

Эффективность и безопасность различных схем двойной антиагрегантной терапии у больных с инфарктом миокарда на фоне чрескожного коронарного вмешательства

Аксентьев С. Б., Соловьева А. В., Юневич Д. С.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность прасугрела, тикагрелора или клопидогрела в составе двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы. В наблюдательное исследование включены 74 пациента, которым проводилось ЧКВ по поводу ИМ в течение первых 24 ч от развития заболевания. Выделено 3 группы наблюдения: 1 группа получала тикагрелор; 2 группа получала клопидогрел, 3 группа получала прасугрел в составе ДААТ. Период наблюдения составил 28 сут. Для оценки эффективности и безопасности терапии была принята комбинированная конечная точка (смерть + нефатальный рецидив ИМ (и/или ретромбоз стента) + нефатальный ишемический инсульт). Дополнительными вторичными конечными точками были кровотечения всех локализаций, умеренные и тяжелые (большие) по шкалам GUSTO и/или TIMI. Оценивались наличие реперфузионных нарушений ритма и проводимости, наличие открытой инфаркт-связанной коронарной артерии, формирование ИМ без подъема сегмента ST. Анализ кумулятивной частоты конечных точек осуществлялся по кривым Каплан-Мейера, а их сравнение — методом log-rank.

Результаты. Сравнительный анализ кумулятивной частоты развития нежелательных исходов показал отсутствие значимых различий в исследуемых группах в течение 28 сут. Частота дополнительной конечной точки за период наблюдения 28 сут. составила в группе тикагрелора 3,1%, в группе клопидогрела — 5,9% и в группе прасугрела за период наблюдения умеренных и угрожающих жизни кровотечений зарегистрировано не было. Значимых различий по частоте развития реперфузионных аритмий, "открытию" инфаркт-связанной коронарной артерии, ИМ без подъема сегмента ST между группами выявлено не было.

Заключение. Полученные результаты сравнительного анализа позволяют предположить сопоставимость профиля эффективности и безопасности прасугрела, тикагрелора и клопидогрела в составе ДААТ у пациентов с ИМ на фоне ЧКВ. Значимых различий по частоте событий конечных точек выявлено не было. В частности, прасугрел показал не меньшую эффективность и безопасность в сравнении с тикагрелором.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антиагрегантная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Аксентьев С. Б. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ORCID: 0000-0002-0507-520X, Соловьева А. В. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ORCID: 0000-0001-7896-6356, Юневич Д. С.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ORCID: 0000-0002-4306-1925.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yunevichden@yandex.ru

АДФ — аденозиндифосфат, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТС — тромбоз стента, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MACE — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiac events).

Рукопись получена 11.06.2021

Рецензия получена 18.06.2021

Принята к публикации 23.06.2021



Для цитирования: Аксентьев С. Б., Соловьева А. В., Юневич Д. С. Эффективность и безопасность различных схем двойной антиагрегантной терапии у больных с инфарктом миокарда на фоне чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4525. doi:10.15829/1560-4071-2021-4525

Efficiency and safety of various dual antiplatelet therapy strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention due to myocardial infarction

Aksentiev S. B., Solovieva A. V., Yunevich D. S.

Aim. To compare the efficacy and safety of prasugrel, ticagrelor, or clopidogrel as part of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) due to myocardial infarction (MI).

Material and methods. The observational study included 74 patients who underwent PCI due to MI within the first 24 hours after the onset. The patients were divided into 3 groups: group 1 — patients who received ticagrelor as part of DAPT; group 2 — clopidogrel, group 3 — prasugrel. The follow-up period was 28 days. To assess the efficacy and safety of therapy, a composite endpoint was assessed (death + nonfatal recurrent MI (and/or stent rethrombosis) + nonfatal ischemic stroke (IS). Additional secondary endpoints were any moderate and severe (major) bleeding according to the GUSTO and/or TIMI scales. We assessed the incidence of reperfusion arrhythmias, an opening of an infarct-related coronary artery (IRCA), and non-ST elevation myocardial infarction (non-STEMI).

Results. The analysis showed no significant differences in the cumulative incidence of adverse outcomes in the study groups within 28 days. The prevalence of secondary endpoints over a 28-day follow-up period was 3,1% in the ticagrelor group and 5,9% in the clopidogrel group, while no moderate and life-threatening

bleeding was recorded in the prasugrel group during. There were no significant differences in the incidence of reperfusion arrhythmias, opening of an IRCA, and non-STEMI between the groups.

Conclusion. The obtained results suggest the comparable efficacy and safety profiles of prasugrel, ticagrelor and clopidogrel as a part of DAPT in patients undergoing PCI due to MI. There were no significant differences in endpoint event rates. In particular, prasugrel has been shown to be as effective and safe as ticagrelor.

Keywords: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, dual antiplatelet therapy.

Relationships and Activities: none.

I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Aksentiev S. B. ORCID: 0000-0002-0507-520X, Solovieva A. V. ORCID: 0000-0001-7896-6356, Yunevich D. S.* ORCID: 0000-0002-4306-1925.

*Corresponding author:
yunevichden@yandex.ru

Received: 11.06.2021 Revision Received: 18.06.2021 Accepted: 23.06.2021

For citation: Aksentiev S. B., Solovieva A. V., Yunevich D. S. Efficiency and safety of various dual antiplatelet therapy strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention due to myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4525. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4525

Несмотря на активное повсеместное внедрение в лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) современных методов диагностики и терапии, расширение арсенала используемых лекарственных средств, в последние годы в структуре смертности от ССЗ в России, так же, как и во всем мире, лидирующие позиции занимают острые формы ишемической болезни сердца — острый коронарный синдром (ОКС). Национальные и международные рекомендации по ведению пациентов с ОКС и реалии отечественной клинической практики в настоящее время свидетельствуют о приоритетном использовании ангиорентгенологического восстановления перфузии миокарда в лечении пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [1-6]. Это, в свою очередь, в соответствии с действующими рекомендациями, предусматривает применение в составе комплексного лечения таких пациентов двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) в виде ацетилсалициловой кислоты и ингибитора P2Y₁₂ рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) тромбоцитов.

Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлены три ингибитора P2Y₁₂ рецепторов АДФ тромбоцитов: клопидогрел, тикагрелор и прасугрел [7-10], которые получили рекомендацию класса I для их использования у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без него [1-6]. В последние десятилетия большое количество рандомизированных клинических исследований (РКИ), метаанализов данных посвящено именно сравнению эффективности и безопасности различных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов АДФ тромбоцитов в составе ДААТ при ОКС.

В свете вышесказанного считаем целесообразным представить собственный опыт применения различных схем ДААТ и провести анализ эффективности и безопасности использования прасугрела в сравнении с тикагрелором и клопидогрелом на фоне проведения рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ИМ.

Цель: сравнить эффективность и безопасность назначения прасугрела, тикагрелора или клопидогрела в составе ДААТ у пациентов с перенесенным ИМ, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы

В наблюдательное исследование были включены 74 пациента, поступившие в отделение неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая боль-

ница» с сентября по декабрь 2019г, которым проводилось ЧКВ по поводу ИМ в течение первых 24 ч от развития заболевания. В исследовании было выделено 3 группы наблюдения: 1 группа — 32 человека, получавшие тикагрелор; 2 группа — 34 человека, получавшие клопидогрел, 3 группа — 8 человек, получавших прасугрел. Препараты назначались в срок 0-12 ч до проведения ЧКВ. Все больные кроме ДААТ в сравниваемых группах получали стандартизованную терапию, согласно действующим клиническим рекомендациям.

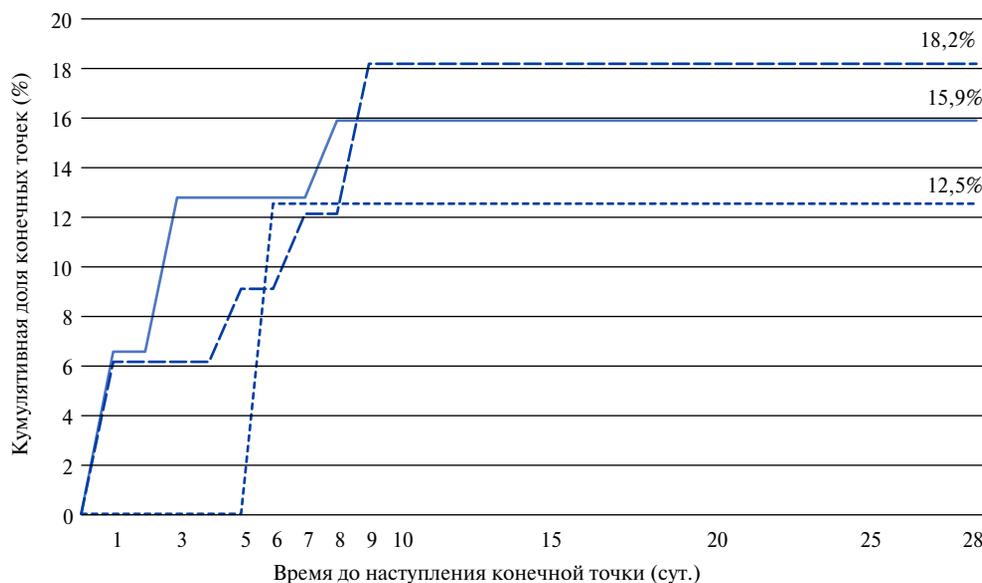
Период наблюдения составил 28 сут., т.к. существующие средние ориентировочные сроки стационарного лечения пациентов, даже с осложненным ИМ, не превышают данного промежутка времени,

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, получавших различную антиагрегантную терапию

Признак	Группа тикагрелора, n=32 (%)	Группа клопидогрела, n=34 (%)	Группа прасугрела, n=8 (%)
Средний возраст, M±SD, лет	57,6±3,6	50,3±2,1	57,0±6,5
Женский пол	8 (25%)	6 (17,7%)	0 (0%)
ИМТ ≥30 кг/м	22 (68,8%)	15 (44,1%)	2 (25%)
Время "симптом-баллон" >12 ч	23 (71,9%)	26 (76,5%)	6 (75%)
Элевация ST в дебюте	11 (34,4%)	16 (47,1%)	3 (37,5%)
Окклюзия ИСКА по данным КАГ	13 (40,6%)	20 (58,8%)	4 (50%)
Передний ИМ	14 (43,8%)	17 (50%)	2 (25%)
Повторный ИМ	5 (15,6%)	7 (20,6%)	1 (12,5%)
Артериальная гипертензия	25 (78,1%)	25 (73,5%)	7 (87,5%)
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip	4 (12,5%)	2 (5,9%)	1 (12,5%)
Фракция выброса <45%	5 (15,6%)	2 (5,9%)	1 (12,5%)
КФК >170 МЕ/л	26 (81,4%)	22 (64,7%)	7 (87,5%)
КФК-МВ >20 МЕ/л	21 (65,6%)	17 (50%)	4 (50%)
Тропонин Т >50 нг/л	26 (81,3%)	18 (52,9%)	5 (62,5%)
Креатинин >100 мкмоль/л	20 (62,5%)	26 (76,5%)	6 (75%)
ХБП ≥2 стадии и более	22 (68,8%)	26 (76,5%)	7 (87,5%)
Глюкоза >5,5 ммоль/л	25 (78,1%)	25 (73,5%)	6 (75%)
СД или НТУ	9 (28,1%)	12 (35,3%)	1 (12,5%)
Индекс TIMI ≥5 баллов	26 (81,3%)	29 (85,3%)	5 (62,5%)
Индекс GRACE ≥109 баллов	28 (87,5%)	30 (88,2%)	7 (87,5%)

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, НТУ — нарушенная толерантность к углеводам, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.



Количество пациентов на момент наблюдения

—	Группа тикагрелора	32	32	30	30	30	30	29	29	29	29	29	29
- - -	Группа клопидогрела	34	34	34	32	32	31	31	30	28	28	28	28
· · ·	Группа прасугрела	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Рис. 1. Частота основной комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) по кривым Каплана-Майера.

а развитие симптомов ИМ в срок >28 дней от предыдущего ИМ расценивается в настоящее время как повторный ИМ и является новой нозологической единицей для конкретного пациента [11].

Для оценки эффективности и безопасности терапии была принята наиболее часто используемая комбинированная конечная точка (смерть + нефатальный рецидив ИМ (и/или ретромбоз стента) + нефатальный ишемический инсульт (ИИ)) [12].

Дополнительными вторичными конечными точками были выбраны кровотечения всех локализаций, умеренные и тяжелые (большие) по шкалам GUSTO и/или TIMI. Кроме того, в качестве дополнительных критериев эффективности лечения (“промежуточные” конечные точки) оценивались: наличие реперфузионных нарушений ритма и проводимости, наличие открытой инфаркт-связанной коронарной артерии по результатам ЧКВ (2-3 степень кровотока по шкале TIMI), формирование ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel. Для сравнения количественных данных использован t-критерий Стьюдента, для сравнения непараметрических данных — метод углового двухстороннего преобразования Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ кумулятивной частоты конечных точек осуществлялся по кривым Каплана-Майера, а их сравнение — методом log-rank.

Результаты

Сравнительная характеристика трех групп пациентов по клинико-лабораторным параметрам представлена в таблице 1. Группы тикагрелора и клопидогрела отличались от группы прасугрела по частоте встречаемости ожирения ($p=0,044$ и $p=0,024$, соответственно), повышение уровня тропонина Т крови зарегистрировано достоверно чаще в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела ($p=0,015$).

Сравнительный анализ кумулятивной частоты развития нежелательных исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ (и/или ретромбоз стента), нефатальный ИИ) показал отсутствие значимых различий в исследуемых группах в течение 28 сут. (рис. 1). К концу периода наблюдения (через 28 дней) частота событий первичной конечной точки эффективности составила: в группе тикагрелора — 15,9% ($p=0,53$ в сравнении с группой клопидогрела, $p=0,84$ в сравнении с группой прасугрела), в группе клопидогрела — 18,2% ($p=0,63$ в сравнении с группой прасугрела), в группе прасугрела — 12,5%.

Следует отметить, что рецидивы ИМ в течение госпитализации развились у двух пациентов группы тикагрелора и 1 пациента группы прасугрела. Смерть наступила у 6 пациентов группы клопидогрела (1 геморрагический инсульт, 2 случая аневризмы левого желудочка с разрывом, 3 случая отека легких), в группе тикагрелора летальные исходы наступили в 3 случаях (1 аневризма левого желудочка с разры-

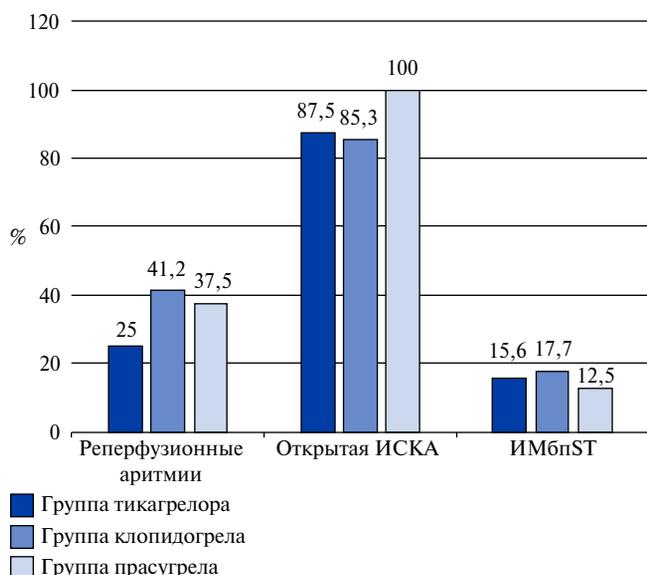


Рис. 2. Частота “промежуточных” критериев эффективности.
Сокращения: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия.

вом, 2 случая отека легких и кардиогенный шок). В группе прасугрела летальных исходов в течение периода наблюдения 28 сут. не зарегистрировано.

Частота дополнительной конечной точки за период наблюдения 28 сут. составила в группе тикагрелора 3,1% (1 тяжелое желудочно-кишечное кровотечение по TIMI), в группе клопидогрела — 5,9% (1 тяжелое желудочно-кишечное кровотечение по TIMI + 1 смертельный геморрагический инсульт) и в группе прасугрела за период наблюдения умеренных и угрожающих жизни кровотечений зарегистрировано не было.

При проведении анализа “промежуточных” критериев эффективности сравниваемых препаратов значимых различий по частоте развития реперфузионных аритмий, “открытию” инфаркт-связанной коронарной артерии, ИМбпST выявлено также не было (рис. 2).

Обсуждение

До получения результатов прямого сравнения прасугрела и тикагрелора в ходе РКИ приходилось ориентироваться на реестры наблюдений и метаанализы, предоставившие нам результаты косвенного сравнения прасугрела и тикагрелора на фоне ДААТ у пациентов с ОКС, подвергнутых инвазивному вмешательству.

В одном из ранних сетевых метаанализов, опубликованном Chatterjee S, et al. [13], проводилось не прямое сравнение прасугрела с тикагрелором. Было продемонстрировано, что прасугрел более эффективен, чем тикагрелор, в профилактике тромбоза стента (ТС) и рецидивирующих ишемических событий

(отношение шансов =0,47, p=0,045). Недостатками метаанализа были не прямое сравнение двух ингибиторов P2Y₁₂, относительно небольшое количество пациентов (прасугрел — 7463 пациента, тикагрелор — 9667 пациентов) [13].

Bundhun PK, et al. [14] предприняли попытку метаанализа сравнительных исследований прасугрела и тикагрелора при ОКС в онлайн-базах данных. В качестве первичных конечных точек рассматривались неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, кровотечения рассматривались как вторичные конечные точки. Метаанализ объединил 4 исследования с 2012 по 2016гг (282 пациента лечились прасугрелом и 281 пациент принимал тикагрелор). У пациентов с ОКС оба антитромбоцитарных препарата показали сопоставимую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечений [14].

Аналогичные результаты показали Ray A, et al., которые провели поиск в PubMed/Medline, EMBASE и Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL) на предмет опубликованных РКИ, посвященных эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора при ОКС с запланированным ЧКВ [15]. Первичным исходом были неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а вторичным — кровотечение. Были включены 9 РКИ с общим числом 6990 пациентов (3550 лечились прасугрелом и 3481 лечились тикагрелором). Прасугрел и тикагрелор продемонстрировали аналогичные сердечно-сосудистые исходы и риски кровотечений.

Сетевой метаанализ, сравнивающий после ЧКВ при ОКС кангрелор, клопидогрел, тикагрелор и прасугрел, показал сопоставимость тикагрелора и прасугрела по клиническим исходам [16].

Очередной ретроспективный наблюдательный регистр RENAMI для оценки эффективности и безопасности тикагрелора и прасугрела объединил данные и результаты пациентов с ОКС и первичным ЧКВ в период с января 2012г по январь 2016г. В исследовании приняли участие 11 университетских клиник из 6 европейских стран, было включено 4424 пациента (2725 тикагрелор, 1699 прасугрел). Сравнение этих препаратов показало, что прасугрел более эффективен и безопасен, чем тикагрелор в комбинации с аспирином после ИМбпST, но не ИМпST. Различий в сердечно-сосудистых событиях через 12 мес. обнаружено не было [17].

Представляет интерес подысследование RENAMI, в котором были рассмотрены 462 и 862 пациента с ОКС и сахарным диабетом, получавшие прасугрел и тикагрелор, соответственно. Установлено, что пациенты с ОКС и сахарным диабетом, по-видимому, в равной степени выигрывают в отношении серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий от применения прасугрела или тикагрелора [18].

По данным регистрового исследования Rodriguez AF, et al., прасугрел и тикагрелор были более эффективны, чем клопидогрел, с целью предотвращения неблагоприятных сердечных событий у пациентов с ОКС. Прасугрел по сравнению с тикагрелором оказался более эффективным у пациентов с ИМпСТ [19].

Достаточно мощным представляется исследование с использованием национальной базы данных Британского сердечно-сосудистого интервенционного общества у пациентов, перенесших первичное ЧКВ по поводу ИМпСТ (с января 2007г по декабрь 2014г), которое объединило >89 тыс. пациентов (клопидогрел — 58248 человек, прасугрел — 17714 и тикагрелор — 13105 пациентов). По результатам статистического анализа прасугрел ассоциировался с более низкой 30-дневной и годичной смертностью, чем клопидогрел и тикагрелор [20].

В другой сетевой метаанализ, представляющий самые большие на сегодняшний день доказательства для выбора ингибитора P2Y₁₂ при ОКС, было включено 14 исследований с общей популяцией 145019 пациентов [21]. Конечными точками исследования были серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), смерть от всех причин, ИМ, ТС и большое кровотечение через 30 дней и 1 год. Через 30 дней прасугрел превосходил как клопидогрел, так и тикагрелор по частоте MACE, смерти от всех причин и ТС. И прасугрел, и тикагрелор превосходили клопидогрел по частоте ИМ. Тикагрелор также снижал риск смерти от всех причин по сравнению с клопидогрелом. Тикагрелор, прасугрел и клопидогрел оказались сопоставимы с точки зрения безопасности 30-дневного большого кровотечения. Не было обнаружено значимых различий между клопидогрелом, прасугрелом и тикагрелором в отношении исходов MACE в течение 1 года. И прасугрел, и тикагрелор снижали частоту случаев смерти от всех причин в течение 1 года по сравнению с клопидогрелом. Прасугрел снижал частоту ИМ в течение 1 года по сравнению с клопидогрелом, а тикагрелор — нет. Таким образом, в этом сетевом метаанализе прасугрел оказался предпочтительным ингибитором P2Y₁₂ для снижения риска тяжелых неблагоприятных событий как при 30-дневном, так и при годичном наблюдении [21].

Khan MS, et al. проанализировали 6 РКИ, 8 наблюдательных исследований из базы MEDLINE и Кокрановской библиотеки, сравнивающих прасугрел и тикагрелор у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ (40188 пациентов). Данные метаанализа свидетельствуют, что прасугрел имеет лучший профиль эффективности, чем тикагрелор, у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ [22].

В то же время исследование Al-Abdoun A, et al. [23] не выявило значительных различий в показателях MACE, смертности от всех причин, смертности

от ССЗ, ИМ, ТС и кровотечения между прасугрелом и тикагрелором в комбинации с аспирином у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Авторы использовали базы данных PubMed/MEDLINE и Кокрановской библиотеки, было включено 6 РКИ с 6807 пациентами.

Исследование PRAGUE 18, которое включило 1230 пациентов, не показало превосходства одного антиагреганта над другим (проводилось сравнение прасугрела и тикагрелора) у пациентов с ОКС. Однако авторы пришли к выводу о необходимости более крупных исследований [24]. Также PRAGUE 18 обнаружило, что одышка и вызванная контрастированием нефропатия были чаще при приеме тикагрелора по сравнению с прасугрелом [24].

Основное внимание уделяется в настоящее время исследованию ISAR-REACT 5 [25], которое представляет собой многоцентровое рандомизированное открытое исследование фазы IV, организованное для сравнительной оценки преимуществ и недостатков тикагрелора и прасугрела у пациентов с ОКС (ИМпСТ, ИМбпСТ, нестабильная стенокардия) с запланированной инвазивной стратегией. Результаты исследования были представлены в сентябре 2019г. Первичной конечной точкой в ISAR-REACT 5 была совокупность смерти, ИМ или инсульта через 1 год. Основной вторичной конечной точкой (конечной точкой безопасности) было кровотечение. Всего было рандомизировано 4018 пациентов. Результаты исследования показали, что среди пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST или без него частота смерти, ИМ или инсульта была значительно ниже в подгруппе пациентов, получавших прасугрел, по сравнению с пациентами, получавшими тикагрелор, а частота больших кровотечений (согласно шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC) 3-5 типов) достоверно не отличалась между двумя группами [25].

Совет экспертов, созданный по инициативе Российского общества специалистов по неотложной кардиологии, в своем заключении [26], основанном на результатах ISAR-REACT 5, рекомендует рассматривать прасугрел как предпочтительный блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при планируемом первичном ЧКВ у больных с ИМпСТ и при раннем инвазивном лечении ОКСбпСТ. При этом Совет экспертов обращает внимание на ограничения исследования ISAR-REACT 5 (открытый характер наблюдения, метод рандомизации с помощью конвертов, опрос пациентов после выписки по телефону, различие стратегий начала терапии прасугрелом и тикагрелором). В то же время экспертами подчеркнуты важные преимущества исследования: отсутствие заинтересованности фармкомпаний, соответствие терапии современным клиническим рекомендациям, осуществление стратификации по типу ОКС и использование строгих критериев контроля качества.

Effron MB, et al. [27] сравнили годовые клинические исходы пациентов с ОКС, которым проводилось ЧКВ и которые принимали тикагрелор или прасугрел в составе ДААТ. Всего было включено 15788 пациентов с ОКС-ЧКВ (прасугрел — 12797; тикагрелор — 2991). Показатели NACE и MACE были значительно ниже при использовании прасугрела, главным образом из-за сердечной недостаточности, без существенной разницы в показателях смерти от всех причин, ИМ, нестабильной стенокардии, реваскуляризации, транзиторной ишемической атаки/инсульте или кровотечениях. В этом ретроспективном исследовании врачи предпочтительно использовали прасугрел, а не тикагрелор, у более молодых пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, с более низким риском кровотечения или сопутствующих заболеваний [27].

Данные об уменьшении неблагоприятных событий на фоне приема прасугрела в сравнении с другими антитромбоцитарными препаратами у пациентов с ОКС при 30-дневном наблюдении получены во многих масштабных исследованиях [13, 21, 22, 25, 27]. Полученные нами результаты позволяют говорить о сравнимой частоте развития комбинированной конечной точки у пациентов с ИМ и ЧКВ, получающих в составе ДААТ прасугрел по сравнению с пациентами, принимавшими тикагрелор и клопидогрел. Оценка “промежуточных” критериев эффективности

различных схем ДААТ не показала достоверных преимуществ ни одного антитромбоцитарного препарата. В нашем наблюдательном исследовании прасугрел аналогично показал хороший профиль безопасности по сравнению с клопидогрелом и тикагрелором — не было зарегистрировано умеренных и тяжелых кровотечений в течение 28 сут. наблюдения.

Однако проведенное нами исследование имеет ряд ограничений — открытый дизайн наблюдения, различное количество больных в группах наблюдения, короткий период наблюдения. С учетом этих факторов следует учитывать возможность систематических ошибок при интерпретации результатов исследования.

Заключение

Полученные нами результаты сравнительного анализа позволяют предположить сопоставимость профиля эффективности и безопасности прасугрела, тикагрелора и клопидогрела в составе ДААТ у пациентов с ИМ на фоне ЧКВ. Значимых различий по частоте событий конечных точек выявлено не было. В частности, прасугрел показал не меньшую эффективность и безопасность в сравнении с тикагрелором.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Clinical recommendations of Russian Society of Cardiology, approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation “Acute coronary syndrome with an elevation of the ST segment of the electrocardiogram”. (In Russ.) Клинические рекомендации РКО, одобренные научно-практическим советом МЗ РФ “Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы”. [Электронный ресурс] https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf.
- Clinical recommendations of Russian Society of Cardiology, approved by the scientific and practical council of the Ministry of Health of the Russian Federation “Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram”. (In Russ.) Клинические рекомендации РКО, одобренные научно-практическим советом МЗ РФ “Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы”. [Электронный ресурс] https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *European Heart Journal* 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC Focused update on dual antiplatelet therapy in Coronary Artery Disease, developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Instructions for the medical use of the medicinal product Plavix (film-coated tablets). Registration certificate LSR-009024/10 dated 31.08.2010. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛСР-009024/10 от 31.08.2010.
- Instructions for the medical use of the Brilinta® medicinal product (film-coated tablets, 90 mg), subject to changes 1-6. Registration certificate LP-001059 dated 10/27/2011 (reissued on 11/02/2016). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг), с учетом изменений 1-6. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 (переоформлено 02.11.2016).
- Instructions for use of the medicinal product for medical use Brilinta (film-coated tablets, 60 mg). Registration certificate LP-003779 dated 12.08.2016. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Брилинта (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016.
- Instructions for medical use of the drug Effient® (film-coated tablets). Registration certificate LP-000675 dated 09/28/11 (reissued on 07/05/2017). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Эффидент® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛП-000675 от 28.09.11 (переоформлено 05.07.2017).
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Brody T. *Clinical Trials: Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, and FDA and ICH Guidelines*. Oxford: Elsevier Limited. 2016. 896 p.
- Chatterjee S, Ghose A, Sharma A, et al. Comparing newer oral anti-platelets prasugrel and ticagrelor in reduction of ischemic events-evidence from a network meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(3):223-32. doi:10.1007/s11239-012-0838-z.
- Bundhun PK, Shi J-X, Huang F, et al. Head to head comparison of Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):80. doi:10.1186/s40360-017-0189-7.
- Ray A, Najmi A, Khandelwal G, et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):561-74. doi:10.1007/s10557-020-07056-z.
- Westman PC, Lipinski MJ, Torguson R, Waksman R. A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(2):79-85. doi:10.1016/j.carrev.2016.10.005.
- Filippo O, Cortese M, Ascenzo F, et al. Real-World Data of Prasugrel vs. Ticagrelor in Acute Myocardial Infarction: Results from the RENAMI Registry. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(4):381-91. doi:10.1007/s40256-019-00339-3.
- Conrotto F, Bertaina M, Raposeiras-Roubin S, et al. Prasugrel or ticagrelor in patients with acute coronary syndrome and diabetes: a propensity matched substudy of RENAMI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(6):536-42. doi:10.1177/2048872618802783.

19. Rodriguez AF, Rodriguez-Granillo AM, Ascarrunz SD, et al. Did Prasugrel and Ticagrelor Offer the Same Benefit in Patients with Acute Coronary Syndromes after Percutaneous Coronary Interventions Compared to Clopidogrel? Insights from Randomized Clinical Trials, Registries and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2018;24(4):465-77. doi:10.2174/1381612824666180108121834.
20. Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, et al. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018;104(20):1683-90. doi:10.1136/heartjnl-2017-312366.
21. Baldetti L, Melillo F, Moroni F, et al. Meta-Analysis Comparing P2Y₁₂ Inhibitors in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;125(12):1815-22. doi:10.1016/j.amjcard.2020.03.019.
22. Khan MS, Memon MM, Usman MS, et al. Prasugrel vs. Ticagrelor for Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019;19(5):465-76. doi:10.1007/s40256-019-00337-5.
23. Al-Abdoh A, Barbarawi M, Abusnina W, et al. Prasugrel vs ticagrelor for DAPT therapy in patients with ACS undergoing PCI: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;S1553-8389(20)30321-3. doi:10.1016/j.carrev.2020.05.038.
24. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. PRAGUE-18 Study Group. 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.
25. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
26. Tereshchenko SN, Glezer MG, Abugov SA, et al. About the place of the platelet receptor P2Y₁₂ blocker prasugrel in the early invasive approach to the treatment of patients with acute coronary syndrome (according to the results of the ISAR-REACT 5 multicenter randomized controlled trial). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(11):92-7. (In Russ.) Терещенко С.Н., Глезер М.Г., Абугов С.А. и др. О месте блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов прасугрела при раннем инвазивном подходе к лечению больных с острым коронарным синдромом (по результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования ISAR-REACT 5). *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):92-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-92-97.
27. Efron MB, Nair KV, Molife K, et al. Retrospective Observational Study using an Integrated Claims Database. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(2):129-41. doi:10.1007/s40256-017-0255-y.