

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Е.В. Константинова^{1,2}, М.Ю. Гиляров^{2,3}, Н.А. Шостак¹, Д.А. Аничков¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Екатерина Владимировна Константинова katekons@mail.ru

Двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота и блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) — стандартный компонент лечения любого типа острого коронарного синдрома, независимо от проведения реперфузии и выбранной лечебной стратегии. В связи с определенными ограничениями в применении клопидогрела в качестве 2-го компонента двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с выполненным чрескожным коронарным вмешательством прежде всего должна быть рассмотрена возможность назначения прасугрела или тикагрелора. Их эффективность, превосходящая эффективность клопидогрела, была доказана в крупных клинических исследованиях, по результатам которых прасугрел и тикагрелор были включены во все основные международные и российские рекомендации по лечению этой категории больных с одинаковым классом и уровнем доказанности. В настоящее время нет данных какого-либо завершившегося крупного рандомизированного клинического исследования достаточной статистической мощности, которое напрямую сравнивало бы эффективность и безопасность прасугрела и тикагрелора, поэтому необходим тщательный анализ всех накопленных по каждому препарату данных о его эффективности и безопасности, включая результаты метаанализов и регистров, для оказания лучшей помощи каждому конкретному пациенту.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, двойная антиагрегантная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, прасугрел, тикагрелор, клопидогрел, активация тромбоцитов, рандомизированное клиническое исследование, метаанализ, реальная клиническая практика

Для цитирования: Константинова Е.В., Гиляров М.Ю., Шостак Н.А., Аничков Д.А. Антиагрегантная терапия острого коронарного синдрома: современные возможности. Клиницист 2018;12(1):10–6.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-1-10-16.

ANTIPLATELET THERAPY OF ACUTE CORONARY SYNDROME: CURRENT CAPABILITIES

E. V. Konstantinova^{1,2}, M. Yu. Gilyarov^{2,3}, N. A. Shostak¹, D. A. Anichkov¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No 1 named of Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy prospekt, Moscow 119049, Russia;

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Dual antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid and platelet P2Y₁₂ receptor antagonist) is a standard component of treatment of any type of acute coronary syndrome, independently of perfusion and the chosen treatment strategy. Due to certain limitations of clopidogrel as the 2nd component of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention, the possibility of using prasugrel or ticagrelor should be considered first. Their effectiveness is higher than clopidogrel's, as was demonstrated in large clinical trials. As a result, prasugrel and ticagrelor were included in all major international and Russian guidelines on treatment of this category of patients with the same class and level of evidence. Currently, there're no data from any finished large randomized clinical trials of sufficient statistical power directly comparing the effectiveness and safety of prasugrel and ticagrelor. Therefore, careful analysis of the accumulated data on the safety and effectiveness of each drug including meta-analyses and registries is necessary for providing the best care for every individual patient.

Key words: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, percutaneous coronary intervention, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel, platelet activation, randomized clinical study, meta-analysis, real clinical practice

For citation: Konstantinova E.V., Gilyarov M.Yu., Shostak N.A., Anichkov D.A. Antiplatelet therapy of acute coronary syndrome: current capabilities. Klinitsist = The Clinician 2018;12(1):10–6.

Введение

Причины возникновения острого коронарного синдрома (ОКС) многообразны и представляют собой различные варианты острого несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям. Кровоток в венечной артерии может быть нарушен из-за атеротромбоза, спазма, эмбола, оторвавшегося от вегетации на пораженном эндокардитом клапане сердца, вследствие васкулита или других причин. ОКС может возникнуть при проведении интервенционного или хирургического вмешательства, включая внесердечные операции, вследствие кровопотери, гипотонии, медикаментозных влияний. При большом разнообразии этиопатогенетических факторов в большинстве случаев причиной ОКС является атеросклероз коронарной артерии в стадии дестабилизации атеросклеротической бляшки [1].

Коронарный атеротромбоз — роль активации тромбоцитов

Нарушение целостности эндотелиального слоя покрышки атеромы приводит к тому, что высокотромбогенное содержимое ее сердцевины взаимодействует с клетками и свертывающей системой крови. При этом тромбоциты претерпевают морфологические и биохимические изменения — активируются и начинают выделять биологически активные соединения (тромбоксан A_2 , АДФ, серотонин и др.). На поверхности активированных тромбоцитов экспрессируются гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы. Комплекс гликопротеид IIb/IIIa рецепторов — фибриноген становится «мостиком» между тромбоцитами, что и приводит к формированию тромба в просвете инфарктсвязанной коронарной артерии [2].

В силу особенностей коронарных артерий, связанных с их небольшим диаметром, высокой скоростью кровотока в них и другими факторами, формирующийся в просвете венечной артерии тромб в большом количестве содержит тромбоциты. Можно сказать, что тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе развития нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда (ИМ).

Современные подходы к лечению пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ подразумевают необходимость выполнения им в большинстве случаев чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Во время выполнения ЧКВ закономерно происходит повреждение сосудистого эндотелия, что является дополнительным стимулом как для немедленной адгезии, активации и агрегации тромбоцитов, так и для формирования пролонгированных протромботических реакций [3, 4].

В связи с тем, что атеросклероз является неуклонно прогрессирующим заболеванием, развитие ОКС ассоциируется не только с единовременным, но со стойким и длительно сохраняющимся протромботи-

ческим состоянием с непрерывной активацией тромбоцитов. Этим определяется постоянно повышенная и даже нарастающая со временем частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий после развития ОКС.

Таким образом, ингибирование процессов, регулирующих активацию тромбоцитов, является необходимым терапевтическим подходом к лечению и вторичной профилактике пациентов с ОКС.

Наиболее важными медиаторами, под действием которых осуществляется процесс активации тромбоцитов с их последующей агрегацией, являются тромбоксан A_2 и АДФ; реализация эффектов последнего происходит через P2Y₁₂-рецепторы.

Двойная антиагрегантная терапия

Ацетилсалициловая кислота (АСК) блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы-1 и образования тромбоксана A_2 . АДФ воздействует на P2Y₁₂-рецепторы, антагонисты которых являются в настоящее время 2-й по частоте применения группой антитромбоцитарных препаратов.

Блокаторы P2Y₁₂-рецепторов делятся на 2 группы, которые отличаются друг от друга по своей структуре и фармакологическим свойствам. К 1-й группе относят соединения тиенопиридинового ряда (клопидогрел и прасугрел), а ко 2-й — соединения, близкие по структуре к адениновым нуклеотидам (представителем этой группы является тикагрелор).

Использование АСК и в дополнение к ней 2-го антиагреганта, известное как двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), является стандартным компонентом лечения любого типа ОКС независимо от проведения реперфузии и выбранной лечебной стратегии [5–9].

Более 10 лет назад было продемонстрировано, что комбинирование АСК с клопидогрелом обладает значимым преимуществом над монотерапией АСК при лечении пациентов с нестабильной стенокардией или с ИМ [10–12].

Клопидогрел в качестве 2-го компонента ДАТ может применяться у пациентов с ОКС любого типа вне зависимости от риска неблагоприятного исхода и подхода к ведению больного (за исключением необходимости выполнения аортокоронарного шунтирования в экстренном порядке). Кроме того, клопидогрел может служить альтернативой АСК при ее непереносимости (в сочетании с пероральными антикоагулянтами или в качестве монотерапии). Лимитирующей особенностью применения клопидогрела является тот факт, что от 5 до 40 % больных резистентны к его применению [13, 14].

В настоящее время помимо клопидогрела 2-м компонентом ДАТ может быть выбран 1 из новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: прасугрел или тикагрелор. Одному из них, согласно современным рекомендациям, следует отдавать предпочтение перед клопидогрелом

при лечении пациентов с ОКС, если они не имеют высокого риска кровотечений, а также специфических противопоказаний. Один из новых блокаторов P2Y12-рецепторов назначают в комбинации с АСК при выполнении первичного экстренного, отсроченного, спасительного ЧКВ, а также в тех случаях, когда у пациента после выполненного ЧКВ развивается тромбоз стента и возникает необходимость в проведении повторного ЧКВ. Во всех перечисленных случаях 2-м компонентом ДАТ должен стать прасугрел или тикагрелор, и только при невозможности их назначения — клопидогрел.

Данные доказательной медицины

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что прасугрел и тикагрелор быстрее и выраженнее ингибируют активность тромбоцитов у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца [15–19].

Более благоприятные клинические исходы при назначении прасугрела или тикагрелора в сравнении с клопидогрелом у пациентов с ОКС с выполненным ЧКВ были убедительно продемонстрированы в 2 крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), соответственно TRITON-TIMI 38 и PLATO [20, 21]. Их результаты стали основой для одобрения применения прасугрела и тикагрелора у этой категории больных в разных странах мира и включения их в основные международные и российские рекомендации по лечению ОКС. Прасугрел или тикагрелор в сочетании с АСК назначают на срок не менее 12 мес, поскольку при надлежащем отборе больных это обеспечивает лучший клинический результат, чем при назначении АСК с клопидогрелом.

Во всех действующих отечественных и международных рекомендациях прасугрел и тикагрелор имеют одинаковый класс и уровень доказанности по применению у пациентов с ОКС, подвергнувшихся ЧКВ [5–9].

В то время как врачи в нашей стране уже накопили определенный опыт назначения тикагрелора, прасугрел только появляется в отечественной реальной клинической практике. При наличии выбора врачу необходимо учитывать в каждом клиническом случае все имеющиеся данные об особенностях применения этих препаратов.

Полученные в исследованиях TRITON-TIMI 38 и PLATO результаты по эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора крайне сложно сопоставлять между собой, так как существовали определенные различия в популяции включенных пациентов и в дизайне исследований [20–22]. Терапия новыми блокаторами P2Y12-рецепторов в составе ДАТ ассоциировалась в обоих РКИ с лучшими клиническими исходами по сравнению с клопидогрелом. Наибольшую пользу при назначении прасугрела наблюдали у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме и у пациентов с сахарным диабетом. Кроме того,

прасугрел эффективно предотвращал развитие тромбоза стента после выполнения ЧКВ.

Актуальным вопросом выбора оптимальной терапии для конкретного пациента остаются переносимость отдельных лекарственных препаратов и оценка риска проводимого лечения в целом. По данным РКИ, в связи с более высокими рисками кровотечений и отсутствием клинических преимуществ в отдельных подгруппах прасугрел не может быть рекомендован пациенту с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе [20–23]. Если после тщательной индивидуальной оценки отношения «польза–риск» принимается решение в пользу назначения препарата пациенту старше 75 лет или с малой массой тела, то поддерживающая доза препарата снижается в 2 раза [9]. При назначении тикагрелора могут отмечаться специфические нежелательные явления в виде одышки (не всегда преходящей) и брадиаритмии, что требует в ряде случаев отмены препарата.

На сегодняшний день нет данных какого-либо крупного РКИ по прямому сравнению эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора, за исключением исследования PRAGUE-18 (Primary Angioplasty in patients with myocardial infarction transferred from General community hospitals to angioplasty Units of tertiary cardiology centers with or without Emergency thrombolysis), результаты которого были опубликованы в ноябре 2016 г. [24]. В это исследование, которое не имело поддержки спонсора, включали пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и пациентов с ОКС без подъема ST очень высокого риска. Перед выполнением ЧКВ пациенты получали нагрузочную дозу прасугрела (60 мг) или тикагрелора (180 мг). Затем ДАТ с прасугрелом или тикагрелором в поддерживающих дозах в комбинации с АСК в дозе 100 мг/сут назначали на период 12 мес. Оценивали комбинированную первичную конечную точку, включавшую смерть пациента, развитие повторного ИМ, инсульта, серьезных кровотечений, потребовавших гемотрансфузии, необходимость продления госпитализации, а также экстренную повторную реваскуляризацию инфарктзависимой артерии. Статистически значимых различий по частоте наступления первичной конечной точки не было отмечено как за первые 7 дней от момента рандомизации, так и за 30-дневный и годовой периоды наблюдения. Необходимо отметить, что исследование было завершено досрочно, так как промежуточный статистический анализ показал невозможность прийти к однозначным выводам, опираясь на размер включенной в исследование выборки больных. Таким образом, исследование PRAGUE-18 не показало какой-либо значимой разницы по эффективности и безопасности прасугрела или тикагрелора.

Поскольку исследование не было поддержано спонсорами, ряд пациентов после выписки (но не менее чем через 7 сут) мог быть переведен на клопидогрел

лечащим врачом. Необходимо отметить, что в течение 1 года 34,1 % включенных пациентов группы прасургрела и 44,4 % группы тикагрелора ($p = 0,003$) перешли на прием клопидогрела преимущественно из соображений экономии [25].

Данные метаанализов

В связи с тем что в настоящее время нет данных какого-либо завершившегося крупного РКИ достаточной статистической мощности, которое напрямую сравнивало бы эффективность и безопасность прасургрела и тикагрелора, а косвенные сопоставления результатов исследований TRITON-TIMI 38 и PLATO не представляется возможным, актуально рассмотреть данные метаанализов, выполненных независимыми группами экспертов разных стран.

В 2017 г. были опубликованы данные 2 метаанализов, включивших результаты различных по величине РКИ, в которых сравнительно анализировали данные по новым блокаторам P2Y12-рецепторов, а также 1 метаанализ по эффективности и безопасности тикагрелора у пациентов с сахарным диабетом, в котором также суммировали и сравнительные исследования с прасургрелом [26–28].

Так, R. Sakurai и соавт. обобщили данные 12 РКИ, завершившихся к февралю 2017 г., в которых сравнивали эффективность и безопасность прасургрела и тикагрелора [26]. Были суммированы данные в общей сложности по 2068 пациентам с продолжительностью наблюдения за ними до 6 мес. Частота наступления смерти, ИМ, инсульта, тромбоза стентов и кровотечений по классификации BARC не различались у пациентов, получавших прасургрел или тикагрелор, а частота кровотечений по классификации TIMI у получавших прасургрел была ниже (отношение шансов (ОШ) 0,49; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,97; $p = 0,042$), чем у пациентов, получавших тикагрелор.

Несколько ранее, в 2017 г., был опубликован метаанализ Q. Tan и соавт. [27]. По данным результатов 21 РКИ (в общей сложности 35 тыс. пациентов с ОКС с сахарным диабетом, включая данные сравнительных исследований), терапия тикагрелором не имела статистически значимого различия в плане риска развития кровотечений в сравнении с терапией прасургрелом в этой популяции больных.

Еще 1 метаанализ также был выполнен группой китайских ученых на основании результатов 4 клинических исследований с участием 563 пациентов [28]. В проанализированной когорте больных с ОКС терапия прасургрелом и тикагрелором (в составе ДАТ) также не различалась по частоте смерти, ИМ, инсульта, тромбоза стента и риску развития кровотечений.

Данные реальной клинической практики

Клинические исследования являются в настоящее время основным источником имеющихся сведений

по эффективности и безопасности различных видов терапии, в том числе антитромботической, у пациентов с ОКС. Однако РКИ имеют определенные ограничения: отбор больных для участия в клинических исследованиях является целенаправленным и в основном сосредоточен на тех или иных частных популяциях пациентов; при этом в протоколе самого исследования оговариваются процедуры и терапевтические подходы, которые необходимо соблюдать. Недостатком подобного подхода является то, что ни сама выборка участников, ни используемые подходы к лечению не отражают ситуацию в общей популяции больных с данным заболеванием и в реальной клинической практике [29].

Очевидно, что полнота информации, необходимая врачу для принятия оптимального решения о выборе терапии персонализированно каждому пациенту, может быть достигнута только тогда, когда данные реальной клинической практики дополняют результаты РКИ. Так, например, анализ 12 крупных европейских регистров пациентов с ИМпST (общая численность пациентов — 84 тыс.) показал, что частота как ишемических, так и геморрагических осложнений у пациентов, получающих прасургрел и тикагрелор, ниже, чем в соответствующих РКИ [30]. При сравнении результатов лечения прасургрелом и тикагрелором N. Danchin и соавт. продемонстрировали, что в реальной клинической практике ишемические события у пациентов, получающих прасургрел, наступают с меньшей частотой, чем у пациентов, получающих тикагрелор; при этом частота больших и фатальных кровотечений между соответствующими когортами пациентов не различалась [30].

В 2018 г. I. Olier и соавт. опубликовали данные крупного регистра, собравшего данные по 89067 пациентам с ИМпST, которым с января 2007 г. по декабрь 2014 г. выполняли первичное ЧКВ в различных медицинских центрах Англии и Уэльса [31]. Основной целью исследования была оценка 30-дневной и годовой летальности после выполнения ЧКВ в 3 группах пациентов — получавших клопидогрел, прасургрел или тикагрелор. Результаты этого крупного регистра показали преимущества прасургрела, назначение которого ассоциировалось со значительно более низкой смертностью, чем назначение клопидогрела, как через 30 дней, так и через год наблюдения за пациентами. Тикагрелор в сравнении с клопидогрелом не продемонстрировал статистически значимых различий, а назначение тикагрелора в сравнении с прасургрелом было значимо ассоциировано с более высокими показателями 30-дневной и годовой летальности.

Заслуживают внимания также данные одноцентрового регистра, проведенного в США, результаты которого были опубликованы M. Khayata и соавт. в 2017 г. [32]. Авторами был проведен ретроспективный анализ данных всех пациентов, поступивших в клинику Cleveland Clinic Akron General с января 2011 г. по март 2016 г. и вошедших в Национальную американскую

сердечно-сосудистую базу данных. Всем пациентам был установлен диагноз ОКС, проведено ЧКВ и назначена ДАТ, 2-м компонентом которой был либо клопидогрел, либо прасугрел, либо тикагрелор. Спустя 24 ч после назначения блокатора P2Y12-рецепторов оценивали частоту неблагоприятных событий (кардиогенный шок, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, кровотечение, необходимость в искусственной вентиляции легких). Всего в окончательный анализ вошли 1388 пациентов. В группе пациентов, получавших прасугрел ($n = 244$), в течение 24 ч после приема препарата наблюдали сравнительно более низкую частоту общего числа неблагоприятных событий ($p = 0,049$), а также частоту развития кровотечений ($p = 0,028$) и сердечной недостаточности ($p = 0,002$). Самую высокую частоту развития кровотечений и сердечной недостаточности наблюдали в группе клопидогрела, куда вошли 1012 пациента.

Несколько ранее, в 2016 г., С. Larmore и соавт. опубликовали результаты крупного ретроспективного регистра, включавшего информацию о более чем 16 тыс. пациентов с ОКС и выполненным первичным ЧКВ [33]. Применение прасугрела оказалось значимо более эффективным и безопасным в сравнении с тикагрелором по частоте комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения. За 30-дневный период частота наступления конечной точки составила 5,6 % в группе пациентов, получавших прасугрел, и 9,3 % в группе тикагрелора ($p < 0,001$). Даже после учета влияния возраста и сопутствующих факторов риска (пра-

сугрел назначали более молодым пациентам с меньшим числом сопутствующих заболеваний) оказалось, что показатели эффективности и безопасности у принимавших прасугрел пациентов благоприятнее: меньше была частота развития ишемических событий и больших кровотечений.

Несмотря на то, что с позиций доказательной медицины не представляется возможным давать однозначные рекомендации, опираясь на данные только реальной клинической практики, нельзя не принять во внимание представленные данные об эффективности и безопасности терапии и клинические исходы у пациентов с ОКС в зависимости от типа антитромбоцитарного препарата в составе ДАТ.

Заключение

ДАТ является обязательным компонентом лечения любого типа ОКС, независимо от проведения реперфузии и выбранной лечебной стратегии. Назначение прасугрела или тикагрелора в составе ДАТ пациенту с ОКС при проведении ЧКВ предпочтительнее, чем назначение клопидогрела.

В то время как врачи в нашей стране уже накопили определенный опыт назначения тикагрелора, прасугрел только появляется в отечественной реальной клинической практике и врачам еще предстоит познакомиться со свойствами препарата. Необходим тщательный анализ всех накопленных по каждому препарату данных о его эффективности и безопасности: результатов РКИ, метаанализов, регистров для оказания наиболее эффективной помощи каждому конкретному пациенту.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Руда М.Я., Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром. В кн.: Руководство по кардиологии. В 4 т. Т. 3: Заболевания сердечно-сосудистой системы. Под ред. акад. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. С. 155–182. [Ruda M.Y., Shakhnovich R.M. Acute coronary syndrome. In: Cardiology Manual. In 4 Volumes. Vol. 3: Diseases of cardiovascular system. Ed. E.I. Chazov. Moscow: Praktika, 2014. P. 155–182. (In Russ.)].
2. Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Семенов А.В. и др. Фармакодинамика, безопасность и клинические эффекты нового антагониста гликопротеидов Пб/IIIa Фрамона при коронарной ангиопластике высокого риска. Кардиология 2002;42(6):8–17. [Mazurov A.V., Pevzner D.V., Semenov A.V. et al. Pharmacodynamics, safety, and clinical effects of a novel glycoprotein IIb/IIIa antagonist Framon during high risk coronary angioplasty. Kardiologiya = Cardiology 2002;42(6):8–17. (In Russ.)].
3. Bouchard B.A., Silveira J.R., Tracy P.B. Interactions between platelets and the coagulation system. In: Platelets. Amsterdam, Boston, Heidelberg et al.: Academic Press, Elsevier Inc., 2013. P. 425–452.
4. Le Breton H., Plow E.F., Topol E.J. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. J Am Coll Cardiol. 1996;28(7):1643–51. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00417-2.
5. Mehta S.R., Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2003;41(4 Suppl S):79S–88S. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02831-0.
6. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. ESC Scientific Document Group. 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). Eur Heart J 2016;37(3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
7. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;

- 127(4):e362—e425. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742cfc.
9. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. ACC/AHA Task Force Members; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(25):2354—94. DOI: 10.1161/CIR.000000000000133.
 10. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology(ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39(3):213—260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
 11. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607—21. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
 12. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179—89. DOI: 10.1056/NEJMoa050522.
 13. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107(7):966—72. DOI: 10.1161/01.CIR.0000051362.96946.15.
 14. Fitzgerald D.J., Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:114—20.
 15. De Miguel A., Ibanez B., Badimón J.J. Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2008;100(2):196—203.
 16. Jernberg T., Payne C.D., Winters K.J. et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27(10):1166—73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi877.
 17. Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L. et al. PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. 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—32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740324.
 18. Montalescot G., Sideris G., Cohen R. et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomized, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost* 2010;103(1):213—23. DOI: 10.1160/TH09-07-0482.
 19. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. et al. Randomized assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120(25):2577—85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550.
 20. Storey R.F., Angiolillo D.J., Patil S.B. et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(18):1456—62. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.100.
 21. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):723—31. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4.
 22. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045—57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
 23. Husted S., Boersma E. Case study: ticagrelor in PLATO and prasugrel in TRITON-TIMI 38 and TRILOGY-ACS trials in patients with acute coronary syndromes. *Am J Ther* 2016;23:e1876—89. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000237.
 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. Motovska Z., Hlinomaz O., Kala P. et al. PRAGUE-18 Study Group. 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(4):371—81. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.008.
 26. Sakurai R., Burazor I., Bonneau H.N., Kaneda H. Head-to-head comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Cardiol* 2017;30(5):457—64. DOI: 10.1111/joic.12416.
 27. Tan Q., Jiang X., Huang S. et al. The clinical efficacy and safety evaluation of ticagrelor for acute coronary syndrome in general ACS patients and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(5):e0177872. DOI: 10.1371/journal.pone.0177872.
 28. Bundhun P.K., Shi J.X., Huang F. 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.
 29. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L. et al. Standardized bleeding definitions for cardio-vascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736—47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
 30. Danchin N., Lettino M., Zeymer U. et al. PIRAEUS group. Use, patient selection and outcomes of P2Y12 receptor inhibitor treatment in patients with STEMI based on contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2(3):152—67. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw003.
 31. Ollier L., Sirker A., Hildick-Smith D.J. R. et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2018. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312366.
 32. Khayata M., Gabra J.N., Nasser M.F. et al. Comparison of clopidogrel with pprasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: clinical outcomes from the National Cardiovascular Database ACTION Registry. *Cardiol Res* 2017;8(3):105—10. DOI: 10.14740/cr560w.
 33. Larmore C., Effron M.B., Molife C. et al. “Real-world” comparison of prasugrel with ticagrelor in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88(4):535—44. DOI: 10.1002/ccd.26279.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Константинова / E.V. Konstantinova: <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>

М.Ю. Гиляров / M.Yu. Gilyarov: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>

Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Д.А. Аничков / D.A. Anichkov: <https://orcid.org/0000-0001-5610-4819>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.