

МЕСТО ПРАСУГРЕЛА СРЕДИ ДРУГИХ ИНГИБИТОРОВ P2Y₁₂-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

П.С. ЛАГУТА, к.м.н., Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов занимают второе по частоте применения место среди антиагрегантных препаратов (после ацетилсалициловой кислоты). Их назначение является обязательным при состояниях, характеризующихся повышенной активацией тромбоцитов, к которым, прежде всего, относятся острый коронарный синдром, а также чрескожные коронарные вмешательства. Применение клопидогрела, наиболее известного и широко используемого на сегодняшний день представителя ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, не всегда приводит к снижению риска развития тромботических осложнений. Представители новой генерации ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) показали свое преимущество перед клопидогрелом в крупномасштабных исследованиях и, как ожидается, способны улучшить ситуацию с лечением не только больных острым коронарным синдромом и после чрескожных коронарных вмешательств, но и у других групп высокого риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: prasugrel, clopidogrel, острый коронарный синдром, чрескожные коронарные вмешательства

NICHE OF PRASUGREL AMONG OTHER PLATELET P2Y₁₂-RECEPTOR INHIBITORS

P.S. LAGUTA, PhD in medicine, E.P. PANCHENKO, MD, Prof.

National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Platelet P2Y₁₂-receptor inhibitors are ranked 2nd in terms of administration frequency among antiplatelet agents (after acetylsalicylic acid). Administration of such drugs is mandatory in conditions characterized by increased activation of platelets, which, above all, include acute coronary syndrome and percutaneous coronary interventions. The use of clopidogrel, the most famous and commonly used today representative of P2Y₁₂ receptor inhibitors, does not always result in reducing a risk of thrombotic complications. The new generation representatives of the of P2Y₁₂ receptor inhibitors (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) showed their advantage over clopidogrel in the large-scale studies and are expected to improve the treatment situation not only in patients with acute coronary syndrome and after percutaneous coronary interventions, but also in other high-risk groups.

KEYWORDS: prasugrel, clopidogrel, acute coronary syndrome, percutaneous coronary interventions

Аktivация тромбоцитов и последующее тромбообразование играют ключевую роль в патогенезе развития сердечно-сосудистых осложнений, являющихся ведущей

причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран мира. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту (АСК) и один из

блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (как правило, клопидогрел), признано обязательным у пациентов высокого риска, к которым, прежде всего, относятся больные острым коронарным синдромом (ОКС), а также лица, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Вместе с тем у значительного числа больных, несмотря на регулярный прием данной комбинации антитромбоцитарных препаратов, отмечается отсутствие ожидаемого эффекта по предотвращению риска развития тромботических осложнений. Изучение новых антитромбоцитарных препаратов, способных усилить традиционную терапию больных ОКС, а также при ЧКВ, и при этом являющихся относительно безопасными в плане риска возможных кровотечений, остается важным направлением современной кардиологии.

Как известно, процесс активации тромбоцитов и их последующей агрегации осуществляется под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан А₂ и АДФ. АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы-1 и образования тромбоксана А₂. Реализация эффектов АДФ происходит через P2Y₁₂-рецепторы, антагонисты которых являются в настоящее время второй по частоте применения группой антитромбоцитарных препаратов. Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов делятся на две группы, которые отличаются друг от друга по своей структуре и фармакологическим свойствам (табл. 1). К первой группе относятся соединения тиенопиридинового ряда: тиклопидин (в настоящее время практически не используется), клопидогрел и прасутрел, а ко второй — соединения, близкие по структуре к адениновым нуклеотидам (тикагрелор и кангрелор). Все тиенопиридины являются пролекарствами и в условиях *in vitro* не подавляют агрегацию тромбоцитов. Их активные производные образуются в результате печеночного метаболизма и именно

они необратимо ингибируют P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов. В отличие от тиенопиридинов тикагрелор и кангрелор являются прямыми ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и проявляют свои антиагрегантные свойства как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* без предшествующих метаболических превращений. Их ингибирующее воздействие на P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов носит обратимый характер.

В данном обзоре хотелось бы обсудить вопросы эффективности и безопасности применения прасутрела, который недавно зарегистрирован на российском фармакологическом рынке под торговым названием Эффиент.

Прасутрел — представитель третьего поколения тиенопиридинов. Его активный метаболит по своей структуре и антиагрегационной активности сходен с аналогичными производными тиклопидина и клопидогрела. Отличия заключаются в том, что благодаря структурным особенностям прасутрела его активный метаболит образуется с более высокой скоростью и в больших количествах, чем метаболиты других тиенопиридинов. После всасывания в кишечнике препарат подвергается гидролизу эстеразами, однако в отличие от клопидогрела эта реакция не приводит к образованию неактивного метаболита, а, наоборот, облегчает трансформацию прасутрела в активное вещество. Кроме того, действие эстераз позволяет обойти одну из окислительных реакций, катализируемых изоферментами системы цитохрома 450. В дальнейшем из 2-оксопрасутрела в быстрой реакции с участием изоферментов системы цитохрома 450 (CYP3A4/CYP2B6, в меньшей степени CYP2C9 и CYP2C19) происходит образование активного метаболита. Эти особенности метаболизма прасутрела обеспечивают ему лучшие фармакодинамические характеристики. Нагрузочная доза препарата составляет 60 мг, а поддерживающая 10 мг/сут (соответственно, в 5—10 и 7,5 раза меньше, чем у клопидогрела). Антиагрегационный эффект наступает быстрее:

ТАБЛИЦА 1. Ингибиторы P2Y₁₂- рецепторов тромбоцитов

	Клопидогрел	Прасургрел	Тикагрелор	Кангрелор
Химический класс	тиенопиридин	тиенопиридин	циклопентил-триазоло-пиримидин	стабильный аналог АТФ
Дозы	300-600 мг, далее 75 мг/сут	60 мг, 10 мг/сут	180 мг, далее 90 мгх2р/сут	30 мкг/кг болюс, далее в/в инфузия 4 мкг/кг/мин
Обратимость действия	нет	нет	да	да
Образование активного вещества в результате метаболизма в печени	да	да	нет	нет
Время наступления антиагрегантного эффекта (подавление активности тромбоцитов >50%)	2—6 ч	30 мин	30 мин	2 мин
T ^{1/2} в плазме активного ингибитора	30—60 мин	30—60 мин	6—12 ч	5—10 мин
Продолжительность действия	3—10 сут	7—10 суток	3—5 суток	1—2 ч
Отмена перед АКШ	5 суток	7 суток	3 суток	1—2 ч
Возможность конкурентного взаимодействия с другими препаратами	да	нет	да	—
Наличие генетических полиморфизмов, влияющих на абсорбцию и метаболизм препарата	да	нет	нет	нет

назначение прасургрела в нагрузочной дозе 60 мг обеспечивает в течение 30 минут ингибирование функции тромбоцитов, сопоставимое с дозой клопидогрела 300—600 мг в течение 2—6 ч (табл. 1). Антиагрегантное действие прасургрела более предсказуемо и эффективно, и в отличие от клопидогрела практически не встречается индивидуальная вариабельность. Возможно, это связано с меньшей зависимостью метаболизма от изоферментов системы цитохрома 450 (требуется только одно превращение в печени) и соответственно меньшим влиянием полиморфизма кодирующих их генов и лекарственного взаимодействия [1, 2].

ПРАСУГРЕЛ У БОЛЬНЫХ ОКС, ПОДВЕРГНУТЫХ ЧКВ

Основные доказательства, давшие основание к применению прасургрела при инвазивной тактике лечения больных ОКС, были получены в крупном многоцентровом исследовании TRITON-TIMI 38 [3]. В данном исследовании эффективность и безопасность прасургрела в нагрузочной дозе 60 мг и поддерживающей 10 мг/сут сравнивалась с клопидогрелем в дозах 300 и 75 мг/сут, соответственно, у 13 608 больных ОКС с запланированной процедурой ЧКВ. Большинство из включенных в исследование пациентов составля-

ли больные нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST – 10 074, и у 3 534 отмечался ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Продолжительность периода наблюдения составляла от 6 до 15, в среднем 14,5 месяцев. Согласно условиям протокола, консервативная тактика лечения допускалась только в отношении больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ, которые могли быть включены в исследование в течение 12 ч от начала заболевания, если планировалась первичная ЧКВ, или на протяжении 14 дней после получения медикаментозной терапии. Нагрузочные дозы прасургрела 60 мг

или клопидогрела 300 мг на фоне АСК назначались после получения результатов коронароангиографии (КАГ) и определения показаний к ЧКВ у больных нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST и у получивших изначально медикаментозное лечение при ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Исключение составляли лица с уже известной коронарной анатомией и пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ, исходно направленные на первичное ЧКВ, — у них допускалось назначение исследуемых препаратов в течение 24 ч до проведения инвазивного вмешательства.

ТАБЛИЦА 2. Количество первичных конечных точек в отдельных подгруппах и эффект терапии прасургрелом (исследование TRITON–TIMI 38)

Основные характеристики	Н больных	Группа прасургрела	Группа клопидогрела	ОР для прасургрела	P
Все пациенты	13608	9,9%	12,1%	0,81	p<0,001
Нестабильная стенокардия/ ИМ без подъема сегмента ST	10074	9,9%	12,1%	0,82	0,002
ОКС с подъемом сегмента ST	3534	10,0%	12,4%	0,79	p=0,02
Наличие инсульта/ТИА в анамнезе	518	19,1%	14,4%	1,37	p=0,15
Отсутствие инсульта/ТИА в анамнезе	13090	9,5%	12,0%	0,79	p<0,001
Возраст ≥75 лет, вес < 60 кг, наличие инсульта/ТИА в анамнезе	2667	16,1%	16,0%	1,02	p=0,83
Возраст ≤75 лет, вес >60 кг, отсутствие инсульта/ТИА в анамнезе	10804	8,3%	11%	0,74	p<0,001
Наличие сахарного диабета	3146	12,2%	17,0%	0,70	p<0,001
Отсутствие сахарного диабета	10462	9,2%	10,6%	0,86	p=0,02
Получавшие ингибиторы IIb/ IIIa рецепторов тромбоцитов	7414	10,4%	12,9%	0,79	p<0,001
Не получавшие ингибиторы IIb/ IIIa рецепторов тромбоцитов	6194	9,3%	11,0%	0,84	p=0,03

Терапия прасугрелом в сравнении с клопидогрелом ассоциировалась с достоверно меньшим числом первичных конечных точек (нефатальные ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин): 643 (9,9%) vs 781 (12,1%), соответственно, $p < 0,001$, как у больных нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST, так и при ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ (*табл. 2*). Преимущество прасугрела перед клопидогрелом практически целиком достигалось за счет снижения риска нефатального ИМ: 475 (7,3%) vs 620 (9,5%), $p < 0,001$, как связанного с процедурой ЧКВ (ОР 0,76, $p = 0,0002$), так и несвязанного с ЧКВ (ОР 0,72, $p = 0,0013$) [4]. У получавших прасугрел в сравнении с клопидогрелом отмечалось значительно меньшее число случаев тромбоза стента: 68 (1,1%) vs 142 (2,4%), ОР-0,48, $p < 0,001$, а также необходимости в экстренной повторной реваскуляризации: 156 (2,5%) vs 233 (3,7%), ОР-0,66, $p < 0,001$. Частота инсультов была практически идентичной в обеих группах. Однако, несмотря на благоприятное влияние прасугрела на ишемические коронарные события, не было выявлено существенной разницы между группами по сердечно-сосудистой и общей смертности: 133 (2,1%) и 188 (3,0%) случаев в группе прасугрела и 150 (2,4%), 197 (3,2%) — в группе клопидогрела. Как оказалось, у получавших прасугрел достоверно чаще в сравнении с клопидогрелом регистрировались геморрагические осложнения: разница по большим кровотечениям составляла 2,4% vs 1,8%, ОР-1,32, $p = 0,03$, включая жизнеопасные 1,4% vs 0,9%, ОР-1,52, $p = 0,01$ и фатальные 0,4% vs 0,1%, ОР-4,19, $p = 0,002$.

При дальнейшем анализе были выявлены подгруппы, в которых наблюдалось значительное снижение эффективности прасугрела при наибольшем риске развития кровотечений: пациенты с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, возрастная группа

≥ 75 лет, вес менее 60 кг. В подгруппе больных с инсультом/ТИА в анамнезе, у получавших прасугрел в сравнении с клопидогрелом, наблюдалось отсутствие снижения первичных конечных точек (*табл. 2*) при повышении риска больших кровотечений 14 (5%) vs 6 (2,9%), ОР-2,46, $p = 0,06$. Комбинированный показатель эффективности терапии прасугрелом (смерть от всех причин, нефатальные ИМ, инсульт, большие кровотечения) в данной подгруппе составил: ОР-1,54, $p = 0,04$, то есть вред от лечения превышал пользу. Для возрастной группы ≥ 75 лет комбинированный показатель эффективности терапии прасугрелом составил ОР-0,99, $p = \text{н.д.}$, а для лиц с весом менее 60 кг ОР-1,02, $p = \text{н.д.}$, то есть польза уравнивала вред. У всех остальных пациентов, не относящихся ни к одной из данных категорий, прасугрел в сравнении с клопидогрелом обладал достоверно большей эффективностью в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий: 8,3 vs 11%, ОР-0,74, $p < 0,001$ при незначимом повышении числа больших кровотечений ОР-1,24, $p = 0,17$. Было подсчитано, что назначение прасугрела вместо клопидогрела у 1 000 больных ОКС среднего-высокого риска позволяет дополнительно предотвратить развитие 23 ИМ за счет 6 больших кровотечений [3].

Наибольшая польза в снижении риска сосудистых событий при назначении прасугрела была отмечена у наиболее клинически «тяжелых» больных ОКС: при переднем ИМ ОР-0,57, $p = 0,0003$, при наличии сахарного диабета, у получавших ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (*табл. 2*) [3, 5]. При уменьшении относительного риска тромбоза стента во всех подгруппах наиболее очевидное снижение абсолютных значений данного показателя было отмечено у больных с высоким риском его развития: при бифуркационном стентировании (3,2%), стентах длиной > 20 мм (1,5%), при наличии сахарного диабета (1,6%), ИМ в анамнезе

(2,6%), нарушении функции почек (СКФ < 60 мл/мин) — 2,8% [6].

Результаты исследования TRITON-TIMI 38 позволили рекомендовать применение прасугрела в нагрузочной дозе 60 мг с переходом на поддерживающую 10 мг в дополнение к АСК у больных ОКС, подвергнутых процедуре ЧКВ, при отсутствии повышенного риска жизнеугрожающих кровотечений или других противопоказаний. У больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ допускается назначение прасугрела перед направлением их в ангиографическую лабораторию при высокой клинической вероятности последующего ЧКВ. Также назначение прасугрела возможно при исходно консервативной тактике лечения больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ в случаях планируемой процедуры ЧКВ. Прасугрел, равно как и тикагрелор, не изучался у больных, получавших тромболитическую терапию, поэтому в данной ситуации назначается клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг (у лиц моложе 75 лет) с последующей поддерживающей — 75 мг/сутки. Однако через 48 ч после тромболитизиса у больных, подвергнутых ЧКВ, возможна замена клопидогрела на прасугрел/тикагрелор. Появились рекомендации о возможности применения прасугрела/тикагрелора (в комбинации с АСК) вместо клопидогрела при плановой ЧКВ у отдельных больных стабильной ИБС, принимая во внимание риск ишемических (высокий бал по шкале SYNTAX, тромбоз стента в анамнезе, локализация и количество имплантируемых стентов) и геморрагических осложнений. Назначение прасугрела противопоказано пациентам с интракраниальным кровотечением, ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе. Прасугрел не рекомендован у лиц в возрасте ≥ 75 лет и с низким весом (< 60 кг). В случаях применения прасугрела у данной категории больных поддерживающая доза должна быть уменьшена до 5 мг в сутки. Продолжитель-

ность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ, должна составлять не менее 12 месяцев, но при высоком риске кровотечений срок приема ингибитора P2Y₁₂-рецепторов может быть сокращен до 6 месяцев. При необходимости выполнения большого хирургического вмешательства, в т.ч. аортокоронарного шунтирования (АКШ), препарат следует отменить не менее чем за 7 дней. Прасугрел/тикагрелор не изучались и не рекомендованы при тройной антитромботической терапии (в комбинации с оральными антикоагулянтами) [7–9].

Возможность назначения прасугрела перед КАГ у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ изучалась в исследовании ACCOAST [10]. Было включено 4 033 больных ОКС с положительным уровнем тропонина, которым планировалось проведение КАГ через 2–48 ч после рандомизации. Пациенты были рандомизированы к приему нагрузочной дозы прасугрела 30 мг или плацебо (контрольная группа) до проведения КАГ. При определении показаний к ЧКВ, уже получившим 30 мг прасугрела, дополнительно назначалось еще 30 мг, а в группе контроля — 60 мг прасугрела. Через 7 дней наблюдения не было отмечено существенной разницы между группами в количестве первичных конечных точек (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, потребность в экстренной реваскуляризации, необходимость применения ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов), однако больших кровотечений, в том числе жизнеопасных, было достоверно больше у получавших прасугрел перед КАГ в сравнении с контролем: 52 (2,6%) vs 27 (1,4%), ОР-1,9, p=0,006. Подобные различия сохранялись и через 30 дней наблюдения. Исследование было досрочно завершено. Возможным объяснением увеличения риска перипроцедуральных кровотечений являются особенности фармакодинамики прасугрела — более быстрое и сильное подавление функции

тромбоцитов при назначении препарата в среднем за 6 часов до КАГ. Низкий риск ишемических событий в контрольной группе может быть связан с коротким интервалом между поступлением и направлением пациента в ангиографическую лабораторию. *Назначение прасугрела больным ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ при неизвестной коронарной анатомии и неопределенных показаниях к ЧКВ не рекомендовано* [8, 9].

ПРАСУГРЕЛ У БОЛЬНЫХ ОКС ПРИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Оценка эффективности и безопасности прасугрела в сравнении с клопидогрелем при консервативной тактике лечения больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ проводилась в исследовании TRILOGY-ACS [11]. Было включено 9 326 больных, которые получали нагрузочную дозу прасугрела 30 мг с последующей поддерживающей 10 мг/сут или клопидогрел 300 мг и 75 мг/сут соответственно. В возрастной группе старше 75 лет, а также при весе менее 60 кг ($n = 2083$) прасугрел назначался в уменьшенной дозе 5 мг. Продолжительность наблюдения составляла 30 месяцев, в среднем 17 месяцев.

Среди принимавших прасугрел или клопидогрел не было выявлено достоверных различий в частоте развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, как в целом по популяции 18,7 vs 20,3, $p=0,45$, так и возрастной группе < 75 лет: 13,9% vs 16%, $p=0,21$. Больших кровотечений было несколько больше у получавших прасугрел в сравнении с клопидогрелем: 2,5% vs 1,8%, $OR=1,23$, но без статистической достоверности. Интересно отметить, что у больных в возрасте < 75 лет наблюдалась тенденция к большему эффекту прасугрела в сравнении с клопидогрелем на первичные конечные точки после 12 месяцев терапии в сравнении с первыми 12 месяцами

лечения: $OR=0,72$ vs 0,99, $p=0,07$. Причем эти различия в эффективности касались и отдельных компонентов первичной конечной точки: ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти. При дальнейшем анализе было выявлено, что риск повторных ишемических событий в возрастной группе < 75 лет на терапии прасугрелом был ниже: $OR=0,85$, $p=0,04$, причем достоверная разница отмечалась в период >12 месяцев терапии: $OR=0,64$, $p=0,018$ vs <12 месяцев — $OR=0,94$, $p=нд$. Полученные результаты представляются важными, так как среди больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ лица с консервативной тактикой лечения характеризуются более высоким риском повторных сосудистых осложнений. Как правило, это больные более пожилого возраста, с множеством сердечно-сосудистых факторов риска, с перенесенными ИМ и инсультами в анамнезе, с сопутствующей патологией, с хронической сердечной или почечной недостаточностью. Так, если сравнивать частоту первичных конечных точек среди получавших клопидогрел или прасугрел в TRILOGY-ACS с аналогичными у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ и запланированной процедурой ЧКВ в исследовании TRITON-TIMI 38, то у первых она была существенно выше (табл. 2). Аналогичная группа больных с консервативной тактикой лечения была и в исследовании PLATO ($n=3948$), у которых, несмотря на позитивный эффект тикагрелора, частота первичных конечных точек оставалась достаточно высокой — 12,2% [12]. *Тем не менее в настоящее время экспертное сообщество не рекомендует применение прасугрела при консервативной тактике ведения больных ОКС* [8, 9].

В исследовании DAPT [13] сравнивалась эффективность и безопасность стандартной (12 месяцев) и продленной (30 месяцев) двойной антитромбоцитарной терапии у больных после ЧКВ со стентированием. Из 9 961, включенных в исследование больных, 34,7% (3 461) в качестве

ингибитора P2Y₁₂-рецепторов получали прасугрел. В исследовании не проводился отдельный анализ результатов в зависимости от использованного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов или типа стента, но доступны данные по большой когорте больных (n = 2191), включенных в DAPT из исследования TL-PAS [14]. TL-PAS представляло собой открытое проспективное наблюдение, в которое включались больные (нестабильной стенокардией/ИМ, стабильной стенокардией, с безболевым ишемией миокарда), подвергнутые ЧКВ с имплантацией стента, покрытого паклитакселем, второго поколения, и получавшие прасугрел на протяжении 12 месяцев. Половина (n = 1093) из включенных в DAPT пациентов продолжали принимать прасугрел еще в течение 18 месяцев, а другая половина (n = 1098) — плацебо. Терапия прасугрелом на протяжении 30 месяцев в сравнении с 12 месяцами ассоциировалась с достоверно меньшим числом первичных конечных точек (ИМ, инсульт, смерть): 3,7% vs 8,8%, ОР-0,41, p<0,001. Количество смертей и инсультов было практически одинаковым в обеих группах и разница в эффективности при пролонгации терапии прасугрелом достигалась, прежде всего, за счет снижения риска ИМ: 1,9% vs 7,1%, ОР-0,26, p<0,001. Частота тромбоза стента при 30 и 12-месячной терапии прасугрелом, соответственно, составляла 0,2% vs 2,9%, ОР-0,06, p<0,001. Риск умеренных и тяжелых кровотечений при 30-месячной терапии увеличивался незначительно: 2,4% vs 1,7%, ОР-1,44, p=0,23. Таким образом, результаты представленного фрагмента исследования DAPT и частично TRILOGY-ACS позволяют предположить, что продление терапии прасугрелом свыше 12 месяцев может быть вполне оправданным у ряда больных ОКС, и особенно после ЧКВ, в отношении снижения риска ИМ и тромбоза стента. Конечно, доказательная база для подобного применения у прасугрела меньше, чем у тикагрелора (по результатам исследования PEGASUS

[15]), но и ему нашлось место в современных рекомендациях.

Пролонгация двойной антитромбоцитарной терапии на срок свыше 12 месяцев может быть рекомендована у ряда больных, перенесших ОКС, АКШ, ЧКВ, в случаях высокого риска ишемических событий, но при низком риске кровотечений. В настоящее время при продлении антитромбоцитарной терапии у больных стабильной ИБС после ЧКВ из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов предпочтение отдается клопидогрелу, а после ОКС — тикагрелору (60 мг x 2 раза в день) перед прасугрелом и клопидогрелом [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прасугрел — новый представитель группы тиенопиридинов, который характеризуется более мощным и предсказуемым в сравнении с клопидогрелом антитромбоцитарным действием. В настоящее время прасугрел в основном назначается при инвазивной тактике лечения больных ОКС, недостаточно изучена его эффективность при консервативной терапии. Вследствие более сильного воздействия на функцию тромбоцитов применение прасугрела ограничено у лиц с повышенным риском геморрагических осложнений (противопоказано у пациентов с ишемическим инсультом/ТИА в анамнезе, не рекомендовано у лиц в возрасте ≥75 лет и с низким весом < 60 кг). Однако у остальных больных высокого риска развития ишемических эпизодов прасугрел имеет явное преимущество в эффективности перед клопидогрелом. У ряда пациентов при низком риске геморрагических осложнений допускается пролонгация терапии прасугрелом на срок свыше 12 месяцев, хотя доказательная база подобного применения слабее, чем у тикагрелора. Хотелось бы также отметить, что при назначении тикагрелора, который занимает первое место в существующих

рекомендациях, достаточно часто возникают нежелательные явления в виде одышки (не всегда преходящей) и брадиаритмии, что требует отмены препарата. У prasurела, как у более активного препарата в сравнении с клопидогрелем, риск геморрагических осложнений выше, что, безусловно, требует повышенного внима-

ния при его назначении, однако практически не отмечено других побочных явлений (тромбоцитопения и нейтропения встречаются крайне редко). Поэтому появление другого доступного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, который представляет альтернативу клопидогрелу, может только приветствоваться.



ИСТОЧНИКИ

1. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. «Литтерра» 2011, 480 стр.
2. Kei AA, Florentin M et. al. Antiplatelet Drugs: What comes next? Clinical and Applied Thrombosis. *Hemostasis*, 2011, 17(1): 9-26.
3. Wiviott SD, Braunwald E et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357: 2001-2015.
4. Morrow DA, Wiviott SD et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*, 2009, 119: 2758-2764.
5. Wiviotti SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 373: 723-31.
6. Wiviotti SD, Braunwald E et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*, 2008, 371: 1353-63.
7. 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.*, 2017, 00: 1-66.
8. 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). 59p.
9. 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*, 2017, 0: 1-48.
10. Montalescot G, Bolognese L et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 999-1010.
11. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Trilogy ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for the acute coronary syndromes without revascularisation. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367(4): 1297-1309.
12. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) Trial. *Br. Med. J.*, 2011, 342: 3527.
13. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371: 2155-2166.
14. Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Libertе Epaclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation*, 2015, 131: 62-73.
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372: 1791-1800.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!