



Староверов И.И., Меркулова И.А., Аветисян Э.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

# Опыт применения прасугрела при лечении больных с острым коронарным синдромом

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, антиагрегантная терапия, прасугрел, тикагрелор, клопидогрел. Ссылка для цитирования: Староверов И.И., Меркулова И.А., Аветисян Э.А. Опыт применения прасугрела при лечении больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2019;59(6):18–25.

#### DESIGNE

У больных с острым коронарным синдромом (ОКС) назначение двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с применением ацетилсалициловой кислоты и одного из ингибиторов рецепторов  $P_2Y_{12}$  тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) является международным стандартом лечебной тактики. Прасугрел был зарегистрирован в Российской Федерации в 2017 г., и его место в клинической практике в определенной мере еще не сформировано полностью. Цель. Анализ опыта НМИЦ кардиологии по применению прасугрела в сравнении со сходными группами пациентов, получающих терапию другими ингибиторами  $P_2Y_{12}$ , для определения оптимального места прасугрела в ДАТТ у пациентов с ОКС. Материалы и методы. В ретроспективное исследование вошли 40 пациентов, получавших терапию прасугрелом, тикагрелором или клопидогрелом по поводу экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), выполненного в отделе неотложной кардиологии с мая по декабрь 2018 г. Были проанализированы особенности пациентов, получающих терапию прасугрелом, с точки зрения анамнеза, клинических особенностей и коронарной анатомии, применения стратегий эскалации и деэскалации, а также внутригоспитальных исходов – уровня смертности и развития осложнений и побочных эффектов терапии. Результаты. Новые ингибиторы  $P_2Y_{12}$  более эффективны у пациентов с повышенным риском атеротромбоза в сравнении с риском кровотечений. Медиана установленных стентов в группах тикагрелора и клопидогрела оказалась равной 1, а в группе прасугрела – 2 стента на одно ЧКВ. Кроме того, при выполнении многососудистого стентирования обычно выбор делался в пользу прасугрела либо тикагрелора, за исключением случаев наличия ограничивающих обстоятельств (прием пероральных антикоагулянтов – ПОАК, n=4; и догоспитальная тромболитическая терапия – ТАТ, n=5). Обращает внимание большое количество побочных эффектов при применении тикагрелора, находящееся на пороге статистической значимости (n=3, или 23,08%; p=0,057). Достоверных различий по частоте неблагоприятных исходов и осложнений между группами не обнаружено. Заключение. Назначение прасугрела может рассматриваться при высоком риске атеротромбоза: у пациентов с сахарным диабетом, при большом количестве имплантируемых стентов. Кроме того, выбор между тикагрелором и прасугрелом может осуществляться с учетом возможностей развития побочных эффектов, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов. Основными ограничениями для применения как прасугрела, так и тикагрелора служат необходимость приема ПОАК на постоянной основе, догоспитальная ТАТ, а также более высокая стоимость относительно клопидогрела.

Staroverov I. I., Merkulova I. A., Avetisyan E. A. National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

# EXPERIENCE WITH PRASUGREL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: acute coronary syndrome; myocardial infarction; antiaggregant therapy; ticagrelor; clopidogrel. For citation: Staroverov I. I., Merkulova I. A., Avetisyan E. A. Experience with Prasugrel in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome. Kardiologiia. 2019;59(6):18–25.

#### SUMMARY

Background. Dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and one of inhibitors of  $P_2Y_{12}$  receptors (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) is an international standard of receptors (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) is an international standard of is an international standard of treatment strategy in patients with acute coronary syndrome (ACS). Purpose: to analyze experience of prasugrel use in the National Medical Cardiology Research Center in comparison to similar groups of patients treated with other  $P_2Y_{12}$  inhibitors for determination of optimal place of DAPT with prasugrel in ACS patients. *Materials and methods*. We included in this retrospective study 40 patients who received therapy with prasugrel, ticagrelor, or clopidogrel in connection with urgent percutaneous coronary intervention (PCI) performed in the Department of Urgent Cardiology from May to December 2018. We analyzed specific characteristics of prasugrel treated patients including disease history, features of clinical presentation and coronary anatomy, use of strategies of escalation and de-escalation, as well as inhospital mortality, development of complications and side effects. *Results*. New  $P_2Y_{12}$  inhibitors were more effective in patients with higher risk of atherothrombosis compared with risk of bleeding. Median of implanted

## 

stents in ticagrelor and clopidogrel groups was equal to 1, in the prasugrel group – 2 stents per PCI. When multivascular stenting was performed the choice usually was made in favor of prasugrel or ticagrelor, excluding cases with presence of limiting factors – use of oral anticoagulants (OAC) (n=4) and prehospital thrombolytic therapy (n=5). Of note was close to statistical significance high number of side effects related to ticagrelor use (n=3, 23.08%, p=0.057). There were no significant differences between groups in rates of unfavorable outcomes and complications. *Conclusion*. Administration of prasugrel can be considered in patients with high risk of atherothrombosis: with diabetes, with large number of implantable stents. The choice between ticagrelor and prasugrel can be made with consideration of the potential for side effects that significantly impair the quality of life of patients. Main limitations for application of both prasugrel and ticagrelor are the need to permanent use of OAC, prehospital thrombolytic therapy, and higher cost compared to clopidogrel.

Information about the corresponding author: Merkulova Irina A. – MD. E-mail: merkulova. irina 579@list.ru

В настоящее время ведение пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), хотя и является одним из вопросов в кардиологии, изучению которого посвящено огромное количество исследований и экспертных оценок, тем не менее содержит в себе множество «серых зон», которые выходят за рамки современных рекомендательных документов.

Один из самых важных аспектов этого вопроса – выбор оптимальной антитромботической терапии. Согласно рекомендациям различных кардиологических сообществ  $[1,\ 2]$ , назначение ингибитора  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов является неотъемлемой частью этой терапии. В настоящее время в арсенале кардиологов и терапевтов имеется 3 препарата этой группы: основательно укрепившийся в своих позициях с  $1997\,\mathrm{r}$ . клопидогрел и так называемые новые ингибиторы  $P_2Y_{12}$ , к которым относятся тикагрелор и прасугрел.

Показания и противопоказания к применению того или иного антиагреганта различаются, и, соответственно, каждый из них занимает свою нишу среди различных когорт пациентов, которым выполнялось ЧКВ. В определенной степени эти ниши до сих пор находятся в стадии формирования. Для пациентов с ЧКВ по поводу стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) более изучен клопидогрел [3], при ЧКВ по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) более эффективными являются новые ингибиторы  $P_2Y_{12}$  [4]. Кроме того, разработаны схемы перевода пациента с одного антиагреганта на другой. Переход с клопидогрела на новый ингибитор  $P_2Y_{12}$ называют эскалацией, а обратный переход – деэскалацией антиагрегантной терапии. Однако среди всех вариантов смены антиагреганта лишь эскалация терапии с клопидогрела на тикагрелор проверена в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Остальные схемы основаны только на фармакокинетических исследованиях [5].

Прасугрел – представитель третьего поколения тиенопиридинов. Его активный метаболит образуется с более высокой скоростью и в больших количествах, чем метаболиты других тиенопиридинов. Нагрузочная доза прасугрела (60 мг) обеспечивает ингибирование тромбоцитов в течение 30 мин, сопоставимое с дозой клопидогрела 300–600 мг в течение 6 ч. Это связано, по-видимому, с метаболизмом прасугрела в системе цитохрома Р450 (одно, а не два превращения в печени). Это обусловливает еще одну важную особенность действия прасугрела отсутствие индивидуальной вариабельности антитромбоцитарного действия.

Прасугрел является одним из новых антиагрегантов. Результаты основного РКИ, в котором прасугрел продемонстрировал свое преимущество по эффективности над клопидогрелом, TRITON–TIMI 38 [6], были опубликованы в 2007 г. В мировую клиническую практику прасугрел вошел в 2009 г., когда получил свое место в рекомендациях по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [3]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 2017 г., и в настоящее время имеется лишь ограниченный опыт его применения в кардиологический практике.

В НМИЦ кардиологии препарат используется с мая 2018 г. Мы получили первый опыт по его применению, включающий как положительные моменты, так и определенные трудности. Целью настоящего исследования стал анализ полученных результатов, которые будут представлены в сравнении со сходными группами пациентов, получающих терапию другими ингибиторами  $P_2Y_{12}$ , для определения оптимального места прасугрела в двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов, подвергающихся ЧКВ, среди других антитромбоцитарных препаратов.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование вошли 40 пациентов, получавших терапию прасугрелом, тикагрелором или клопидогрелом по поводу экстренного ЧКВ, выполненного в отделе неотложной кардиологии с мая по декабрь 2018 г. Основную группу составили 14 пациентов, получавшие прасугрел в качестве второго компонента ДАТТ. В группы сравнения были набраны по 13 пациентов, получавших тикагрелор или клопидогрел и наблюдавшихся в блоке интенсивной терапии и в отделении в тот же промежуток времени.

Статистическую обработку сформированной базы данных осуществляли с помощью пакета программ

Statistica 13. Были использованы стандартные методы описательной статистики. Для оценки достоверности различий применяли критерий t Стьюдента, метод Фишера и критерий  $\chi^2$  Пирсона. Статистически достоверными считали различия при p<0,05.

В выборке преобладали пациенты мужского пола (n=32, или 80%). Средний возраст пациентов составил  $61,3\pm11,7$  года. При анализе анамнестических данных число пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), составило 12 (30%), коронарное шунтирование (КШ) – 3 (7,5%), страдавших сопутствующим сахарным диабетом (СД) – 7 (17,5%), хронической болезнью почек (ХБП) – 6 (15%). Ни у одного пациента не было в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторных ишемических атак (ТИА).

Среди пациентов с входным диагнозом ОКС было приблизительно равное число пациентов с ИМпST (n=14, или 35%), с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST, n=11, или 27,5%) и с нестабильной стенокардией (n=15, или 37,5%). Средняя оценка риска по шкале GRACE в общей выборке составила  $122,1\pm35,7$  балла, что соответствовало промежуточному риску, а при стратификации риска по шкале TIMI –  $3,5\pm1,5$  балла.

При сравнении групп исследования и контроля по основным характеристикам статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 1). В группе клопидогрела было статистически значимо меньше пациентов

Таблица 1. Основные характеристики обследованных групп

Характе- ристика	Прасугрел	Тикагрелор	Клопидогрел	p
Мужской пол	13 (92,86%)	10 (76,92%)	9 (69,23%)	$p_1=0,24$ $p_2=0,12$
Возраст, годы	53,93± 11,34	64,31± 11,18	66,31± 8,95	$p_1=0,52$ $p_2=0,4$
AKIII	1 (7,14%)	0	2 (15,38%)	$p_1=0.33$ $p_2=0.5$
СД	5 (35,71%)	2 (15,38%)	0	$p_1=0,23$ $p_2=0,02$
ОКС				
ИМпЅТ	9 (64,29%)	5 (38,46%)	0	$p_1=0.18$ $p_2=0.001$
ИМбпЅТ	3 (21,43%)	5 (38,46%)	3 (23,08%)	$p_1=0.33$ $p_2=0.92$
Нестабильная стенокардия	2 (14,29%)	3 (23,08%)	10 (76,92%)	p <sub>1</sub> =0,96 p <sub>2</sub> =0,003
Оценка по GRACE, баллы	129,46± 41,23	126,17± 41,85	111±20,34	$p_1 = 0.95$ $p_2 = 0.69$
Оценка по ТІМІ, баллы	4,15±1,99	3,08±1	3,23±1,17	$p_1=0,63$ $p_2=0,69$

AKIII – аортокоронарное шунтирование; CA – сахарный диабет; OKC – острый коронарный синдром; ИMnST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; UM6nST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST;

с СД, так как это заболевание является независимым фактором риска атеротромбоза и, соответственно, предпочтение в таком случае отдается новым ингибиторам  $P_2Y_{12}$ Несколько отличался профиль показаний для выбора определенной стратегии ДАТТ. В частности, при ИМпST использовались только новые ингибиторы рецепторов  $P_2Y_{12}$  тромбоцитов. Доказано, что они в большей степени снижают частоту развития тромботических осложнений. Наоборот, при ОКС более низкого риска, особенно при нестабильной стенокардии, на практике значительно чаще использовался клопидогрел. С точки зрения рекомендательных документов всем пациентам с ОКС показано назначение прасугрела либо тикагрелора, однако на практике при сопоставлении риска атеротромбоза с риском кровотечения у пациентов с нестабильной стенокардией выбор осуществлялся в пользу антиагреганта с лучшим профилем безопасности – клопидогрела.

На догоспитальном этапе (табл. 2) 13 (32,5%) пациентов с ОКС получили нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК) 250–300 мг, 10 (25%) – клопидогрел в дозе 300 мг и 1 (2,5%) – на догоспитальном этапе нагрузочную дозу тикагрелора (180 мг).

Кроме того, 5 (12,5%) пациентам на догоспитальном этапе была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ). Несмотря на то что перевод на новые ингибиторы  $P_2Y_{12}$  с клопидогрела через некоторое время после ТЛТ воз-

Таблица 2. Сопутствующая терапия в исследуемых группах

Характе- ристика	Прасугрел	Тикагрелор	Клопидогрел	p
Терапия на дог	оспитальном	этапе		
ACK	7 (50%)	5 (38,46%)	1 (7,69%)	p <sub>1</sub> =0,55 p <sub>2</sub> =0,02
Клопидогрел	7 (50%)	2 (15,38%)	1 (7,69%)	p <sub>1</sub> =0,057 p <sub>2</sub> =0,02
Тикагрелор	0	1 (7,69%)	0	$p_1=0,29$ $p_2=1,0$
Тромболизис	0	0	5 (38,46%)	p <sub>1</sub> =1,0 p <sub>2</sub> =0,011
Терапия в стац	Терапия в стационаре			
Паренте- ральные антикоагу- лянты	3 (21,43%)	1 (7,69%)	1 (7,69%)	$p_1=0,32$ $p_2=0,32$
ПОАК	2 (с по- следующей деэскалаци- ей 14,29%)	0	4 (7,69%)	p <sub>1</sub> =0,16 p <sub>2</sub> =0,3
Ингибиторы рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов	1 (7,14%)	0	0	p <sub>1</sub> =0,33 p <sub>2</sub> =0,33

АСК – ацетилсалициловая кислота; ПОАК – пероральные антикоагулянты.

 $p_1$  – для различий между группами прасугрела и тикагрелора,

 $p_2$  – для различий между группами прасугрела и клопидогрела.

 $p_{\scriptscriptstyle 1}$  – для различий между группами прасугрела и тикагрелора,

 $p_2$  – для различий между группами прасугрела и клопидогрела.

# 

можен [4], на практике такой подход среди отобранных пациентов не осуществлялся.

В стационаре всем пациентам была назначена АСК, а ЧКВ проводилось на фоне инфузии нефракционированного гепарина. Пять (12,5%) пациентов длительно получали антикоагулянты парентерально, и 6 (15%) – внутрь, которые были назначены либо до этого, либо во время текущей госпитализации по соответствующим показаниям. В случае прасугрела именно назначение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) по каким-либо причинам в стационаре (n=2, или 14,29%) служило показанием к деэскалации антитромбоцитарной терапии, так как до настоящего времени сочетание прасугрела или тикагрелора с ПОАК не исследовалось в РКИ, а поэтому их использование не рекомендуется [4]. У 4 (10%) пациентов, получавших ПОАК при поступлении, выбор в пользу клопидогрела был основан именно на этом обстоятельстве.

Один (2,5%) пациент на стационарном этапе получил ингибиторы рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов. Он получал терапию прасугрелом и инфузию эптифибатида по поводу развившегося во время выполнения ЧКВ феномена slow reflow. В этом случае сочетание нового ингибитора  $P_2Y_{12}$  с ингибитором рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов не повлекло за собой развития геморрагических осложнений.

### Результаты

Всем пациентам была выполнена коронарография – КГ (табл. 3) для оценки коронарной анатомии и выявления гемодинамически значимых стенозов и признаков атеротромбоза в коронарном русле с последующим ЧКВ. У 6 (15%) пациентов бляшки находились в стволе левой коронарной артерии (СЛКА) и у 19 (47,5%) – в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии (ПНА), при этом ни один пациент со стенозирующим атероскле-

розом СЛКА не получал прасугрел. Поражение других магистральных сосудов сердца без поражения СЛКА и проксимального сегмента ПНА: огибающей артерии (ОА), правой коронарной артерии (ПКА), а также ПНА, кроме проксимального сегмента – было зарегистрировано у 17 (42,5%) пациентов. Гемодинамически значимое поражение только ветвей второго порядка наблюдалось всего у 3 (7,5%) пациентов. Гемодинамически значимые стенозы в шунтах были выявлены у всех пациентов (n=3, или 7,5%), которым ранее проводилось КШ. Окклюзирующий тромбоз был выявлен у 11 (27,5%) пациентов, получающих терапию новыми ингибиторами  $P_2Y_{12}$  (у 6 пациентов, получающих прасугрел, и у 5 – тикагрелор). Трехсосудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 9 (22,5%) пациентов.

ЧКВ со стентированием коронарных артерий было выполнено 39 пациентам и 1 пациенту выполнена тромбоаспирация в связи с тромбозом только дистального русла, дистальнее места возможного проведения коронарного проводника (табл. 4).

Медиана установленных стентов в группах тикагрелора и клопидогрела оказалась равной 1, а в группе прасугрела – 2 стента на одно ЧКВ. Кроме того, при выполнении многососудистого стентирования обычно выбор делался в пользу прасугрела либо тикагрелора, за исключением случаев наличия ограничивающих обстоятельств, к которым наиболее часто относились прием ПОАК (n=4, или 10%) и ТЛТ на догоспитальном этапе (n=5, или 12,5%).

Было выполнено 3 (7,5%) ЧКВ на СЛКА и 20 (50%) – на ПНА. ЧКВ со стентированием ОА осуществлялось 16 (40%) раз, а со стентированием ПКА – 23 (57,5%). При этом в группе клопидогрела число ЧКВ на ПНА и ОА было статистически значимо больше, чем в группе прасугрела. Стентирование артерий второго порядка (артерии тупого края, диагональные артерии) выполня-

Таблица 3. Данные коронарографии в исследуемых группах

Данные коронарографии	Прасугрел	Тикагрелор	Клопидогрел	p
Ствол ЛКА	0	4 (30,77%)	2 (15,38%)	$p_1=0,025$ $p_2=0,13$
Проксимальный сегмент ПНА	5 (35,71%)	6 (46,15%)	8 (61,54%)	$p_1 = 0.58$ $p_2 = 0.18$
Коронарные артерии: ОА, ПКА, ПНА (кроме проксимального сегмента)	8 (57,14%)	4 (30,77%)	5 (38,46%)	$p_1=0.17$ $p_2=0.33$
Только артерии второго порядка	1 (7,14%)	2 (15,38%)	0	$p_1=0.5$ $p_2=0.33$
Шунты	1 (7,14%)	0	2 (15,38%)	$p_1=0.33$ $p_2=0.5$
Трехсосудистое поражение	2 (14,28%)	2 (15,38%)	5 (38,46%)	p <sub>1</sub> =0,94 p <sub>2</sub> =0,15
Окклюзии	5 (35,71%)	6 (46,15%)	0	p <sub>1</sub> =0,58 p <sub>2</sub> =0,017

 $\Lambda$ KA – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.  $p_1$  – для различий между группами прасугрела и тикагрелора,  $p_2$  – для различий между группами прасугрела и клопидогрела.



**Таблица 4.** Объемы выполненного ЧКВ в исследуемых группах

Ty				
Объемы выполненного ЧКВ	Прасугрел	Тикагрелор	Клопидогрел	p
Ствол ЛКА	0	2 (15,28%)	1 (7,69%)	$p_1=0,13$ $p_2=0,29$
ПНА	4 (28,57%)	5 (38,46%)	11 (84,62%)	$p_1=0.57$ $p_2=0.004$
OA	2 (14,29%)	4 (30,8%)	10 (76,92%)	$p_1$ =0,304 $p_2$ =0,002
ПКА	6 (42,86%)	9 (69,23%)	8 (61,54%)	$p_1=0,17$ $p_2=0,33$
Артерии второго порядка	1 (7,14%)	6 (46,15%)	2 (15,38%)	p <sub>1</sub> =0,021 p <sub>2</sub> =0,5
Шунты	1 (7,14%)	0	1 (7,69%)	$p_1=0.33$ $p_2=0.96$
Ранее установленные стенты	4 (7,14%)	2 (15,38%)	9 (7,69%)	p <sub>1</sub> =0,41 p <sub>2</sub> =0,035
Новые стенты (медиана)	2	1	1	-
Число новых стентов:				
1	5 (35,71%)	8 (61,54%)	7 (53,85%)	$p_1=0.18$ $p_2=0.34$
2	7 (50%)	3 (23,08%)	3 (23,08%)	$p_1=0,15$ $p_2=0,15$
3	1 (7,14%)	2 (15,38%)	2 (15,38%)	$p_1=0.5$ $p_2=0.5$
>3	0	0	1 (7,69%)	$p_1=1,0$ $p_2=0,29$

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.  $p_1$  – для различий между группами прасугрела и тикагрелора,  $p_2$  – для различий между группами прасугрела и клопидогрела.

лось в 9 (22,5%) случаях, при этом в группе тикагрелора таких ЧКВ было статистически значимо больше. У 2 (5%) пациентов было произведено ЧКВ со стентированием шунтов: 1 раз на фоне терапии прасугрелом и 1 раз на фоне терапии клопидогрелом.

В выборке было 15 (37,5%) пациентов со стентированием коронарных артерий в анамнезе, при этом таких больных было достоверно больше (n=9, или 22%; p=0,035) в группе клопидогрела.

Для оценки госпитальных исходов использовались: частота развития различных осложнений (тромбозы стента; феномен slow reflow; большие и малые кровотечения); побочные эффекты терапии; частота необходимости эскалации и деэскалации антитромбоцитарной терапии; уровень госпитальной смертности (табл. 5).

Среди клинически значимых осложнений на фоне терапии клопидогрелом однократно (7,69%) был зафиксирован тромбоз стента, что потребовало повторного ЧКВ и эскалации ДАТТ – перевода пациента на прасугрел. По частоте развития больших кровотечений иссле-

Таблица 5. Исходы к моменту выписки

Исход	Прасугрел	Тикагрелор	Клопидогрел	p	
Осложнения	Осложнения				
Тромбозы стента	0	0	1 (7,69%)	p <sub>1</sub> =1,0; p <sub>2</sub> =0,29	
slow reflow	2 (14,29%)	0	0	p <sub>1</sub> =0,33; p <sub>2</sub> =0,33	
Малые кровотечения	1 (7,14%)	0	0	p <sub>1</sub> =0,33; p <sub>2</sub> =0,33	
Большие кровотечения	0	0	0	p <sub>1</sub> =1,0; p <sub>2</sub> =1,0	
Побочные эффекты терапии	0	3 (23,08%)	0	p <sub>1</sub> =0,057; p <sub>2</sub> =1,0	
Эскалация/ деэскалация	3 (21,43%)	4 (30,77%)	1 (7,69%)	p <sub>1</sub> =0,58; p <sub>2</sub> =0,69	
Смерть	1 (7,14%)	1 (7,69%)	0	$p_1=1,0;$ $p_2=0,33$	

 $p_1$  — для различий между группами прасугрела и тикагрелора,  $p_2$  — для различий между группами прасугрела и клопидогрела.

дуемые группы не различались между собой: такого рода осложнения не отмечались в течение госпитального периода наблюдения в выборке. У 1 (7,14%) пациента на фоне терапии прасугрелом развились незначительные носовые кровотечения, не потребовавшие применения тампонады носовой полости. Стоит отметить, что этот пациент находился в состоянии кардиогенного шока, по поводу чего был интубирован назотрахеальным методом, и причиной развития этого осложнения могла быть механическая травма слизистой оболочки носовой полости. У 2 (14,29%) пациентов на фоне терапии прасугрелом во время ЧКВ развился феномен slow reflow. У одного из пациентов применялась инфузия ингибиторов рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов, а у другого - дополнительно вводился нефракционированный гепарин. Впрочем, результат ЧКВ оказался удовлетворительным (кровоток на уровне TIMI 3), и на госпитальном этапе геморрагические осложнения отсутствовали. При суммировании частоты всех осложнений разница между исследуемыми группами критического значения достоверности не достигла.

При оценке побочных эффектов терапии обращает внимание их большое количество при применении тикагрелора, находящееся на пороге статистической значимости (n=3, или 23,08%; p=0,057). У 2 (15,38%) пациентов была зафиксирована одышка, не связанная с кардиальными и пульмонологическими причинами, и у 1 (7,69%) пациента возникла аллергическая реакция по типу крапивницы. Во всех этих случаях потребовался перевод пациента на другой антиагрегант: при возникновении одышки пациенты были переведены на прасугрел, а при аллергии – на клопидогрел.

Смена антиагреганта для прасугрела потребовалась у 3 (21,43%) пациентов. Два случая были связаны с необ-

## 

ходимостью применения ПОАК и один – с высокой ценой препарата и невозможностью его приобретения пациентом после выписки из стационара. При применении тикагрелора частота смены препарата составила 30,77% (n=4): 3 случая были описаны выше и 1 также был связан с относительно высокой ценой препарата. Эскалация антиагрегантной терапии выполнялась 2 раза (15,38%), что было связано в одном случае с тромбозом стента, а в другом – с обнаружением при КГ сложной коронарной анатомии и многососудистого поражения коронарных артерий.

В исследуемой выборке госпитальная летальность составила 5% (n=2): один случай – на фоне терапии прасугрелом, другой – на фоне тикагрелора. При этом в обоих случаях причина смерти не была связана с коронарными причинами или кровотечениями. В первом случае последовала аритмогенная внезапная сердечная смерть у пациента с большим размером постинфарктного рубца. Во втором случае смерть наступила в результате молниеносного отека легких и остановки дыхания у пациентки с критическим аортальным стенозом.

Таким образом, в исследуемых группах частота осложнений, побочных эффектов терапии, переводов на другие препараты, а также уровень смертности не имели статистически значимых различий.

### Обсуждение

Новые ингибиторы  $P_2Y_{12}$  (прасугрел и тикагрелор) являются оптимальными для лечения больных с ОКС с точки зрения соотношения эффективности и безопасности. Клинические рекомендации основаны на двух основных РКИ: исследование PLATO [7] — сравнение тикагрелора с клопидогрелом и исследование TRITON— TIMI 38 — сравнение прасугрела с клопидогрелом [6].

В исследовании TRITON-TIMI 38 показана большая эффективность прасугрела в сравнении с клопидогрелом. В качестве первичной конечной точки для оценки эффективности была выбрана комбинация частоты смерти от сердечно-сосудистых осложнений, нефатального ИМ и нефатального инсульта, а для оценки безопасности – частота не связанных с КШ больших кровотечений. При оценке конечной точки по эффективности было выявлено статистически значимое снижение ее частоты в группе прасугрела (9,3% против 11,2%; p=0,002), в основном за счет снижения частоты развития нефатального ИМ, риск которого снизился на 24%. С точки зрения безопасности, в группе прасугрела отмечался более высокий уровень кровотечений, не связанных с КШ, в том числе угрожающих жизни, с достижением критериев статистической значимости (1,4% против 0,9%; относительный риск 1,52 при 95% доверительном интервале от 1,08 до 2,13; p=0,01). Впрочем, число пациентов, которых необходимо лечить по соответствующей

схеме, чтобы получить благоприятный исход (number needed to treat, NNT), для предотвращения неблагоприятного исхода было меньше, чем для развития кровотечения. Тем не менее после получения результатов исследования был проведен дополнительный анализ в подгруппах с целью выявления когорт пациентов, у которых риск кровотечения на фоне терапии прасугрелом был наибольшим. Такие подгруппы были выявлены - это пациенты с ОНМК либо ТИА в анамнезе, старше 75 лет и с массой тела <60 кг. При исключении этих пациентов из расчетов эффективность прасугрела по сравнению с клопидогрелом стала видна еще отчетливее, и отсутствовали статистически значимые различия по числу больших кровотечений, не связанных с КШ. Поэтому применение прасугрела в этих группах ограничено: при ТИА или ОНМК любого типа в анамнезе он противопоказан, а для пациентов старше 75 лет и с массой тела <60 кг при особой необходимости назначения именно прасугрела рекомендовано уменьшение поддерживающей дозы до 5 мг/сут.

Кроме того, среди особенностей дизайна исследования TRITON–TIMI 38 следует отметить, что в него включались только пациенты с запланированным ЧКВ. Поэтому пациенты с ИМбпST включались только при известной коронарной анатомии, т.е. после того, как была выполнена КГ на операционном столе. Пациенты с ИМпST, у которых проведение ЧКВ было наиболее вероятным, а также пациенты с ИМпST, которым выполнялся тромболизис и ЧКВ запланировано в рамках фармакоинвазивной стратегии, подвергались рандомизации как можно скорее после постановки диагноза. Этим обосновывается положение рекомендаций о том, что назначение прасугрела пациентам с ИМбпST и неизвестной коронарной анатомией не рекомендовано [8].

Целесообразность стратегии раннего назначения прасугрела у пациентов с ИМбпST этой тактики изучалась в исследовании ACCOAST (A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pretreatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) [9]. В нем пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе пациенты получали 30 мг прасугрела на догоспитальном этапе и еще 30 мг – на операционном столе, а во 2-й группе – на догоспитальном этапе получали плацебо, а после выполнения КГ – полную нагрузочную дозу прасугрела 60 мг. Исследование было досрочно прекращено в связи с повышенным риском кровотечений в группе раннего назначения прасугрела при сопоставимой частоте событий первичной конечной точки, включавшей сердечнососудистую смерть, ИМ, инсульт, экстренную реваскуляризацию или необходимость терапии «спасения» ингибиторами рецепторов IIb/IIIа тромбоцитов [9].

Тем не менее крупных рандомизированных исследований прямого сравнения тикагрелора и прасугрела не проводилось, за исключением относительно недавнего исследования PRAGUE-18 [10]. В него были включены 1230 пациентов с ОКС очень высокого риска, которые получали тикагрелор либо прасугрел в качестве второго компонента ДАТТ. В качестве комбинированной первичной конечной точки было использовано сочетание смерти от любых причин, повторных ИМ и реваскуляризации целевого сосуда в течение 7 сут от момента госпитализации, ОНМК, а также кровотечений, потребовавших гемотрансфузии. По результатам исследования, частота возникновения как комбинированной первичной конечной точки (отношение шансов 0,98 при 95% доверительном интервале от 0,55 до 1,73; p=0,939), так и отдельных ее компонентов в группах не различалась в течение первых 7 сут наблюдения. Аналогично статистически значимых различий между группами через 30 дней и 1 год наблюдения не отмечалось как по эффективности, так и по безопасности. Однако исследование носило независимый характер, поэтому значительное число пациентов (34,1% из группы прасугрела и 44,4% из группы тикагрелора) подвергались деэскалации антиагрегантной терапии по экономическим соображениям (не ранее 7 дней после ЧКВ), поэтому полностью объективно судить о различиях между препаратами в отдаленном периоде не представляется возможным.

При выборе между новыми ингибиторами  $P_2Y_{12}$  — тикагрелором и прасугрелом — в клинической практике также приходится учитывать высокую частоту развития побочных эффектов тикагрелора, в частности одышки. В нашем исследовании доля таких пациентов в группе составила 23,08%, что согласуется с данными мировой статистики — порядка 20% [11].

Клопидогрел, по нашим данным, оказался наиболее актуален для острого коронарного синдрома без подъ-

ема сегмента ST (ОКСбпST), без дополнительных факторов риска развития атеротромбоза, после проведенного тромболизиса и при необходимости длительного приема ПОАК. Однако выбор клопидогрела в качестве идеального антиагреганта не только ограничивается его сравнительно низкой эффективностью на фоне новых ингибиторов рецепторов Р, У1, тромбоцитов, но и обусловлено высокой распространенностью в популяции генетических полиморфизмов в системе печеночных цитохромов, достигающей, по разным данным, 40% [12]. Прасугрел, относясь к химической группе тиенопиридинов наряду с клопидогрелом, также является пролекарством, требующим активации через систему цитохромов печени. Однако цитохромы СҮРЗА4 и СҮР2В6, задействованные в его активации, мало подвержены колебаниям активности в зависимости от кодирующих их генетических полиморфизмов [13].

Итог по полученным нами данным и по данным мировой литературы при сравнении групп представлен в табл. 6.

В нашем исследовании частота перевода на другой антиагрегант составила 22,5%. Среди причин отмечались перевод пациента на фоне трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии, относительная дороговизна новых ингибиторов  $P_2Y_{12}$ , тромбоз стента на фоне приема клопидогрела, одышка и аллергическая реакция на фоне тикагрелора. Дополнительного развития неблагоприятных событий на фоне смены терапии, как с точки зрения оценки эффективности препаратов, так и безопасности, не наблюдалось. Кроме того, при сравнительном анализе полученных данных было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий по исходам у пациентов, получавших соответствующую ДАТТ по оптимальным медицинским показаниям.

**Таблица 6.** Сравнительная характеристика используемых ингибиторов рецепторов  $P_2Y_{12}$  тромбоцитов

Антиагрегант	Преимущества	Ограничения
Прасутрал	<ul> <li>Более эффективен по сравнению с клопидогрелом.</li> <li>Нет типичных для тикагрелора побочных</li> </ul>	<ul> <li>Применение у лиц с ОНМК, ТИА в анамнезе, старше 75 лет, с массой тела &lt;60 кг.</li> <li>Назначение при ОКСбпЅТ с неизвестной коронарной анатомией.</li> </ul>
Прасугрел	эффектов (одышка, увеличение уровня мочевой кислоты и прочие)	<ul> <li>• Лица с высоким риском кровотечений.</li> <li>• Применение в составе ТАТТ</li> </ul>
Тикагрелор	Более эффективен, чем клопидогрел	<ul> <li>Побочные эффекты: одышка, нарушения проводимости, повышение уровня мочевой кислоты.</li> <li>Лица с высоким риском кровотечений.</li> <li>Применение в составе ТАТТ</li> </ul>
Клопидогрел	<ul> <li>Возможно применение в составе ТАТТ.</li> <li>Меньший риск кровотечений.</li> <li>Изучен при стабильной ИБС.</li> <li>Чаще используется в сочетании с ТЛТ</li> </ul>	<ul> <li>Вариабельность действия в зависимости от генетических полиморфизмов цитохромов.</li> <li>Отсроченное начало действия (2–6 ч).</li> <li>Меньшая эффективность</li> </ul>

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишщемическая атака; ОКСбпЅТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ЅТ; ТАТТ – трехкомпонентная антитромбоцитарная терапия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТАТ – тромболитическая терапия.



### Заключение

При наличии сопоставимых клинических исходов каждый ингибитор  $P_2Y_{12}$  в составе двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии занимает свою определенную нишу. Место прасугрела в клинической практике в настоящее время может рассматриваться у пациентов из группы высокого риска развития атеротромбоза: пациентов с сахарным диабетом, при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска с большим количеством устанавливаемых стентов.

Кроме того, выбор между тикагрелором и прасугрелом может осуществляться с учетом возможностей развития побочных эффектов, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов. Основными ограничениями для применения прасугрела являются необходимость приема пероральных антикоагулянтов на постоянной основе, тромболититческая терапия на догоспитальном этапе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H 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). European Heart Journal. 2018;39(2):119-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127(4):e362 e425. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
- Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/ eurheartj/eht296
- 4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson 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 Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M et al. In-hospital switching of oral P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Prevalence, predictors and shortterm outcome. American Heart Journal. 2014;167(1):68-76.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.10.010
- 6. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitk J, Hasin Y, Widimsky P 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-T hrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(21):2028–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.002

- Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker C, Cannon CP et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. Circulation. 2010;122(21):2131–41. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.109.927582
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F 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). European Heart Journal. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F et al. Pretreatment with Prasugrel in Non– ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. New England Journal of Medicine. 2013;369(11):999–1010. DOI: 10.1056/ NEJMoa1308075
- Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. Circulation. 2016;134(21):1603–12. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.116.024823
- 11. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, Effron MB, Cohen DJ, Goodman SG et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2015;4(6):499–508. DOI: 10.1177/2048872614564082
- Sheikh Rezaei S, Geroldinger A, Heinze G, Reichardt B, Wolzt M. Clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor use and clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: A nationwide longterm registry analysis from 2009 to 2014. International Journal of Cardiology. 2017;235:61–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.096
- Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and Disposition of the Thienopyridine Antiplatelet Drugs Ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in Humans. The Journal of Clinical Pharmacology. 2010;50(2):126–42. DOI: 10.1177/0091270009343005

Поступила 21.01.19 (Received 21.01.19)