

# **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРАСУГРЕЛА, НОВОГО ТИЕНОПИРИДИНОВОГО АНТАГОНИСТА P2Y<sub>12</sub>, ПО СРАВНЕНИЮ С КЛОПИДОГРЕЛОМ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ**

**А.И. Гончаров** – аспирант<sup>1</sup>

**Я.М. Пахомов** – к.м.н., врач-исследователь<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского  
Минздравсоцразвития,  
<sup>2</sup> компания «Eli Lilly»

## **Введение**

Атеротромбоз – формирование тромба на поверхности разорвавшейся атеросклеротической бляшки, основной патогенетический механизм ее роста и осложнений атеросклероза. Его тромботические осложнения (ТО), в первую очередь инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, – ведущие причины общей смертности в экономически развитых странах [1]. Ситуация, сложившаяся в настоящее время в России, вызывает особое беспокойство. У нас сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти (55,4%), при этом до 30% летальных исходов связано с атеротромбозом [2].

Активация и агрегация тромбоцитов играют важную роль в патогенезе ишемических явлений со стороны сердца как при спонтанном разрыве бляшки в случае острого коронарного синдрома (ОКС), так и при механическом повреждении бляшек в коронарных артериях (КА) во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3].

С началом использования коронарных стентов потребность в повторных реваскуляризациях пораженного сосуда снизилась, хотя и появились данные о повышенном риске острого или подострого тромбоза сосуда, на котором выполнялось вмешательство. В настоящее время стандартная профилактика тромботических осложнений после установки коронарного стента состоит в двойной антиагрегантной терапии аспирином и тиенопиридином [4, 5].

Тиенопиридины блокируют активацию и агрегацию тромбоцитов путем ингибирования аденозиндифосфатного (АДФ) рецептора P2Y<sub>12</sub> [6]. Из доступных в настоящее время препаратов этого типа первым в продаже появился тиклопидин [7–10], но в большинстве случаев ЧКВ его заменил более современный и безопасный антиагрегант – клопидогрел [11,12]. Среди практически здоровых и пациентов, перенесших ЧКВ, отмечается значительная вариабельность эффекта этого препарата, так

что у некоторых пациентов АДФ-зависимая агрегация тромбоцитов подавляется в минимальной степени, что в свою очередь ведет к своего рода устойчивости к действию клопидогрела. По этой причине есть основания опасаться, что некоторые больные оказываются незащищенными от выраженной активации и повышенной агрегации тромбоцитов, возникающей во время ЧКВ, и относятся к группе повышенного риска ТО [13].

В связи с этим сформировалась потребность в более надежной схеме антиагрегантной терапии.

### **Материалы и методы**

Был создан новый тиенопиридиновый антиагрегант – прасугрел. Его эффект наступает раньше и выражен сильнее, чем у клопидогрела [14]. Проведенные на ранних этапах программы клинической разработки исследования показали, что, кроме более мощного по сравнению с клопидогрелом антиагрегантного действия, этот препарат характеризуется меньшей вероятностью развития устойчивости к тиенопиридинам [15, 16].

Цель этой статьи – обзор клинических исследований, посвященных оценке применения прасугрела для профилактики ТО после ЧКВ.

### **Комбинированное применение препаратов с целью оптимальной блокады функции тромбоцитов – тромболизис при ИМ (JUMBO – TIMI 26)**

#### **Дизайн исследования**

В 2003 г. было проведено первое многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование прасугрела, названное JUMBO – TIMI 26 [17].

В параллельных группах сопоставлялись 3 различные схемы терапии прасугрелом (1–3-я) и стандартная (4-я) – лечения клопидогрелом (в качестве активного препарата сравнения). В исследование были включены 904 пациента (мужчины и женщины от 18 до 75 лет) с атеросклеротическим стенозом КА > 60% просвета, которым было проведено плановое или экстренное ЧКВ.

Первичной конечной точкой взято развитие клинически значимого не связанного с аортокоронарным шунтированием (АКШ) кровотечения (массивного или малого по классификации TIMI) и сравнение его абсолютных и относительных частот. Основная цель этого исследования – оценка безопасности прасу-

грела, необходимая для планирования будущих исследований его эффективности.

#### **Результаты оценки безопасности**

Проведенный анализ показал, что по сравнению с клопидогрелом прасугрел имеет приемлемый профиль безопасности. Частота массивных кровотечений была низкой во всех группах (0,5% – в 1–3-й и 0,8% – в 4-й). В 1–3-й группах (при монотерапии или в комбинации) частота не связанных с АКШ кровотечений (массивных и малых по классификации TIMI) оказалась выше, чем в 4-й, однако различия не достигли степени статистической достоверности (соответственно 1,7% и 1,2%, отношение рисков (ОР) = 1,42, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) = 0,40–5,08,  $p = 0,590$ ).

Отмечена низкая частота потребности в проведении клинически значимых трансфузий. Единица или более эритроцитарной массы были проведены 0,9% пациентов 1–3-й групп и 1,1% больных 4-й. Везде частота кровотечений оказалась меньше, чем ожидалось по данным исторического контроля (5–7,5% для массивных и малых, 2–2,5% для массивных кровотечений). Наблюдалась статистически недостоверная тенденция к увеличению количества малых и минимальных кровотечений по TIMI в период после выписки из стационара, а также к более высокой частоте минимальных и малых кровотечений по TIMI в 3-й группе (с максимальной дозой прасугрела). Полученные результаты подтверждают наличие клинически достоверной дозозависимости эффектов исследуемого препарата [17].

#### **Результаты оценки эффективности**

В исследовании JUMBO – TIMI 26 выявление ее различий не планировалось.

В целом в 1–3-й группах частота основных сердечно-сосудистых нежелательных явлений была ниже (7,2%), чем в 4-й (9,4%, ОР = 0,76, 95%-ный ДИ = 0,46–1,24,  $p = 0,26$ ), но различия статистически недостоверны. Частота ИМ была ниже в 1–3-й по сравнению с 4-й группой.

При использовании в ходе post-hoc анализа в качестве точки отсчета относительно высоких значений уровня МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) была выявлена тенденция к более выраженному снижению частоты обширных инфарктов в 1–3-й группах. Также в них зафиксирована и численно ниже частота тромбоза сосуда-мишени (СТVT) и рецидива ишемии.

При лечении прасугрелом частота ишемических осложнений после ЧКВ отмечена несущественно ниже, чем при приеме клопидогрела [17]. Тем не менее в 3-й группе зафиксированы 3 летальных исхода (1,2%), тогда как в других смертей не наблюдалось. Однако статистически значимой разницы в их частоте в 1–3-й группах или между ними и 4-й не было. Также между пациентами всех групп различий в частоте инсультов не отмечено. На эффективность терапии не влиял ни один из таких факторов, как применение ингибиторов гликопротеина (GP) IIb/IIIa, пол, возраст, курение, предшествующее применение аспирина, экстренное или плановое ЧКВ, характер показаний к нему [17].

### **Выводы по результатам исследования JUMBO – TIMI 26**

Результаты первого значимого исследования прасугрела показали, что терапия этим препаратом сопровождается приемлемой частотой геморрагических осложнений. Также низким оказался риск развития массивных и малых кровотечений (по классификации TIMI), требующих гемотрансфузии [17].

Дизайн исследования JUMBO – TIMI 26 не позволил провести сравнение эффектов прасугрела и более высоких доз клопидогрела, а также влияния более длительной предварительной терапии этими препаратами. Однако результаты исследования однозначно продемонстрировали возможность применения прасугрела у пациентов, перенесших ЧКВ, а также ясно показали необходимость проведения дальнейших клинических исследований [17].

### **Сравнение ингибирования активации и агрегации тромбоцитов под действием прасугрела и клопидогрела – тромболизис при ИМ (PRINCIPLE – TIMI 44)**

#### **Дизайн исследования**

PRINCIPLE-TIMI 44 [18] было проведено в 14 центрах 4 стран. В нем участвовали 201 пациент (средний возраст – 64 года, 25% женщин). Всем больным было назначено плановое ЧКВ по поводу ишемической болезни сердца. В фазе нагрузочной терапии исследуемых разделили на 2 группы – 1-ю, в которую вошли пациенты, получавшие прасугрел (60 мг), и 2-ю, больным которой был назначен клопидогрел (600 мг). Препараты испытываемые принимали примерно за час до запланированного вмешательства.

В этой фазе исследования ее первичной конечной точкой стала степень подавления агрегации тромбоцитов (ПАТ), вызванной АДФ в концентрации 20 мкмоль/л, при измерении через 6 часов после приема препарата. Пациенты, которым было выполнено ЧКВ, вступали в фазу поддерживающей терапии – 28-дневное перекрестное сравнительное исследование прасугрела (соответственно 10 мг и 150 мг в день).

Затем ПАТ измеряли через 14 дней лечения каждым из препаратов. Пониженной чувствительностью к тиенопиридинам считалась реакция ПАТ с 20 мкмоль/л АДФ < 20%, а плохой – максимальная агрегация тромбоцитов (MPA) > 50% при действии 20 мкмоль/л АДФ.

В исследование не были включены пациенты, проходившие первичное ЧКВ по поводу ИМ, принимавшие тиенопиридины в течение последних 5 дней, получавшие ингибиторы рецепторов GPIIb/IIIa в последние 7 дней, а также имеющие повышенный риск кровотечения, тромбоцитопении или анемии.

Больных отрандомизировали двойным слепым методом в две группы: 1-ю, пациенты которой получали 60 мг прасугрела (n = 102), и 2-ю, где больным были назначены 600 мг пидогрела (n = 99) за час (но не менее чем за 30 минут) до проведения ЧКВ. Поддерживающую дозу препаратов (соответственно 10 мг и 150 мг) пациенты принимали в течение 2 недель, после чего группы меняли местами – больных 1-й, исходно получавших прасугрел, переводили на клопидогрел, а пациентов 2-й – на прасугрел. Лечение продолжалось еще 2 недели.

Агрегация тромбоцитов измерялась методом световой трансмиссионной агрегометрии (LTA) при воздействии 5 мкмоль/л и 20 мкмоль/л АДФ на приборе VerifyNow™ P2Y<sub>12</sub> («Accumetrics», США) и методом анализа фосфорилирования внутриклеточного вазодилаторстимулированного фосфопротеина (VASP) в ответ на действие простагландина E<sub>1</sub> (с или без добавления АДФ) с помощью флюоцитометрии цельной крови, обработанной мечеными флуоресцентным красителем моноклональными антителами («BioCytex», Франция).

#### **Результаты сравнения**

За время исследования 13,1% образцов крови были признаны непригодными для анализа агрегационной способности тромбоцитов из-за гемолиза или слишком малого

количества тромбоцитов в обогащенной плазме (< 150 тыс в микролитре).

До лечения МРА была сопоставимой в обеих группах терапии: 75,7±11,8% в 1-й и 77,0±9,7% во 2-й (p = 0,43). Основным показателем фазы нагрузочной дозы исследования, ПАТ, измеренный через 6 часов после приема препаратов, – 74,8±13,0% в 1-й по сравнению с 31,8±21,1% во 2-й группе (p < 0,0001).

В 1-й группе индивидуальная вариабельность ПАТ была меньше (p < 0,0001). Более выраженный антиагрегантный эффект прасугрела проявлялся уже через 30 минут после приема нагрузочной дозы (ПАТ в 1-й группе – 30,8±29,0%, во 2-й – 4,9±13,2%, p < 0,0001) и сохранялся в течение 18–24 часов.

При оценке через 6 часов с момента начала исследования в 1-й группе не было пациентов с низкой чувствительностью к тиенопиридинам, тогда как во 2-й их было отмечено 27,3% (p < 0,0001). Подобная ситуация сохранялась и через 18–24 часа от начала исследования (0% в 1-й и 30,4% во 2-й, p = 0,0002).

В тех же временных точках частота слабой антиагрегантной реакции в 1-й группе была ниже, чем во 2-й (соответственно 0% и 49,4% через 6 часов и 0% и 51,1% через 18–24 часа, в обоих случаях p < 0,0001). Более высокие значения ПАТ в 1-й группе в каждой временной точке подтверждались и другими методами – VerifyNow™ P2Y<sub>12</sub> и VASP.

В фазе поддерживающей терапии через 14 дней приема препарата (на 15-й и 29-й день исследования) показатель ПАТ с 20 мкмоль/л АДФ был также выше в 1-й группе, чем во 2-й (соответственно 61,3%±17,8% и 46,1±21,3%, p < 0,0001). Этот результат подтверждался более высоким значением ПАТ при измерении с помощью VerifyNow™ (соответственно 83,3% и 65,1%, p < 0,0001).

Кроме того, в 1-й группе МРА по сравнению со 2-й была достоверно ниже (соответственно 29,2% и 40,9%, p < 0,0001), а также индекс реактивности тромбоцитов VASP (p < 0,0001). Отмечена хорошая переносимость обоих препаратов. Случаев массивных кровотечений по классификации TIMI не зафиксировано. Малые кровотечения (по TIMI) отмечались у 2 пациентов 1-й группы, тогда как во 2-й до смены лечения подобных случаев вообще не было. У одного больного этой группы развился тромбоз стента, а у 2 пациентов 1-й – ИМ, связанный с процедурой ЧКВ. После смены терапии у одного больного, получавшего прасугрел после клопидогрела, развился ИМ.

Летальных исходов и инсультов не зафиксировано [18].

### **Выводы по результатам**

#### **PRINCIPLE – TIMI 44**

В этом небольшом рандомизированном исследовании 2-й фазы у пациентов, прошедших плановое ЧКВ и получавших лечение прасугрелом, наблюдалось более быстрое и выраженное подавление агрегационной активности тромбоцитов, чем при лечении клопидогрелом, как при приеме двойной нагрузочной дозы, так и на фоне поддерживающих доз. Различие становилось очевидным в первый день после вмешательства и сохранялось в период поддерживающей терапии.

Среди пациентов, получавших прасугрел, достоверно реже встречалась пониженная чувствительность к тиенопиридинам. Таким образом, если цель терапии – достижение высокого значения ПАТ, с большей вероятностью этого можно добиться с помощью прасугрела, а не более высоких доз клопидогрела [18].

#### **Исследование с целью изучения возможности улучшения результатов лечения путем оптимизации подавления активности тромбоцитов с помощью прасугрела – тромболизис при ИМ (TRITON – TIMI 38)**

#### **Дизайн исследования**

Это самое крупное клиническое исследование прасугрела [19]. Его 3 фазы были спланированы с целью сравнения схем терапии на основе прасугрела и клопидогрела и проверки гипотезы, что применение препарата с большим антиагрегантным эффектом и меньшей индивидуальной вариабельностью действия, чем у клопидогрела в стандартной дозе, позволит снизить количество ишемических событий.

TRITON – IMI 38 проводилось в 707 центрах 30 стран с 2004 по 2007 г. 13 608 пациентов с ОКС (со всеми разновидностями синдрома), отнесенные к одной из стратификационных категорий (10 074 больных с нестабильной стенокардией среднего и высокого риска или ИМ без подъема ST и 3534 пациента с ИМ с подъемом ST), которым было назначено плановое ЧКВ, рандомизировали в 2 группы – 1-ю, где проводили лечение прасугрелом, и 2-ю, в которой назначали клопидогрел.

Основные критерии исключения из исследования – анемия, повышенный риск кровотечения, тромбоцитопения, указание в анамнезе

на патологические процессы в полости черепа, а также применение тиенопиридинов в течение последних 5 дней.

Нагрузочную дозу исследуемых препаратов (60 мг прасугрела или 300 мг клопидогрела) назначали в условиях двойного слепого контроля в любое время с момента рандомизации, но не позднее часа после завершения процедуры в лаборатории катеризации сердца. После ЧКВ пациенты продолжали получать поддерживающую дозу прасугрела или клопидогрела (соответственно 10 мг или 75 мг в день).

Первичная конечная точка эффективности была комбинированной и включала частоту смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ или нефатального инсульта в период наблюдения. Ключевые вторичные конечные точки – частота тромбоза стента и комбинированная, включавшая смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и повторную госпитализацию по поводу ишемического события.

Первичными конечными точками безопасности были по классификации TIMI массивное кровотечение, не связанное с АКШ, не зависящее от него жизнеугрожающее кровотечение, а также массивное и малое.

Исходные характеристики пациентов соответствовали таковым у больных других исследований ОКС, проводившихся в то же время. Все эти показатели были хорошо сбалансированы в группах терапии. Медиана продолжительности лечения – 14,5 месяца [19].

### **Результаты оценки эффективности**

Частота достижения ее первичной конечной точки была достоверно ниже на фоне лечения прасугрелом в группе пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без подъема ST (OR = 0,82, 95%-ный ДИ = 0,73–0,93,  $p = 0,002$ ), а также у больных ИМ с подъемом ST

(OR = 0,79, 95%-ный ДИ = 0,65–0,97,  $p = 0,02$ ). Между стратификационной категорией и группой терапии значимого взаимодействия выявлено не было.

Всего первичная конечная точка к концу исследования была достигнута у 781 (12,1%) пациента группы, получавшей клопидогрел, и 643 (9,9%) больных, принимавших прасугрел (OR = 0,81, 95%-ный ДИ = 0,73–0,90,  $p < 0,001$ ), что выступает в поддержку основной гипотезы о превосходстве эффективности последнего.

Аналогичное соотношение частоты первичной конечной точки наблюдалось и на 3-й день исследования – 5,6% в группе получавших клопидогрел и 4,7% в группе принимавших прасугрел (OR = 0,82, 95%-ный ДИ = 0,71–0,96,  $p = 0,01$ ). Были представлены подробные сведения относительно первичной конечной точки с 3-го дня до конца исследования (табл. 1).

Анализ в подгруппах показал, что снижение частоты первичной конечной точки у диабетиков было выражено сильнее, чем у не страдавших сахарным диабетом (табл. 2) [20].

Отмечено еще одно важное наблюдение – частота определенного или вероятного тромбоза стента в группе получавших прасугрел из числа тех, у кого был хотя бы один стент, оказалась достоверно ниже, чем в группе принимавших клопидогрел – [соответственно 68 (1,13%) больных и 142 (2,35%) пациента] (OR = 0,48, 95%-ный ДИ = 0,36–0,64,  $p < 0,001$ ).

При анализе в зависимости от типа установленного эндопротеза терапия прасугрелом также приводила к значимому снижению частоты тромбозов стентов. У пациентов с сетчатыми металлическими эндопротезами – OR = 0,52, 95%-ный ДИ = 0,35–0,77,  $p < 0,001$ . У больных хотя бы с одним стентом с лекарственным покрытием – OR = 0,43,

*Таблица 1.*

**Первичные конечные точки эффективности с 3-го дня до конца исследования**

	Прасугрел (%)	Клопидогрел (%)	ОР (95%-ный ДИ)	p
Первичная конечная точка	5,6	6,9	0,80 (0,70–0,93)	0,003
ИМ	7,4	9,7	0,76 (0,67–0,85)	< 0,001
Смерть от сердечно-сосудистых причин, которой предшествовал ИМ	0,4	0,7	0,58 (0,36–0,93)	0,02

Таблица 2.

**Первичные конечные точки эффективности у получавших прасугрел и клопидогрел диабетиков и пациентов, не страдающих сахарным диабетом**

	Прасугрел (%)	Клопидогрел (%)	ОР (95%-ный ДИ)	р
Первичная конечная точка у диабетиков (n=3146)	12,2	17,0	0,70 (0,58–0,85)	< 0,001
Первичная конечная точка у не страдающих сахарным диабетом (n=10 462)	9,2	10,6	0,86 (0,76–0,98)	0,02

Таблица 3.

**Доля пациентов с определенными тромбозами стентов**

Группа больных	Прасугрел (%)	Клопидогрел (%)	ОР (95%-ный ДИ)	р
Любой стент	0,88	2,03	0,42 (0,31–0,59)	< 0,0001
Сетчатый металлический стент	0,96	2,13	0,44 (0,29–0,69)	0,0002
Стент с лекарственным покрытием	0,70	1,92	0,35 (0,21–0,61)	0,0001

Таблица 4.

**Первичные конечные точки эффективности и безопасности по окончании исследования**

	Прасугрел (%)	Клопидогрел (%)	ОР (95%-ный ДИ)	р
Смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	10,0	12,4	0,79 (0,65–0,97)	0,0221
Смерть от сердечно-сосудистых причин и ИМ	8,8	11,5	0,75 (0,61–0,93)	0,00710
Смерть от сердечно-сосудистых причин	2,4	3,4	0,74 (0,50–1,09)	0,129
ИМ	6,8	9,0	0,75 (0,59–0,95)	0,0163
Инсульт	1,6	1,5	1,03 (0,60–1,79)	0,9110
Тромбоз стента	1,6	2,8	0,58 (0,36–0,93)	0,0232

95%-ный ДИ = 0,28–0,66,  $p < 0,001$ ). Риск тромбоза эндопротезов у пациентов, получавших клопидогрел, был выше, чем у принимавших прасугрел (соответственно 2,03% и 0,88%, относительное снижение риска = 56,6%), что указывает на преимущество прасугрела перед клопидогрелом (табл. 3). После завершения исследования был выполнен дополнительный анализ влияния терапии прасугрелом на пациентов со стентами

( $n = 12\ 844$ ) [21]. Среди участников исследования – 5743 больных, у которых были установлены только стенты с лекарственным покрытием, и 6461 пациент с сетчатыми металлическими эндопротезами. По сравнению с клопидогрелом прасугрел снижал частоту наступления первичной конечной точки у больных, имевших любые типы эндопротезов (соответственно 9,7% и 11,9%, ОР = 0,81,  $p = 0,0001$ ), а у больных только со

стентами с лекарственным покрытием (соответственно 9,0% и 11,1%, ОР = 0,82,  $p = 0,019$ ) и пациентов с сетчатыми металлическими эндопротезами (соответственно 10,0% и 12,2%, ОР = 0,80,  $p = 0,003$ ).

Из 210 пациентов у 186 (89%) больных тромбоз эндопротеза сопровождался смертью или ИМ. Таким образом, можно из этого вывести, что тип стента не влияет на вероятность наступления первичной конечной точки, поскольку терапия прасугрелом обеспечивала меньшую по сравнению со стандартным лечением клопидогрелом частоту ишемических событий во всех участвовавших подгруппах [21].

Другой анализ в них показал, что терапия прасугрелом у пациентов с ИМ с подъемом ST, перенесших ЧКВ, привела к более выраженному, нежели при лечении клопидогрелом, снижению частоты наступления первичной конечной точки к 15-му месяцу наблюдения (соответственно 10,0% и 12,4%, ОР = 0,79, 95%-ный ДИ = 0,65–0,97,  $p = 0,02$ ) (табл. 4) [13].

Также был проведен дополнительный анализ данных исследования TRITON – TIMI 38 для проверки гипотезы, что по сравнению с клопидогрелом прасугрел способен уменьшать вероятность рецидива событий первичной конечной точки со снижением ее общей частоты.

Среди пациентов, у которых первое событие было нефатальным, прасугрел достоверно снижал вероятность второго события по сравнению с больными, принимавшими клопидогрел (соответственно 10,8% и 15,4%, ОР = 0,65, 95%-ный ДИ = 0,46–0,92,  $p < 0,016$ ). Аналогичным образом наблюдалось и уменьшение частоты летальных исходов после первого нефатального события (соответственно 3,7% и 7,1%, ОР = 0,46, 95%-ный ДИ = 0,25–0,82,  $p < 0,008$ ). В целом применение прасугрела позволило уменьшить количество событий первичной конечной точки эффективности по сравнению с приемом клопидогрела на 195 случаев (соотношение частот – 0,79, 95%-ный ДИ = 0,71–0,87,  $p < 0,001$ ) [22].

#### **Результаты оценки безопасности**

В целом на фоне лечения прасугрелом наблюдалось увеличение по отношению к терапии клопидогрелом риска массивных кровотечений. Это было очевидно при анализе ключевых конечных точек безопасности по классификации TIMI массивных кровотечений, не связанных с АКШ, не зависящих от него жизнеугрожающих кровотечений и массивных и малых (табл. 5).

Несмотря на это, заранее спланированный

*Таблица 5.*

#### **Частота наступления ключевых конечных точек безопасности в исследовании TRITON – TIMI 38**

	Прасугрел (%)	Клопидогрел (%)	ОР (95%-ный ДИ)	$p$
Массивные кровотечения по TIMI	2,4	1,8	1,32 (1,03–1,68)	0,003
Жизнеугрожающие кровотечения по TIMI (к концу исследования)	1,4	0,9	1,52 (1,08 – 2,13)	0,01
Жизнеугрожающие кровотечения по классификации TIMI (от рандомизации до 3-го дня исследования)	0,4	0,3	1,38 (0,79 – 2,41)	0,26
Кровотечение с летальным исходом	0,4	0,1	4,19 (1,58–11,11)	0,002
Кровотечения без летального исхода	1,1	0,9	1,25 (0,87–1,81)	0,23
Внутричерепные кровоизлияния	0,3	0,3	1,12 (0,58–2,15)	0,74
Массивные и малые кровотечения по TIMI	5,0	3,8	1,31 (1,11–1,56)	0,002

анализ чистого клинического положительного эффекта (определенного, как частота смерти по любой причине, нефатального ИМ, нефатального инсульта, не связанного с АКШ массивного кровотечения по классификации TIMI) показал, что лечение прасугрелом более благоприятно, нежели терапия клопидогрелом – соответственно 13,9% и 12,2% (OR = 0,87, 95%-ный ДИ = 0,79–0,95,  $p = 0,004$ ). Летальный исход от сердечно-сосудистых причин и фатальные кровотечения имели место у 151 (2,4%) пациента, которому был назначен клопидогрел, и у 142 (2,2%) больных, получавших прасугрел (OR = 0,94, 95%-ный ДИ = 0,75–1,18,  $p = 0,59$ ) [19].

Затем была проведена серия *post hoc* анализов с целью уточнения полученных результатов и выявления подгрупп пациентов, не получавших от лечения прасугрелом чистой клинической пользы, либо тех, кому оно вообще наносило вред здоровью.

Были выделены 3 группы, заслуживающие интерес. Больным, ранее перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку, прием прасугрела приносил вред (OR = 1,54, 95%-ный ДИ = 1,02–2,32,  $p = 0,04$ ). Пациентам 75 лет и старше терапия прасугрелом не давала никакой пользы (OR = 0,99, 95%-ный ДИ = 0,81–1,21,  $p = 0,92$ ). Лечение этим препаратом не сопровождалось чистым положительным эффектом также у пациентов с массой тела менее 60 кг (OR = 1,03, 95%-ный ДИ = 0,69–1,53,  $p = 0,89$ ). Исследуемые обеих этих подгрупп с хотя бы одним из представленных трех факторов риска отличались повышенной частотой кровотечений [19].

Кроме того, у пациентов с инсультом в анамнезе не удалось получить доказательств положительного клинического эффекта от приема прасугрела (по сравнению с клопидогрелом) по частоте развития первичной конечной точки. У них также отмечалась выраженная тенденция к увеличению частоты массивного кровотечения по классификации TIMI ( $p = 0,06$ ), включая случаи внутричерепных кровоизлияний у 6 (2,3%) пациентов, принимавших прасугрел, при отсутствии подобных случаев в группе больных, получавших клопидогрел ( $p = 0,02$ ).

Эти данные указывают на значимый вред от применения прасугрела пациентами с анамнезом цереброваскулярных событий в отличие от явного положительного эффекта у больных без подобных состояний в прошлом.

Среди пациентов без указанных выше факторов риска прасугрел был эффективнее клопидогрела (OR = 0,74, 95%-ный ДИ = 0,66–0,84,  $p < 0,001$ ) при отсутствии значимых различий в частоте массивных кровотечений (OR = 1,24, 95%-ный ДИ = 0,91–1,69,  $p = 0,17$ ), что обусловило чистый положительный эффект от применения прасугрела.

Частота серьезных нежелательных явлений, не связанных с кровотечениями, была сходной у принимавших прасугрел и клопидогрел (около 22%). По причине нежелательных явлений, не связанных с кровотечениями, прасугрел был отменен 4,7% пациентов, принимавших его, и 5,0% больных, получавших клопидогрел ( $p = 0,37$ ). Были зафиксированы такие нежелательные явления – тяжелая тромбоцитопения или нейтропения и новообразования в толстой кишке. У 9 пациентов (7 больных, принимавших прасугрел, и 2 пациентов, получавших клопидогрел) диагнозу опухоли толстой кишки предшествовали известные случаи желудочно-кишечных кровотечений.

Что касается более высокой частоты рака толстой кишки в группе принимавших прасугрел, нельзя исключить, что различия были связаны с более мощным антиагрегантным действием этого препарата, в результате чего эти осложнения, возникавшие у больных, привлекли больше внимания врачей [19]. Аналогичная картина наблюдалась и в случае использования других антикоагулянтов, включая варфарин.

### **Выводы по результатам исследования TRITON – TIMI 38**

Терапия пациентов с ОКС прасугрелом (нагрузочная доза – 60 мг, поддерживающая – 10 мг в сутки) приводила к значимому уменьшению по сравнению с приемом клопидогрела в стандартной дозе частоты наступления первичной конечной точки (включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) и частоты развития отдельных ишемических событий (ИМ, экстренной реваскуляризации причинного сосуда, тромбоза стента). Лечение прасугрелом также вело к снижению случаев повторного ИМ с последующей смертью от сердечно-сосудистых причин.

Основная проблема применения более эффективных тиенопиридинов – довольно высокий риск кровотечений. Терапия прасугрелом сопровождалась повышением частоты массивных, жизнеугрожающих и



смертельных кровотечений по классификации TIMI как сразу после ЧКВ, так и в более позднем периоде. Более высокая частота кровотечений у пациентов, подвергающихся АКШ, послужила обоснованием необходимости отмены назначения прасугрела перед проведением оперативного вмешательства.

Также при выборе терапии этим препаратом нужно учитывать, что у больных определенных категорий прием прасугрела сопровождается меньшей клинической эффективностью при более высоком абсолютном риске кровотечений.

По данным предшествующих исследований предполагалось, что антиагрегантную терапию нужно назначать с осторожностью пациентам с анамнезом цереброваскулярных событий. И это исследование подтвердило обоснованность подобной рекомендации.

Кроме того, у пожилых и больных с массой тела менее 60 кг, у которых лечение препаратом не сопровождается чистым положитель-

ным или отрицательным эффектом, следует ожидать, что накопление в крови большего количества активного метаболита прасугрела (благодаря изменению распределения этого препарата в организме или малому объему тела) может привести к повышению риска кровотечений [19].

#### **Общие выводы**

Результаты рассмотренных исследований показали, что терапия прасугрелом ведет к более выраженному по сравнению с лечением клопидогрелом в стандартной или «высокой» дозе подавлению агрегации тромбоцитов и меньшей частоте ишемических событий. Однако этот положительный эффект сопровождается ростом риска массивных кровотечений. При выборе схемы антиагрегантной терапии для пациентов с ОКС, подвергающихся ЧКВ, врачи должны взвешивать возможные преимущества и риски интенсивного подавления активности тромбоцитов. ■

### **Список литературы**

1. World Health Organisation. The World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organisation. 2000.
2. Russian National Society for Atherothrombosis. There is no atherothrombosis without atherosclerosis. *Atherothrombosis bulletin*. 2004; 1: 2.
3. McNicol A., Israels S.J. Platelets and anti-platelet therapy. *J. Pharmacol. Sci.* 2003; 93 (4): 381–396.
4. Patrono C. et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart. J.* 2004; 25 (2): 166–181.
5. Smith S.C.Jr. et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 2001; 103 (24): 3019–3041.
6. Storey R.F. The P2Y<sub>12</sub> receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets*. 2001; 12 (4): 197–209.
7. Bertrand M.E. et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation*. 1998; 98 (16): 1597–1603.
8. Schomig A. et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (17): 1084–1089.
9. Urban P. et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998; 98 (20): 2126–2132.
10. Leon M.B. et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (23): 1665–1671.
11. Bertrand M.E. et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compa-

- red with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation*. 2000; 102 (6): 624–629.
12. Elias M., Reichman N., Flatau E. Bone marrow aplasia associated with ticlopidine therapy. *Am. J. Hematol.* 1993; 44 (4): 289–290.
  13. Montalescot G. 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 (9665): 723–731.
  14. Sugidachi A. et al. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 129 (7): 1439–1446.
  15. Brandt J.T. et al. Superior responder rate for inhibition of platelet aggregation with a 60 mg loading dose of prasugrel (CS-747, LY640315) compared with a 300 mg loading dose of clopidogrel. *J. Am. Col. Cardiol.* 2005; 45: 87A. Abstract 863–865.
  16. Asai F. et al. A comparison of prasugrel (CS-747, LY640315) with clopidogrel on platelet function in healthy male volunteers. *J. Am. Col. Cardiol.* 2005; 45: 87A. Abstract 865–868.
  17. Wiviott S.D. et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention. Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO – TIMI 26) trial. *Circulation*. 2005; 111 (25): 3366–3373.
  18. Wiviott S.D. et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation*. 2007; 116 (25): 2923–2932.
  19. Wiviott S.D. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (20): 2001–2015.
  20. Wiviott S.D. et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in TRITON – TIMI 38. *Circulation*. 2008; 118 (16): 1626–1630.
  21. Wiviott S.D. 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 (9621): 1353–1363.
  22. Murphy S.A. et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON – TIMI 38 trial. *Eur. Heart. J.* 2008; 29 (20): 2473–2479.

**Адрес для корреспонденции:**

Гончаров Андрей Ильич

Тел.: (495) 236-44-24



**КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ**

В. В. Плечев, И. И. Семенов, А. М. Караськов

Уфа – Новосибирск, 2005. 248 с.

ISBN 5-8258-0143-X

Обобщен совместный 35-летний опыт хирургического лечения 1147 больных коарктацией аорты Башкирского центра сердечно-сосудистой хирургии и НИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина. Представлены современные данные литературы, результаты экспериментальных и клинических исследований, рассмотрены вопросы патогенеза и патофизиологии в развитии компенсаторных механизмов порока. Усовершенствованы классификация стадийности коарктации аорты, ее анатомических типов и вариантов. Систематизированы отдаленные результаты, определены сроки и показания для тех или иных методов хирургического лечения. Книга рассчитана на широкий круг педиатров, терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, преподавателей и студентов старших курсов медицинских вузов, слушателей институтов последипломного образования.