабета (СД) и пропорции пациентов с ИМ и реваскуляризацией миокарда в анамнезе. После подбора по показателю предрасположенности из 16098 пациентов были отобраны 5322 человека (вторичная, «отобранная» популяция), и сформированы группы прасугрела и тикагрелора с равным количеством участников (n=2661), которые были полностью сопоставимы по всем исходным характеристикам.

Особенности процедур ЧКВ были подобны у «неотобранных» пациентов обеих групп, включая частоту выполнения вмешательства на одном или нескольких сосудах, количество имплантированных стентов и тип стента (голометаллический или с лекарственным покрытием). Приблизительно у 75% пациентов в каждой группе был имплантирован стент с лекарственным покрытием. Пациенты в группе прасугрела чаще получали ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, а пациенты в группе тикагрелора – клопидогрел и бивалирудин.

При включении пациентов руководствовались критериями, предписанными в американской инструкции к прасугрелу (Effient®) [12], которые были применены ко всем пациентам в исследовании, независимо от типа используемого ингибитора P2Y₁₂-рецепторов. Поскольку ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) являются противопоказаниями для лечения прасугрелом [12], такие пациенты были исключены из исследования. Также исключили пациентов в возрасте ≥75 лет без СД или с ИМ в анамнезе, т. к. лечение прасугрелом им не рекомендуется

[12, 13], хотя эти ограничения не относятся к тикагрелору.

В качестве первичной конечной точки оценивали общую частоту неблагоприятных клинических событий – NACE (net adverse clinical events), которую определяли как сумму крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE или major adverse cardiovascular events) и большого кровотечения. Показатель MACE включал в себя смерть от всех причин или любое сердечно-сосудистое событие (инсульт/ТИА, повторная госпитализация по поводу ИМ, нестабильной стенокардии или застойной сердечной недостаточности, реваскуляризация миокарда (ЧКВ или коронарное шунтирование) или тромбоз стента). Контрольные визиты осуществляли через 30 и 90 дней после выписки из стационара. Основная цель исследования заключалась в проверке гипотезы, что эффективность и безопасность прасугрела не хуже таковых тикагрелора.

В течение 30 дней в «неотобранной» популяции частота событий NACE в группе прасугрела была значительно ниже, чем в группе тикагрелора (5,6% против 9,3%; $p < 0,001$). В «отобранной» популяции частота событий NACE в группе прасугрела также оказалась меньше (6,5% против 8,4%; $p = 0,009$), а риск NACE на 22% ниже (ОР 0,78; 95%ДИ 0,64-0,94; $p_{\text{не хуже}} < 0,001$), чем в группе тикагрелора.

В течение 90 дней в «неотобранной» популяции частота событий NACE в группе прасугрела также была существенно меньше, чем в группе тикагрелора (9% против 13,4%; $p < 0,001$). В «отобранной» популяции частота событий NACE в группе прасугрела по-прежнему была несколько ниже (10,9% против 12,5%; $p = 0,085$), но различия между группами не были статистически значимыми. При этом риск NACE в группе прасугрела был на 12% ниже (ОР 0,88; 95%ДИ 0,76-1,02; $p_{\text{не хуже}} < 0,001$), чем в группе тикагрелора.

Когда компоненты NACE были оценены отдельно, в «неотобранной» популяции наблюдали значительно более низкую частоту событий MACE в группе прасугрела в течение 30 и 90 дней (табл. 1). В «отобранной» популяции в течение 30 дней в группе прасугрела частота событий MACE также была значимо меньше, а риск – ниже на 20% по сравнению с группой тикагрелора. В течение 90 дней частота событий MACE в группе прасугрела снова была немного ниже, чем в группе тикагрелора, но без статистически значимых различий между группами. Гипотеза о том, что эффективность прасугрела не уступает таковой тикагрелора, также подтверждалась.

Когда компоненты MACE рассмотрели отдельно, то в «неотобранной» популяции частота смерти от всех причин в течение 30 и 90 дней в группе прасугрела была значительно ниже, чем в группе тикагрелора (табл. 1). В «отобранной» популяции статистически

Table 1. Clinical outcomes for 30 and 90 days in patients with ACS and PCI [adapted from 11]

Таблица 1. Клинические исходы в течение 30 и 90 дней у пациентов с ОКС и ЧКВ [адаптировано из 11]

Исходы	«Неотобранная» популяция			«Отобранная» популяция			ОР (95%ДИ)	P _{не хуже}
	Прасургрел n=13134	Тикагрелор n=2964	p	Прасургрел n=2661	Тикагрелор n=2661	p		
30-дневные исходы (%)								
NACE	5,6	9,3	<0,001	6,5	8,4	0,009	0,78 (0,64-0,94)	<0,001
MACE	4,5	7,5	<0,001	5,4	6,8	0,033	0,80 (0,64-0,98)	<0,001
Смертность	1,6	3,0	<0,001	2,1	2,5	0,361	0,85 (0,60-1,21)	0,027
Любое сердечно-сосудистое событие:	3,0	4,7	<0,001	3,4	4,4	0,044	0,77 (0,59-1,00)	<0,001
ИМ	0,5	1,2	<0,001	0,5	1,2	0,003	0,39 (0,21-0,75)	<0,001
Реваскуляризация	1,8	2,3	0,048	1,9	2,4	0,186	0,78 (0,54-1,13)	0,011
СН	0,7	1,5	<0,001	1,1	1,4	0,317	0,78 (0,48-1,27)	0,042
Нестабильная стенокардия	0,1	0,2	0,221	0,1	0,2	0,414	0,50 (0,09-2,73)	0,156
Тромбоз стента	0,2	0,5	0,003	0,2	0,5	0,046	0,33 (0,11-1,03)	0,013
ТИА	0,1	0	0,601	0,1	0	-	-	-
Инсульт	0,1	0,3	0,010	0,1	0,2	0,414	0,50 (0,09-2,73)	0,156
Кровотечения	1,7	2,8	<0,001	1,6	2,5	0,026	0,65 (0,45-0,95)	<0,001
90-дневные исходы (%)								
NACE	9,0	13,4	<0,001	10,9	12,5	0,085	0,88 (0,76-1,02)	<0,001
MACE	7,2	10,7	<0,001	8,9	10,0	0,149	0,88 (0,75-1,04)	<0,001
Смертность	1,8	3,5	<0,001	2,5	2,9	0,398	0,87 (0,63-1,20)	0,026
Любое сердечно-сосудистое событие:	5,5	7,7	<0,001	6,7	7,5	0,240	0,90 (0,73-1,08)	0,001
ИМ	1,2	2,1	<0,001	1,2	2,2	0,003	0,53 (0,34-0,81)	<0,001
Реваскуляризация	3,5	4,2	0,073	3,8	4,3	0,408	0,89 (0,69-1,16)	0,014
СН	1,2	2,3	<0,001	1,9	2,2	0,499	0,88 (0,61-1,28)	0,051
Нестабильная стенокардия	0,1	0,2	0,791	0,2	0,2	1,0	1,00 (0,25-3,99)	0,398
Тромбоз стента	0,3	0,7	0,006	0,4	0,7	0,131	0,56 (0,26-1,20)	0,025
ТИА	0,1	0	0,700	0,2	0	-	-	-
Инсульт	0,2	0,3	0,101	0,2	0,2	0,739	0,80 (0,22-2,98)	0,273
Кровотечения	2,9	4,4	<0,001	3,4	4,0	0,221	0,84 (0,64-1,11)	0,006

ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; NACE (net adverse clinical events) – суммарная частота MACE и большого кровотечения; MACE (major adverse cardiovascular events) – суммарная частота смерти от всех причин и любого сердечно-сосудистого события (инсульт/ТИА, повторная госпитализация по поводу ИМ, нестабильной стенокардии или застойной сердечной недостаточности, реваскуляризация миокарда [ЧКВ или коронарное шунтирование] или тромбоз стента)

значимых различий по частоте смерти от всех причин между группами не было, но гипотеза о том, что прасургрел не хуже тикагрелора, по-прежнему подтверждалась. Подобные закономерности были получены и для любого сердечно-сосудистого события, кроме нестабильной стенокардии и ТИА.

В течение 30 и 90 дней в «неотобранной» популяции частота больших кровотечений в группе прасургрела была значительно меньше, чем в группе тикагрелора (табл. 1). В «отобранной» популяции в течение 30 дней в группе прасургрела частота кровотечений была ниже (1,6% против 2,5%; p=0,026), чем в группе тикагрелора, что соответствовало снижению риска кровотечений на 35% (ОР 0,65; 95%ДИ 0,45-0,95;

p_{не хуже} <0,001). В течение 90 дней существенных различий по частоте кровотечений между группами прасургрела и тикагрелора не было.

В этом ретроспективном наблюдательном исследовании впервые выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности прасургрела и тикагрелора в реальной клинической практике. Исследование подтвердило гипотезу о том, что прасургрел не хуже тикагрелора при оценке неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС и ЧКВ в течение 30 и 90 дней. При этом лечение прасургрелом было ассоциировано со значительно более низкой частотой событий NACE и MACE в течение 30 дней по сравнению с тикагрелором, однако это следует интерпретировать с осторожностью,

учитывая определенные ограничения наблюдательных исследований и отсутствие прямых сравнений этих двух препаратов в рамках РКИ. В целом результаты исследования указывают на то, что в реальной практике эффективность и безопасность прасугрела и тикагрелора при оценке 30- и 90-дневных исходов у пациентов с ОКС и ЧКВ примерно одинаковы.

В европейском регистре MULTIPRAC [14], результаты которого также были опубликованы в 2016 г., прасугрел сравнили с клопидогрелом. Это исследование интересно тем, что во время госпитализации часть пациентов перешли с приема одного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов на другой, при этом наиболее значительная доля пациентов переключилась с приема клопидогрела на лечение прасугрелом, что позволило выделить таких пациентов в отдельную группу, проанализировать исходы и оценить целесообразность смены антиагреганта. В этом проспективном неинтервенционном исследовании участвовали пациенты из 25 медицинских центров в 9 странах в период с июня 2011 г. по июнь 2013 г. Во всех центрах тактика ведения пациентов с ОКС была единой и предусматривала назначение одного из двух доступных в то время ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрела или прасугрела) на догоспитальном этапе.

В исследование включали пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST, получивших нагрузочную дозу тиаенопиридина (60 мг прасугрела или 300/600 мг клопидогрела) немедленно после установления диагноза до или во время транспортировки в ангиографическую лабораторию стационара для проведения первичного ЧКВ. Из 2036 отобранных для анализа смертности через год пациентов 927 человек (45,5%) получили нагрузочную дозу прасугрела и 1109 (54,5%) – клопидогрела. Величина нагрузочной дозы клопидогрела у подавляющего большинства (84%) пациентов составила 600 мг, а нагрузочная доза прасугрела была 60 мг почти у всех пациентов (99,5%). При включении в исследование 15,7% больных постоянно принимали АСК и 2,7% – клопидогрел. Треть пациентов (34,2%) также получили ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa на догоспитальном этапе или в стационаре, при этом была тенденция к более частому их использованию в группе прасугрела (35,7% против 30,6%; $p=0,072$).

В ангиографической лаборатории часть пациентов повторно получили нагрузочную дозу ингибитора P2Y₁₂-рецепторов; с этой целью чаще назначали прасугрел, чем клопидогрел (20,2% против 2,3%). Перед выпиской из стационара почти 20% пациентов были переведены с приема одного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов на другой. Наиболее часто пациентов переводили с лечения клопидогрелом на прием прасугрела (48,9%) или тикагрелора (11,8%). Частота пере-

ключения с приема прасугрела на другие антиагреганты составила 11% (на клопидогрел – 8,2%, на тикагрелор – 2,8%).

В зависимости от типа ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, используемого для нагрузочной дозы на догоспитальном этапе, для первичного анализа пациенты были распределены на 4 группы: группа прасугрела ($n=824$), группа клопидогрела ($n=425$), группа перехода с приема клопидогрела на прасугрел ($n=544$) и «другая» группа ($n=243$). Как и в предыдущем исследовании, исходные характеристики пациентов несколько различались. Пациенты в группе прасугрела были существенно моложе, среди них было больше мужчин, ниже частота инсульта/ТИА, ИМ или ЧКВ в анамнезе, а также периферического атеросклероза, застойной сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и СД. При этом количество пораженных коронарных артерий и локализация инфаркт-связанной артерии были подобны, но время от начала симптомов ИМ до первичного ЧКВ оказалось на 18 мин короче в группе прасугрела.

Длительность проспективного наблюдения составила 1 год. В качестве конечной точки учитывали случаи смерти от любых причин с выделением сердечно-сосудистой смертности. Медиана времени между первичным ЧКВ и контрольным визитом через 1 год была 360 дней (интерквартильный размах 343-375 дней) и практически не различалась между группами прасугрела и клопидогрела (360 против 362 дней). За время наблюдения умерло 49 пациентов, из них 10 – в период госпитализации, 39 – за время 1-летнего проспективного наблюдения. 22 смертельных случая были идентифицированы как сердечно-сосудистая смерть, 16 – не сердечно-сосудистая, в 11 случаях причина смерти не известна. Частота сердечно-сосудистой смертности составила 0,5% в группе прасугрела, 2,6% – в группе клопидогрела, 0,6% – в группе перехода с приема клопидогрела на прасугрел и 1,6% – в «другой» группе.

В группе прасугрела ОР для сердечно-сосудистой смертности составил 0,25 (95%ДИ 0,07-0,89); для смертности от любой причины – 0,61 (95%ДИ 0,26-1,39); для предполагаемой сердечно-сосудистой смертности – 0,42 (95%ДИ 0,16-1,12) по сравнению с группой клопидогрела.

В группе перехода с приема клопидогрела на прасугрел ОР для сердечно-сосудистой смертности был 0,23 (95%ДИ 0,05-1,04); для смерти от любой причины – 0,24 (95%ДИ 0,07-0,85); для предполагаемой сердечно-сосудистой смерти – 0,25 (95%ДИ 0,07-0,94) по сравнению с группой клопидогрела.

Для вторичного анализа пациентов сгруппировали в зависимости от типа ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, рекомендованного при выписке из стационара. Среди

2026 больных, выписанных из стационара, 1344 (66,3%) человека на момент выписки принимали прасугрел, 491 (24,2%) – клопидогрел, 156 (7,7%) – тикагрелор и 35 (1,7%) не получали ингибитор P2Y₁₂-рецепторов. В этот анализ включили 39 смертельных случаев, произошедших в течение года после выписки из стационара.

Частота сердечно-сосудистой смерти составила 0,2% в группе прасугрела и 1,4% – в группе клопидогрела. В группе прасугрела ОР для сердечно-сосудистой смерти был 0,12 (95%ДИ 0,03-0,56); для смерти от любой причины – 0,41 (95%ДИ 0,17-1,02); для предполагаемой сердечно-сосудистой смерти – 0,31 (95%ДИ 0,10-0,91) по сравнению с клопидогрелом. В группе тикагрелора частота сердечно-сосудистой смерти, смерти от любой причины и предполагаемой сердечно-сосудистой смерти составила 1,3%, 3,8% и 1,9%, соответственно. У пациентов, которые при выписке не принимали ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, частота сердечно-сосудистой смерти была 2,9%, смерти от любой причины – 5,7%, предполагаемой сердечно-сосудистой смерти – 2,9%.

Результаты регистра MULTIPRAC свидетельствуют о том, что у пациентов с ОКС и первичным ЧКВ, которые начинали прием ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов на догоспитальном этапе, лечение прасугрелом было ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистой смерти в течение 1 года наблюдения на 75% по сравнению с клопидогрелом. Полученные данные соответствуют результатам других регистров и РКИ TRITON-TIMI 38 и поддерживают действующие рекомендации о предпочтительном использовании прасугрела по отношению к клопидогрелу у пациентов с ОКС и ЧКВ.

В 2017 г. стали доступны результаты американского регистра ACTION [15], в котором оценили госпиталь-

ные исходы у пациентов с ОКС в зависимости от типа ингибитора P2Y₁₂-рецепторов. В это одноцентровое ретроспективное когортное исследование включили 1388 пациентов, госпитализированных и выписанных с диагнозом ОКС в период с января 2011 г. по март 2016 г. и получавших АСК в комбинации с одним из трех ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов: клопидогрелом (n=1012), прасугрелом (n=244) или тикагрелором (n=132). Все пациенты начинали принимать ингибитор P2Y₁₂-рецепторов в первые 24 ч госпитализации.

Первичной конечной точкой была комбинация крупных неблагоприятных клинических событий (major adverse clinical events – MACE) в период госпитализации, таких как кардиогенный шок, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, сердечная недостаточность, кровотечение и потребность в искусственной вентиляции легких. Кровотечения включали ретроперитонеальное, желудочно-кишечное и из мочевыводящих путей. Каждое событие MACE было проанализировано отдельно в качестве вторичной конечной точки.

События комбинированной первичной конечной точки возникли у 14% пациентов: фибрилляция предсердий – у 1%, фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия – у 1,2%, кардиогенный шок – у 5%, сердечная недостаточность – у 8,6%, кровотечение – у 3,6%, потребность в искусственной вентиляции легких – у 0,4% пациентов.

Сравнительный анализ показал, что в группе прасугрела оказалась самая низкая частота всех событий MACE (p=0,049), а также отдельно сердечной недостаточности (p=0,002) и кровотечений (p=0,028) (табл. 2). По сравнению с прасугрелом в группе клопидогрела риск событий MACE был выше в 1,8 раза (ОР 1,76; 95%ДИ 1,10-2,81; p<0,05), риск развития

Table 2. Clinical outcomes in patients with ACS [adapted from 15]

Таблица 2. Клинические исходы у пациентов с ОКС [адаптировано из 15]

Исходы	Клопидогрел n=1,012	Прасугрел n=244	Тикагрелор n=142	ОР (95%ДИ)	
				Клопидогрел против Прасугрела	Клопидогрел против Тикагрелора
Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, %	4	9	9	0,44 (0,09-2,23)	0,42 (0,14-1,25)
Фибрилляция предсердий, %	5	0	6	-	0,73 (0,22-2,45)
Сердечная недостаточность, %	10	4	5	2,96 (1,47-5,94)*	2,02 (0,92-4,45)
Кардиогенный шок, %	4	6	5	0,76 (0,41-1,42)	0,83 (0,37-1,88)
Потребность в ИВЛ, %	2	0	3	-	0,49 (0,08-2,98)
Кровотечение, %	4	1	3	5,50 (1,32-22,85)*	1,45 (0,51-4,12)
Комбинация неблагоприятных событий, %	15	9	16	1,76 (1,10-2,81)*	0,92 (0,56-1,51)

*p<0,05
 ОКС – острый коронарный синдром; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИВЛ – искусственная вентиляция легких

сердечной недостаточности выше почти в 3 раза (ОР 2,96; 95%ДИ 1,47-5,94; $p < 0,05$), а риск кровотечения выше в 5,5 раз (ОР 5,50; 95%ДИ 1,32-22,85; $p < 0,05$).

Таким образом, в этом одноцентровом наблюдательном исследовании сравнили госпитальные исходы у пациентов с ОКС, получавших клопидогрел, прасугрел или тикагрелор. Несмотря на некоторые ограничения, связанные с небольшим количеством пациентов в группах прасугрела и тикагрелора и неравномерной пропорцией пациентов во всех трех группах, было показано, что из трех ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов прасугрел оказался наиболее эффективным и безопасным препаратом с меньшей частотой развития событий MACE, сердечной недостаточности и кровотечения.

В 2018 г. опубликованы результаты крупного английского регистра British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) PCI [16], в котором участвовало чуть более 89000 пациентов с ОКС и ЧКВ из Англии и Уэльса. Регистр BCIS PCI представляет собой ретроспективное исследование проспективно отобранных данных пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичному ЧКВ в период с января 2007 г. по декабрь 2014 г.

Первичная цель исследования состояла в изучении взаимосвязи между использованием конкретного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрел, прасугрел и тикагрелор) и показателями 30-дневной и 1-летней смертности. Помимо смертности, оценивали госпитальную частоту больших кровотечений и крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse clinical events – MACE). Кровотечения включали

внутричерепное кровоизлияние, ретроперитонеальную гематому, желудочно-кишечное кровотечение, тампонаду перикарда, любое кровотечение с потребностью в гемотрансфузии, а также кровотечение из артериального доступа при выполнении ЧКВ. Показатель MACE представлял собой комбинацию госпитальной смертности, повторного ИМ и реваскуляризации (экстренная коронарная ангиография или повторное ЧКВ).

Среди 125424 пациентов, подвергнутых первичному ЧКВ, были отобраны 89067 (71%) человек, из которых 58248 пациентов принимали клопидогрел, 17714 – прасугрел, 13105 – тикагрелор. Как и в других регистрах, пациенты всех трех групп существенно различались между собой по ряду характеристик. Например, пациенты в группе клопидогрела были старше, среди них было больше женщин, у них была выше частота периферического атеросклероза, гиперхолестеринемии, артериальной гипертонии, хронической болезни почек, а также коронарного шунтирования, ЧКВ, инсульта и ИМ в анамнезе. Пациенты в группе прасугрела были моложе, среди них было больше мужчин, выше частота курения и ниже – СД.

Особенности процедур ЧКВ также существенно различались между тремя группами. Так, в группе клопидогрела было больше пациентов с кардиогенным шоком и потребностью в использовании внутриаортальной баллонной контрпульсации; реже назначали бивалирудин, использовали радиальный доступ и выполняли тромбэктомия; чаще проводили вмешательство на нескольких артериях. В группе прасугрела было больше пациентов с кровотокотом TIMI 0, но меньше – с потребностью в искусственной вентиляции легких. В группе тикагрелора чаще имплантировали стенты с

Table 3. The risk of adverse events in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention [adapted from 16]

Таблица 3. Риск неблагоприятных событий у пациентов с ОКС и ЧКВ [адаптировано из 16]

Исходы	Группы сравнения	ОР (95%ДИ)	p
MACE	Прасугрел против Клопидогрела	0,94 (0,84-1,06)	0,296
	Тикагрелор против Клопидогрела	1,17 (1,04-1,32)	0,011
	Тикагрелор против Прасугрела	1,25 (1,06-1,47)	0,008
Кровотечения	Прасугрел против Клопидогрела	0,73 (0,59-0,91)	0,005
	Тикагрелор против Клопидогрела	0,65 (0,49-0,85)	0,002
	Тикагрелор против Прасугрела	0,87 (0,60-1,25)	0,441
30-дневная смертность	Прасугрел против Клопидогрела	0,87 (0,78-0,97)	0,014
	Тикагрелор против Клопидогрела	1,07 (0,95-1,21)	0,237
	Тикагрелор против Прасугрела	1,22 (1,03-1,44)	0,020
1-летняя смертность	Прасугрел против Клопидогрела	0,89 (0,82-0,97)	0,011
	Тикагрелор против Клопидогрела	1,06 (0,96-1,16)	0,247
	Тикагрелор против Прасугрела	1,19 (1,04-1,35)	0,010

ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; MACE (major adverse cardiovascular events) – суммарная частота госпитальной смертности, повторного инфаркта миокарда и реваскуляризации (экстренная коронарная ангиография или повторное ЧКВ)

лекарственным покрытием и реже использовали ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa.

Показатели 30-дневной и 1-летней смертности оказались наиболее высокими в группе клопидогрела (6,5% и 10,2% соответственно; $p < 0,001$), наиболее низкими – в группе прасугрела (3,6% и 5,9%; $p < 0,001$), а в группе тикагрелора имели промежуточные значения (5,5% и 8,5%; $p < 0,001$) (табл. 3). Аналогично госпитальная частота событий MACE была значительно ниже в группе прасугрела (3,2%) по сравнению с группами клопидогрела (4,9%) и тикагрелора (4,8%) ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Госпитальная частота кровотечений оказалась существенно выше в группе клопидогрела (1,5%) по сравнению с группой прасугрела (0,7%) и тикагрелора (0,6%) ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

По сравнению с клопидогрелом терапия прасугрелом была ассоциирована со снижением риска 30-дневной смертности на 13% (ОР 0,87; 95%ДИ 0,78-0,97; $p = 0,014$) и 1-летней – на 11% (ОР 0,89; 95%ДИ 0,82-0,97; $p = 0,011$), а также с уменьшением риска больших кровотечений в период госпитализации на 27% (ОР 0,73; 95%ДИ 0,59-0,91; $p = 0,005$) при практически одинаковом риске событий MACE (ОР 0,94; 95%ДИ 0,84-1,06; $p = 0,30$).

При сравнении между собой клопидогрела и тикагрелора не обнаружили различий по величине риска 30-дневной (ОР 1,07; 95%ДИ 0,95-1,21; $p = 0,24$) и 1-летней (ОР 1,06; 95%ДИ 0,96-1,16; $p = 0,25$) смертности.

Наконец, лечение тикагрелором было ассоциировано с повышением риска 30-дневной смертности на 22% (ОР 1,22; 95%ДИ 1,03-1,44; $p = 0,02$) и 1-летней – на 19% (ОР 1,19; 95%ДИ 1,04-1,35; $p = 0,01$) по сравнению с прасугрелом. Также в группе тикагрелора риск событий MACE был на 25% выше (ОР 1,25; 95%ДИ 1,06-1,47; $p = 0,008$), чем в группе прасугрела, при сопоставимом риске большого кровотечения (ОР 0,87; 95%ДИ 0,60-1,15; $p = 0,44$).

Таким образом, результаты регистра BCIS PCI с участием около 89000 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичному ЧКВ, свидетельствуют о том, что лечение прасугрелом было ассоциировано со значимым снижением 30-дневной и 1-летней смертности по сравнению с клопидогрелом и тикагрелором. Поскольку маловероятно, что для прямого сравнения прасугрела и тикагрелора в будущем будут выполнены РКИ с адекватной статистической мощностью и столь же большим количеством

участников, данное исследование, безусловно, представляет огромный интерес, а его результаты могут учитываться врачами при принятии клинического решения.

Заключение

В целом результаты РКИ и наблюдательных исследований реальной клинической практики указывают на то, что применение прасугрела у пациентов с ОКС и ЧКВ ассоциируется со значительным снижением риска ишемических осложнений при приемлемом риске кровотечений. Сравнительный анализ показал, что прасугрел эффективнее и безопаснее клопидогрела, и, как минимум, не уступает тикагрелору, а по данным некоторых регистров, даже превосходит его по ряду показателей.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями прасугрел следует назначать в следующих ситуациях: 1) пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергаемым первичному ЧКВ; 2) пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST, которым была выполнена тромболитическая терапия, но планируется проведение отсроченного ЧКВ (переход с приема клопидогрела на терапию мощными ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов рекомендуется через 48 ч); 3) пациентам с ОКС без подъема сегмента ST с известной коронарной анатомией, которым планируется проведение ЧКВ; 4) пациентам, перенесшим тромбоз стента на фоне терапии клопидогрелом (в т. ч. пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца). Прасугрел не рекомендовано назначать пациентам с ОКС без подъема сегмента ST, у которых выбрана стратегия медикаментозного лечения. Таким образом, основная сфера применения прасугрела – это пациенты с ОКС, подвергнутые ЧКВ.

Нагрузочная доза прасугрела составляет 60 мг, поддерживающая – 10 мг 1 р/д. Препарат противопоказан при активном кровотечении, а также внутричерепном кровоизлиянии и инсульте/ТИА в анамнезе. С осторожностью следует назначать пациентам старше 75 лет и с массой тела менее 60 кг; у таких пациентов поддерживающая доза прасугрела должна быть снижена до 5 мг/сут.

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 author.

References / Литература

1. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529-55. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742c84.
2. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-e426. doi:10.1161/CIR.000000000000134.
3. 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(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
4. 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.
5. 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. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
6. 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.
7. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A.C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
8. 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.
9. James S., Akerblom A., Cannon C.P. et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009;157(4):599-605. doi:10.1016/j.ahj.2009.01.003.
10. Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1964-77. doi:10.1093/eurheartj/ehp296.
11. Larmore C., Effron M.B., Molife C. et al. «Real-World» Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;88:535-44. doi:10.1002/ccd.26279.
12. Effient® [package insert]. Parsippany, NJ: Daiichi Sankyo, Inc./Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; November, 2013. [cited by Oct 21, 2018] Available at: <http://pi.lilly.com/us/effient.pdf>.
13. Wiviott S.D., Desai N., Murphy S.A. et al. Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. *Am J Cardiol*. 2011;108:905-11. doi:10.1016/j.amjcard.2011.05.020.
14. Goldstein P., Grieco N., Ince H. et al. On behalf of the MULTIPRAC study investigators. Mortality in primary angioplasty patients starting antiplatelet therapy with prehospital prasugrel or clopidogrel: a 1-year follow-up from the European MULTIPRAC Registry. *Vascular Health and Risk Management*. 2016;12:143-51. doi:10.2147/VHRM.S95391.
15. 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.
16. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D.J.R. et al., on behalf of the British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018;104(20):1683-90. doi:10.1136/heartjnl-2017-312366.

About the Author:

Natalya M. Vorobyeva – MD, PhD, Head of, Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Михайловна – д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова