

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-148-158>

## ПРАСУГРЕЛ: ВОПРОСЫ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

**О.О. Шахматова, Е.П. Панченко**

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### *Информация об авторе*

**Шахматова Ольга Олеговна** – к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-67-80; e-mail: [olga.shahmatova@gmail.com](mailto:olga.shahmatova@gmail.com)

**Панченко Елизавета Павловна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

Для цитирования: Шахматова О.О., Панченко Е.П. Прасугрел: вопросы практикующих врачей. *Атеротромбоз*. 2019;1:148-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-148-158>

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## PRASUGREL: FREQUENTLY ASKED QUESTIONS FROM PRACTITIONERS

**Olga O. Shakhmatova, Elizaveta P. Panchenko**

A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

### *Author credentials*

**Shakhmatova Olga Olegovna** – Cand. of Sci. (Med), Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: (495) 414-67-80; e-mail: [olga.shahmatova@gmail.com](mailto:olga.shahmatova@gmail.com)

**Panchenko Elizaveta Pavlovna** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

For citing: O.O. Shakhmatova, E.P. Panchenko. Prasugrel: frequently asked questions from practitioners. *Atherothrombosis*. 2019;1:148-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-148-158>

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of inter

В 2018 г. в РФ был зарегистрирован прасугрел – мощный ингибитор рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов, используемый у пациентов с ОКС. Ниже мы освещаем некоторые из вопросов применения прасугрела, представляющих интерес для практикующих кардиологов.

### **1. Для каких пациентов прасугрел является препаратом выбора?**

Прасугрел (как и тикагрелор) является препаратом первой линии в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [1–3]. При ОКС с подъемом

сегмента ST прасугрел может назначаться в т. ч. пациентам, которым уже проведен тромболизис, но планируется выполнение отсроченного ЧКВ. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST прасугрел не назначают до того момента, пока не будут подтверждены показания к ЧКВ по данным коронароангиографии (КАГ).

Соответственно, перед КАГ прасугрел можно назначать только пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST. Для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST действует еще одно ограничение: прасугрел можно назначать только тем больным, которые в данный момент не получают иные ингибиторы рецепторов P2Y<sub>12</sub>.

Наилучшие результаты лечения прасугрелом следует ожидать у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, а также у больных младше 60 лет, с сопутствующим сахарным диабетом, клиренсом креатинина >60 мл/мин. Есть данные, что преимущества прасугрела перед клопидогрелом особенно значимы в случае проведения эндоваскулярного вмешательства на передней нисходящей артерии: для этих пациентов было продемонстрировано снижение смертности как во всей когорте больных с ОКС, а также для больных с ОКС с подъемом сегмента ST [4].

Прасугрел не следует использовать у пациентов с ОКС: 1) которым проводится только медикаментозное лечение; 2) которым планируется проведение экстренного коронарного шунтирования; 3) старше 75 лет или с массой тела менее 60 кг (если по каким-либо соображениям препарат все же назначается лицам данных категорий, поддерживающую дозу следует снижать вдвое – до 5 мг 2 р/сут); 4) постоянно принимающих пероральные антикоагулянты (в т. ч. в связи с сопутствующей фибрилляцией предсердий и венозной тромбоэмболией); 5) характеризующихся очень высоким риском кровотечений (например, перенесших внутричерепное кровоизлияние).

Наконец, абсолютным противопоказанием к назначению прасугрела является перенесенный ранее инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) [1–3].

## **2. Можно ли назначать прасугрел пациентам со стабильной ИБС?**

В соответствии с действующими рекомендациями, рутинно прасугрел у пациентов

со стабильными проявлениями ИБС не назначается, поскольку риск кровотечений на фоне приема этого сильного антиагреганта будет неоправданно высок по сравнению с числом предотвращенных ишемических событий. Было показано, что применение прасугрела у пациентов со стабильной ИБС ассоциируется с большим подавлением агрегации тромбоцитов, чем у больных с ОКС [5]. Однако существуют клинические ситуации, в которых можно рассмотреть применение прасугрела у пациентов без ОКС: речь идет о профилактике тромбоза стентов. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов [6], назначение прасугрела (или тикагрелора) вместо клопидогрела может быть рассмотрено в случае проведения ЧКВ с высоким риском последующего тромбоза стентов (например, в случае тромбоза стента в анамнезе, стентирования ствола ЛКА, бифуркационных или протяженных поражений, при высоких значениях индекса SYNTAX, вмешательстве на хронических окклюзиях и т.п.) при условии низкого риска кровотечений (класс рекомендаций для данной позиции – IIb). Оценивать риск кровотечений целесообразно с использованием индекса PRECISE-DAPT, который рассчитывается по номограммам с учетом уровня гемоглобина, числа лейкоцитов в крови, возраста, клиренса креатинина и перенесенных ранее кровотечений (электронный калькулятор: [www.precisedaptscore.com](http://www.precisedaptscore.com)). Значение индекса PRECISE-DAPT ≥25 баллов говорит о высоком риске кровотечения.

Несмотря на отсутствие на данный момент доказательств целесообразности применения прасугрела у стабильных пациентов с ИБС, практикующие врачи все чаще делают такие назначения. Чаще всего это связано с предполагаемым высоким риском тромботических осложнений, обусловленных как сложной коронарной анатомией (см. выше), так и клиническими характеристиками пациента (повторные инфаркты миокарда, сахарный

диабет, нарушенная почечная функция, пожилой возраст и т.п.). Также прасугрел достаточно часто off-label назначается больным, у которых по данным генетического тестирования выявлено носительство полиморфизмов гена CYP2C19, ассоциирующихся со сниженной антиагрегантной активностью клопидогрела. Поскольку прасугрел начинает действовать быстрее клопидогрела, еще одним основанием для его назначения практикующие врачи считают проведение ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС, которые до КАГ не были насыщены ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub>. По-видимому, врачи также склонны экстраполировать результаты исследований, продемонстрировавших преимущества прасугрела у «острых» больных, на «стабильных» пациентов более низкого риска [7].

Весьма показательными являются результаты проведенного в США исследования Dayoub et al., которые проанализировали базу данных пациентов 18–64 лет с коммерческими страховками за 2009–2016 гг. Ежегодно в этой базе фиксировались данные 15 млн пациентов. Формат хранения данных позволил выделить пациентов, которым проводилось ЧКВ, оценить показания к ЧКВ, а также изучить лекарственные препараты, назначаемые в течение 30 сут после эндоваскулярного вмешательства. За весь период наблюдения было выполнено 42 683 ЧКВ, из них 16% составили плановые вмешательства у стабильных пациентов. С 2009 по 2016 г. доля пациентов, которые после плановых ЧКВ получали прасугрел или тикагрелор, увеличилась с 1% до 34% (среди пациентов с ОКС, перенесших первичные ЧКВ, доля принимающих прасугрел или тикагрелор выросла с 2% до 48%). Таким образом, в 2016 г. треть пациентов как минимум в течение 1-го мес. после плановых ЧКВ получала самые сильные антиагреганты вне зарегистрированных показаний, т. е. off-label [8]. Накопление данных из реальной клинической практики в ближайшее время позволит оценить эффективность

и безопасность такого подхода, однако, безусловно, требуется проведение соответствующих рандомизированных клинических испытаний.

На данном этапе клинические исследования сфокусированы на попытках оптимизировать использование прасугрела у стабильных пациентов с тем, чтобы, с одной стороны, использовать выраженные преимущества прасугрела в раннем периоде после ЧКВ, а с другой стороны – минимизировать риск геморрагических осложнений в дальнейшем. В частности, возникла концепция, согласно которой у пациентов со стабильной ИБС целесообразным может быть однократное применение нагрузочной дозы прасугрела 60 мг вместо 600 мг клопидогрела перед ЧКВ с последующим переходом на поддерживающую дозу клопидогрела. Маленькое пилотное исследование Mangiacapra et al. показало, что подобная тактика ассоциируется с меньшим повреждением периферических артерий в бассейне вмешательства [9]. В исследовании Tomaniak et al. было показано, что применение нагрузочной дозы прасугрела в сравнении с клопидогрелом снижает риск повреждения миокарда во время плановых ЧКВ [10]. Для оценки влияния такого подхода на «жесткие» конечные точки в настоящее время проводится исследование SASSICAIA [11].

Альтернативным путем пошли японские ученые, которые исследуют возможность применения после плановых ЧКВ прасугрела в сниженной дозе. В рамках исследования II фазы PRASFIT-Elective (PRASugrel For Japanese PatlenTs with Coronary Artery Diseases Undergoing Elective PCI) было показано, что применение прасугрела в нагрузочной дозе 20 мг и поддерживающей дозе 3,75 мг перед плановыми ЧКВ обеспечивает достаточный уровень подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов как через 1 нед., так и через 3 мес. такой терапии. Риск кровотечений в течение 3 мес. лечения был сопоставим с таковым у пациентов, получавших стандартную терапию

клопидогрелом (300 мг нагрузочная доза + 75 мг поддерживающая доза). Количество включенных пациентов не позволило сравнить эффективность изучаемых режимов антиагрегантной терапии с точки зрения предотвращения тромботических осложнений [12].

В другом небольшом японском исследовании было показано, что применение прасугрела в поддерживающей дозе 3,75 мг ассоциировалось с низкой частотой внутривенного тромбоза по данным оптической когерентной томографии, выполненной через 9 мес. после планового ЧКВ (в т. ч. у носителей полиморфизмов гена CYP2C19, ассоциирующихся со сниженной антиагрегантной активностью клопидогрела) [13].

### **3. Можно ли комбинировать прасугрел и пероральные антикоагулянты?**

Согласно действующим клиническим рекомендациям, в рамках комбинированной антитромботической терапии совместно с антикоагулянтами (в т. ч. в составе тройной комбинации с аспирином) прасугрел использовать не следует [3, 6]. Пациентам с ОКС и сопутствующей фибрилляцией предсердий, механическими протезами клапанов, перенесенными эпизодами венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) или тромбозом левого желудочка после инфаркта миокарда в комбинации с антикоагулянтами предпочтительнее назначать клопидогрел [3]. Эксперты пришли к такому заключению на основании данных некоторых небольших наблюдательных исследований, согласно которым такая комбинация ассоциировалась с высоким риском геморрагических осложнений [14]. В рамках рандомизированных исследований комбинация прасугрела с пероральными антикоагулянтами (и аспирином) специально не изучалась. Только в исследовании PIONEER AF-PCI 6% пациентов получали прасугрел или тикагрелор в составе комбинированной антитромботической терапии [15], однако этих

данных, разумеется, недостаточно для оценки безопасности такого режима лечения.

Несмотря на мнение экспертов, высокая эффективность прасугрела в отношении профилактики ишемических осложнений у пациентов с ОКС привела к тому, что в реальной клинической практике этот препарат достаточно часто назначается в комбинации с антикоагулянтами. В качестве иллюстрации приведем данные ретроспективного анализа американского регистра ACTION Registry-GWTG [16]. В регистр включаются пациенты, госпитализировавшиеся в связи с ИМ в госпитали, являющиеся участниками проекта. За 2013–2016 гг. в регистр оказалось включено 15 тыс. пациентов с ранее известной ИБС и фибрилляцией предсердий, а также индексом CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  2. Оказалось, что на момент выписки лишь 73% пациентов получали ингибиторы P2Y<sub>12</sub>, а антикоагулянты – только 41% пациентов. Тройная антитромботическая терапия на момент выписки была назначена 23% пациентов, из них 14% получали прасугрел или тикагрелор. Из всех пациентов, которым были назначены прасугрел или тикагрелор, 25% также получали антикоагулянты. Данные наблюдения за этими пациентами недоступны, поэтому судить о последствиях такой off-label терапии не представляется возможным.

Необходимо отметить, что результаты наблюдательных исследований, оценивающих тройную терапию с прасугрелом в составе, достаточно противоречивы. В уже упоминавшемся ранее исследовании Sarafoff et al. [14], на которое ссылаются европейские эксперты в рекомендациях по двойной антитромботической терапии (ДАТ) 2017 г. [6], подобное лечение получал всего 21 пациент. В этой маленькой группе больных риск больших кровотечений оказался втрое выше, чем у получавших ТАТ с клопидогрелом в составе ( $n = 356$ ): 28,6% против 6,7% соответственно (отношение шансов (ОШ) после поправки на другие значимые факторы риска кровотечений составило 3,2,

95% ДИ 1,1–9,1;  $p = 0,03$ ). Схожие результаты продемонстрировало исследование Verlinden et al. [17]. Из 162 участников этого исследования 32 получали в составе тройной терапии прасугрел, 10 – тикагрелор. Частота больших кровотечений у пациентов, получавших более мощные ингибиторы P2Y<sub>12</sub>, была достоверно выше (28,6% против 12,7%; ОШ 3,3; 95% ДИ 1,38–8,34) при сравнимой частоте ишемических событий.

А вот многоцентровое проспективное наблюдательное исследование COAPT показало иные результаты. В исследование было включено 2034 пациента с ИМ, у которых были оценены паттерны антитромботической терапии на момент выписки из стационара и прослежены исходы в течение 15 мес. Было показано, что в подгруппе пациентов, получающих тройную терапию, доля больных, принимавших прасугрел или тикагрелор, составила 26% (для сравнения: в группе стандартной ДАТ таких больных было столько же – 28%), т.е. факт терапии антикоагулянтами не повлиял на выбор ингибитора P2Y<sub>12</sub>. Три четверти пациентов, получавших более сильные ингибиторы P2Y<sub>12</sub> в составе тройной терапии, принимали также прямые пероральные антикоагулянты, а не варфарин. У принимавших тройную терапию пациентов не было выявлено достоверных различий ни по частоте больших кровотечений, ни по частоте ишемических событий между подгруппами клопидогрела ( $n = 205$ ) или прасугрела/тикагрелора ( $n = 72$ ) [18].

Необходимо подчеркнуть, что в качестве антикоагулянта в двух первых исследованиях пациенты получали варфарин. Таким образом, складывается впечатление, что применение прямых пероральных антикоагулянтов в комбинации с прасугрелом и аспирином ассоциируется с меньшим риском кровотечений, чем аналогичная комбинация с варфарином.

С учетом потребностей практической медицины необходимы прямые сравнительные исследования, сопоставляющие клопидогрел

и прасугрел в составе комбинации с пероральным антикоагулянтом. Предположительно, допустимым может оказаться назначение комбинации прасугрела с антикоагулянтами пациентам с высоким риском ишемических (прежде всего коронарных) осложнений и умеренным риском кровотечений. Также использование ППАКГ может дополнительно снизить риск геморрагических осложнений.

В настоящее время проводится исследование ENTRUST-AF-PCI. В данном исследовании варфарин сравнивается с эдоксабаном у пациентов с ФП, которым проводится ЧКВ. Дизайн исследования допускает использование прасугрела в качестве компонента комбинированной антитромботической терапии [19].

#### **4. Что такое деэскалация терапии прасугрелом? Оправданна ли такая тактика?**

Деэскалация – замена более мощного ингибитора P2Y<sub>12</sub> (прасугрела или тикагрелора) на клопидогрел у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Такая тактика пока изучена недостаточно, преимущественно в рамках фармакодинамических исследований, поэтому класс рекомендаций для возможности подобной смены терапии не превышает IIb [3]. Эксперты Европейского общества кардиологов подчеркивают, что проводить деэскалацию следует под контролем функции тромбоцитов [3, 20]. Подробно алгоритм смены антиагрегантов у пациентов с ОКС приведен в нашей предыдущей публикации, посвященной вопросам применения прасугрела у пациентов после первичного ЧКВ [21].

Несмотря на весьма сдержанную позицию экспертов, стратегия деэскалации терапии прасугрелом довольно широко применяется в рутинной клинической практике. Основанием для такой замены чаще всего являются геморрагические осложнения или их повышенный риск на фоне лечения прасугрелом, а также различные социально-экономические факторы, прежде всего большая стоимость прасугрела

по сравнению с клопидогрелом (особенно – с его дженериками) [22].

Результаты клинических исследований TOPIC и TROPICAL-ACS, а также регистра SCOPE, на которые опирались эксперты Европейского общества кардиологов в своих рекомендациях по вопросам деэскалации терапии тиенопиридинами, также были подробно представлены в нашей статье от 2018 г. [21]. Здесь хотелось бы остановиться на новых данных, прежде всего на результатах метаанализа Serrato et al., включившего 14 исследований, изучавших смену антиагрегантов. Авторы оценили относительно краткосрочные исходы (в течение первых 30 сут) смены ингибиторов P2Y<sub>12</sub> (в основном прасугрела и клопидогрела) у пациентов с ОКС. Чаще проводилась эскалация терапии (преимущественно в связи с назначением более мощных антиагрегантов пациентам, ранее получавшим клопидогрел). Деэскалация терапии антиагрегантами проводилась у 18,5% пациентов (n = 4163), включенных в обсуждаемый метаанализ. Вопреки ожиданиям было показано, что смена прасугрела на клопидогрел не приводит к снижению риска кровотечений в первые 30 сут после ОКС. Также не было продемонстрировано достоверного влияния на частоту ишемических осложнений, т.е. подобная тактика по крайней мере является достаточно безопасной, не принося существенных преимуществ с клинической точки зрения [23].

Безусловно, для полноценной оценки клинической эффективности тактики деэскалации терапии прасугрелом требуется проведение дополнительных проспективных исследований достаточной статистической мощности.

**5. Как правильно отменять прасугрел перед инвазивными процедурами и возобновлять его прием? Как блокировать действие прасугрела перед экстренной операцией или при значимом кровотечении?**

Для начала следует подчеркнуть, что далеко не все инвазивные вмешательства требуют отмены прасугрела, поскольку этот препарат получают лица с высоким риском тромботических осложнений, и его отмена неизбежно приводит к повышению риска таких событий. Необходимо **оценить риск кровотечения в пери- и послеоперационном периоде, а также его предполагаемую клиническую значимость**. Риск кровотечения определяется как особенностью конкретной процедуры, так и состоянием пациента. К настоящему времени многие профессиональные врачебные сообщества опубликовали классификации инвазивных вмешательств по степени риска кровотечений. Достаточно удобным источником подобной информации является онлайн-приложение к Консенсусу экспертов Американского колледжа кардиологов по периоперационному ведению пациентов, получающих антикоагулянты 2017 г. [24] ([http://jaccjacc.acc.org/Clinical\\_Document/PMAC\\_Online\\_Appendix.pdf](http://jaccjacc.acc.org/Clinical_Document/PMAC_Online_Appendix.pdf)).

Плановое хирургическое вмешательство у пациента, принимающего прасугрел, по возможности следует отложить до окончания рекомендованного срока приема ДАТ [6]. В некоторых ситуациях, когда оперативное вмешательство проводится по жизненным показаниям (например, в случае злокачественных новообразований или аневризмы аорты критического размера), сроки вмешательства устанавливаются индивидуально. Следует помнить, что чем меньше прошло времени от ЧКВ, тем выше риск тромбоза стента и других ишемических осложнений. У пациентов с ОКС и другими признаками высокого риска коронарного тромбоза (табл. 1) значимое снижение риска неблагоприятных исходов в случае отмены прасугрела происходит через 6 мес. В течение 1-го мес. после ОКС проводить плановые операции и, соответственно, отменять прасугрел не следует даже по витальным показаниям.



Если в течение 1-го мес. после ЧКВ все же проводится плановая операция, ее следует делать на фоне ДАТ.

Плановые инвазивные вмешательства у получающих ДАТ прасугрелом и аспирином следует проводить без отмены последнего. Если риск кровотечения низкий и принято решение не откладывать вмешательство, то его следует проводить на фоне ДАТ. Перед вмешательствами с умеренным риском кровотечений прасугрел предпочтительнее отменить, если это возможно. Перед операциями с высоким риском геморрагических осложнений препарат следует отменять обязательно (минимизировав период времени без адекватной антитромботической терапии) [6].

Перед плановыми операциями (в т. ч. перед коронарным шунтированием) прасугрел следует отменять как минимум за 7 дней [6]. Перед внутрочерепными манипуляциями этот срок предпочтительно увеличить еще на 2 дня [25].

**ТАБЛИЦА 1. Предикторы высокого риска ишемических осложнений у пациентов после ЧКВ [6]**

**TABLE 1. Predictors of high risk for ischemic complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [6]**

• В анамнезе тромбоз стента на фоне адекватной антитромботической терапии
• Стентирование единственной проходимой коронарной артерии
• Диффузное многосудистое поражение коронарного русла (особенно при сопутствующем сахарном диабете)
• Хроническая болезнь почек (со снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин)
• Одновременная имплантация трех и более стентов
• Одновременное вмешательство на трех и более стенозах
• Бифуркационное стентирование с имплантацией двух стентов
• Общая протяженность всех имплантированных стентов > 60 мм
• Вмешательство на артерии с хронической окклюзией

Учитывая достаточно выраженную вариабельность длительности действия препарата, может быть рассмотрено проведение функциональных тестов агрегационной способности тромбоцитов как способа оптимизации времени проведения операции [6]. Теоретически такой подход, с одной стороны, должен уменьшить риск кровотечений за счет проведения операции на фоне достаточной степени снижения антиагрегантной активности прасугрела, а с другой стороны, в некоторых ситуациях он может позволить минимизировать время отмены прасугрела, снижая тем самым риск ишемических осложнений за период отмены. Экспериментальные данные по оценке такого подхода немногочисленны и доступны на данный момент лишь для клопидогрела и тикагрелора, нет валидированных отрезных точек показателей антиагрегантной активности тромбоцитов, достижение которых являлось бы основанием для проведения операции, не определены оптимальные функциональные тесты. Таким образом, данная стратегия требует дополнительного изучения перед внедрением в реальную практику.

Если риск кровотечения так высок, что планируется отмена прасугрела и аспирина, возможно рассмотреть назначение на это время ингибиторов GPIIb/IIIa с обратимым действием (тирофибана или эптифибатида) или кангрелора в качестве «терапии моста», особенно если подобная отмена произошла в 1-й мес. после ЧКВ. Следует отметить, что подобные подходы пока мало изучены и имеют класс рекомендаций IIB [6].

При экстренных операциях тактика такова [25]: если речь идет о внутрочерепном нейрохирургическом вмешательстве (или некоторых других операциях с очень высоким риском кровотечений), необходимо нейтрализовать действие прасугрела до операции. Во всех остальных случаях проводить нейтрализацию действия прасугрела необходимо только в случае развития неконтролируемого кровотечения.

Если есть возможность, необходимо отсрочить выполнение операции хотя бы на сутки после приема последней дозы прасугрела.

Единственным доступным на сегодня методом прекращения действия прасугрела является трансфузия тромбоцитарной массы. Также тромбомассу можно перелить в случае развития спонтанного неконтролируемого кровотечения на фоне прасугрела. Количество доз тромбомассы, необходимое для ингибирования действия прасугрела, требует уточнения. Обычно в литературе указывается, что требуемое количество тромбоцитов для нейтрализации действия антиагрегантов составляет не менее чем  $0,5-0,7 \times 10^{11}$  форменных элементов (1–1,5 дозы) на каждые 10 кг массы тела (что позволяет создать пул из 20–30% тромбоцитов, функция которых не заблокирована антиагрегантом). В случае аспирина этого количества действительно оказывается достаточно [25]. Исследования *in vitro* показали, что для приемлемой степени блокирования действия прасугрела необходимо, чтобы как минимум 60% тромбоцитов были не ингибированы данным антиагрегантом [26]. В исследовании APTITUDE было продемонстрировано, что стандартной дозы  $0,5-0,7 \times 10^{11}$  в случае прасугрела оказывается недостаточно для восстановления агрегационной функции тромбоцитов [27]. Переливание тромбомассы эффективно только в том случае, если в крови уже нет активных метаболитов прасугрела в значимой концентрации (т.е. через 6 ч после его приема). Нет данных об эффективности десмопрессина, а также рекомбинантного фактора VIIa с точки зрения эффективности блокирования действия прасугрела. Транексамовая кислота напрямую не блокирует действие прасугрела, однако снижает риск периоперационного и посттравматического кровотечения у пациентов, получающих такое лечение.

Если оперативное вмешательство по каким-либо причинам выполняется на фоне действия прасугрела, нейроаксиальная

(спинальная, эпидуральная) анестезия категорически противопоказана.

Возобновлять прием прасугрела после инвазивных вмешательств следует так рано, как это возможно (в течение 1–4 сут после операции) на усмотрение мультидисциплинарной команды врачей, разрабатывающей тактику лечения такого пациента).

#### **6. Эффективность прасугрела снижается при совместном применении с опиатами?**

Действительно, получены данные, указывающие на замедление начала действия прасугрела при совместном применении с опиатами [28–31]. Опиаты замедляют опорожнение желудка, нарушают перистальтику кишечника, тем самым задерживая попадание прасугрела в тонкую кишку, где происходит его всасывание. Кроме того, данные препараты могут вызывать рвоту, приводя к потере части принятых *per os* лекарств. Рвота развивается у 15% пациентов, получающих морфин.

На здоровых добровольцах было показано, что одновременное назначение с морфином приводит к снижению концентрации активного метаболита прасугрела на 30% [28]. Parodi et al. изучали влияние совместного применения морфина и ингибиторов P2Y<sub>12</sub> (прасугрела и тикагрелора) у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST после первичного ЧКВ на остаточную реактивность тромбоцитов, оцененную с помощью теста VerifyNow. Оказалось, что через 2 ч после приема нагрузочной дозы прасугрела или тикагрелора повышенная реактивность тромбоцитов регистрировалась у 53% пациентов, получавших морфин, и лишь у 29%, не получавших его ( $p < 0,001$ ) [29]. Аналогичные результаты получены в исследовании PINPOINT-PPCI: совместное применение морфина и прасугрела ассоциировалось с большими значениями остаточной реактивности тромбоцитов через 1 и 2 ч после ЧКВ,



тогда как через 24 ч показатели были сопоставимы. У пациентов, получавших совместно с морфином противорвотные препараты, показатели реактивности тромбоцитов имели промежуточные значения [30]. В ретроспективном исследовании Xanthopoulou et al. было показано, что через 2 ч после приема нагрузочной дозы ингибиторов P2Y<sub>12</sub> (в т. ч. прасугрела) совместно с морфином остаточная реактивность тромбоцитов была выше на 40% по сравнению с пациентами, у которых морфин не применялся [31]. Во всех исследованиях, в которые включались пациенты, получавшие прасугрел и тикагрелор, выявленные закономерности были аналогичны для двух препаратов, т.е. речь идет не о специфических взаимодействиях между препаратами, а о едином механизме воздействия опиатов на всасывание ингибиторов P2Y<sub>12</sub>. Интересно, что действие аспирина у получающих морфин пациентов не задерживается, поскольку он всасывается в желудке.

В исследовании PACIFY у получающих тикагрелор пациентов было показано, что аналогичным морфину действием обладает фентанил [32]. Учитывая общий механизм действия опиатов на всасывание тикагрелора и прасугрела,

можно предположить, что фентанил будет оказывать негативное влияние на время до начала действия прасугрела (однако эта концепция требует экспериментального подтверждения).

В настоящее время не получено убедительных данных, указывающих на клиническую значимость взаимодействия прасугрела и опиатов, нет данных о необходимости коррекции дозы прасугрела. Тем не менее логичным представляется максимальное измельчение прасугрела, принимаемого в виде нагрузочной дозы у пациентов с ОКС. Кроме того, следует тщательно взвешивать необходимость применения опиатов.

### 7. Можно ли использовать прасугрел у пациентов с аллергией на клопидогрел?

Прасугрел и клопидогрел – структурно схожие молекулы, что предполагает возможность перекрестных аллергических реакций. Тем не менее частота перекрестных аллергических реакций изучена недостаточно. В литературе доступно всего одно небольшое исследование, по данным которого аллергическая реакция на прасугрел отмечалась у 17% пациентов с аллергией на клопидогрел [33].



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group 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 January 7;39(Issue 2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv393>.
2. 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). *European Heart Journal*. 2016 January 14;37(Issue 3):267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
3. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019 January 7;40(Issue 2):87–165.
4. De Servi S., Goedicke J., Ferlini M. et al. Prasugrel versus clopidogrel in acute coronary syndromes treated with PCI: Effects on clinical outcome according to culprit artery location. *Int J Cardiol*. 2016;223:632–638.

5. Cuisset T., Cayla G., Quilici J. et al. Off-label use of prasugrel in stable coronary artery disease is associated with greater degree of platelet inhibition compared with use after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2988-9.
6. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39:213–260.
7. Silvain J., Kerneis M., Montalescot G. Potent P2Y12 inhibitors in low-risk patients: is there a medical need? *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:614–617.
8. Dayoub E.J., Nathan A.S., Khatana S.A.M. et al. Use of Prasugrel and Ticagrelor in Stable Ischemic Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention, 2009-2016. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019 Jan;12(1):e007434. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007434.
9. Mangiacapra F., Pellicano M., Di Serafino L. et al. Platelet reactivity and coronary microvascular impairment after percutaneous revascularization in stable patients receiving clopidogrel or prasugrel. *Atherosclerosis.* 2018 Nov;278:23-28.
10. Tomaniak M., Kołtowski Ł., Kochman J. et al. Can prasugrel decrease the extent of periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention? *Pol Arch Intern Med.* 2017 Nov 30;127(11):730-740.
11. ClinicalTrials.gov. Comparison of Loading Strategies With Antiplatelet Drugs in Patients Undergoing Elective Coronary Intervention; NCT02548611. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548611>.
12. Kimura T., Isshiki T., Ogawa H. et al. Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Phase II Study of Prasugrel in Japanese Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(6):557-69.
13. Toba T., Shinke T., Otake H. et al. Impact of dual antiplatelet therapy with adjusted-dose prasugrel on midterm vascular response in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents. *Heart Vessels.* 2019 Jan 1. doi: 10.1007/s00380-018-1322-2.
14. Saraffo N., Martischniq A., Wealer J. et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2060–2066.
15. Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375:2423–2434.
16. Guimarães P.O., Zakrojsky P., Goyal A. et al. Usefulness of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology.* 2019;123(Issue 1):12–18. doi:10.1016/j.amjcard.2018.09.031.
17. Verlinden N.J., Coons J.C., Iasella C.J., Kane-Gill S.L. Triple Antithrombotic Therapy With Aspirin, P2Y12 Inhibitor, and Warfarin After Percutaneous Coronary Intervention: An Evaluation of Prasugrel or Ticagrelor Versus Clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017 Nov;22(6):546-551.
18. Sra S., Tan M.K., Mehta S.R. et al. Ischemic and bleeding events in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention who require oral anticoagulation: Insights from the Canadian observational AntiPlatelet sTudy. *Am Heart J.* 2016 Oct;180:82-9.
19. ClinicalTrials.gov. Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (ENTRUST-AF-PCI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02866175>.
20. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C. et al. TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): A randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390:1747–1757.
21. Шахматова О.О., Комаров А.Л. ПРАСУГРЕЛ в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз.* 2018;1:52-66. [Shakhmatova O.O., Komarov A.L. Prasugrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: status update on the problem. *Aterotromboz.* 2018;1:52-66.] (In Russ).
22. Cuisset T., Deharo P., Quilici J. et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: The TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38:3070–3078.
23. Cerrato E., Bianco M., Bagai A. et al. Short term outcome following acute phase switch among P2Y12 inhibitors in patients presenting with acute coronary syndrome treated with PCI: A systematic review and

- meta-analysis including 22,500 patients from 14 studies. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018 Dec 8;22:39-45.
24. Doherty J.U., Gluckman T.J., Hucker W.J. et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;69(Issue 7):871-898.
25. Godier A., Garrigue D., Lasne D. et al. Management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications: Proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis.* 2019 Jan 5. pii: S1875-2136(18)30197-9.
26. Zafar M.U., Santos-Gallego C., Vorchheimer D.A. et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost.* 2013;11:100-106.
27. O'Connor S.A., Amour J., Mercadier A. et al. Efficacy of ex vivo autologous and in vivo platelet transfusion in the reversal of P2Y12 inhibition by clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor: the APTITUDE study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002786-6.
28. Hobl E.L., Reiter B., Schoergenhofer C. et al. Morphine interaction with prasugrel: A double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:349-55.
29. Parodi G., Bellandi B., Xanthopoulos I. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary PCI. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015:1593.
30. Johnson T.W., Mumford A.D., Scott L.J. et al. A study of platelet inhibition, using a 'point of care' platelet function test, following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction [PINPOINT-PPCI]. *PLoS One.* 2015;10:e0144984.
31. Xanthopoulos I., Davlouros P., Tsigkas G. et al. Factors affecting platelet reactivity 2 hours after p2y12 receptor antagonist loading in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction-impact of pain-to-loading time. *Circ J.* 2016;80:442-9.
32. Ibrahim K., Shah R., Goli R.R. et al. Fentanyl Delays the Platelet Inhibition Effects of Oral Ticagrelor: Full Report of the PACIFY Randomized Clinical Trial. *Thromb Haemost.* 2018;118(8):1409-1418.
33. Ather A., Beavers C.J. Use of Alternative Antiplatelet Agents for Clopidogrel Hypersensitivity. *Current Vascular Pharmacology.* 2019;17:127.

Поступила / Received 25.02.2019