

Применение двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме и чрескожном коронарном вмешательстве

Андрей Сергеевич Терещенко*, Евгений Владимирович Меркулов,
Анатолий Николаевич Самко

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А

В настоящее время сердечно-сосудистым болезням отводится ведущая роль в структуре заболеваемости населения. Предполагается, что к 2020 г. в развивающихся странах сердечно-сосудистые болезни займут лидирующие позиции в структуре смертности. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца. Одним из проявлений ишемической болезни сердца является острый коронарный синдром. Помимо использования эндоваскулярного лечения ключевую роль в лечении и профилактике острого коронарного синдрома играет двойная антиагрегантная терапия, представляющая собой комбинацию ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Одним из первых препаратов из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов является клопидогрел, но использование клопидогрела на сегодняшний день не всегда способствует снижению риска развития тромботических осложнений, особый интерес представляют представители «новых» ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. К таким ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов относятся тикагрелор и прасугрел. В статье подробно рассмотрен вопрос эффективности и безопасности использования прасугрела. Результаты проведенных исследований позволяют выделить этот препарат как эффективный ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Учитывая выраженный антиагрегантный эффект, препарат не следует назначать пациентам с инсультом и транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Также не стоит назначать данный препарат в полной дозе пациентам старше 75 лет и пациентам с весом до 60 кг. Данные исследований показали, что при соблюдении рекомендаций прасугрел демонстрирует хорошие результаты по снижению частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством. Отдельно можно выделить влияние прасугрела на развитие тромбоза стента: так у пациентов, перенесших стентирование, использование прасугрела статистически значимо снижало частоту подтвержденного тромбоза стента, что также может влиять на развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, двойная дезагрегантная терапия, чрескожные коронарные вмешательства, прасугрел.

Для цитирования: Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Применение двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме и чрескожном коронарном вмешательстве. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):XXX-XXX. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-XXX-XXX

The Use of Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention

Andrei S. Tereshchenko*, Evgeny V. Merkulov, Anatoly N. Samko
National Medical Research Center of Cardiology
Tretya Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552 Russia

Currently, cardiovascular diseases play a leading role in the structure of morbidity. It is expected that by 2020 in developing countries cardiovascular diseases will take the leading position in the structure of mortality. Among the diseases of the cardiovascular system the leading position is occupied by coronary heart disease. One of the manifestations of coronary heart disease is acute coronary syndrome. In addition to endovascular treatment, dual antiplatelet therapy plays a key role in the treatment and prevention of acute coronary syndrome. Double antiplatelet therapy is a combination of acetylsalicylic acid and platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors. One of the first drugs from the group of P2Y₁₂ receptor inhibitors is clopidogrel. It has been proven that the use of clopidogrel to date not always reduces the risk of development of thrombotic complications, of particular interest are the representatives of the "new" platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors. Such platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors include ticagrelor and prasugrel. The article considers in detail the issue of efficiency and safety of prasugrel use. The results of the studies allow to distinguish this drug as an effective inhibitor of P2Y₁₂ platelet receptors in patients with acute coronary syndrome who have undergone percutaneous coronary intervention. Considering the pronounced antiplatelet effect of the drug, it should not be prescribed to patients with stroke and a history of transient ischemic attack. Prasugrel also should not be prescribed in a full dose to patients over 75 years old and patients weighing up to 60 kg. These studies showed that when the recommendations are followed, prasugrel demonstrates good results in reducing the frequency of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. Separately, we can distinguish the effect of prasugrel on the development of stent thrombosis. So, in patients that underwent stenting, the use of prasugrel significantly reduced the frequency of confirmed stent thrombosis, which can also affect the development of undesirable cardiovascular events.

Keywords: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, percutaneous coronary interventions, prasugrel.

For citation: Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Samko A.N. The use of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):XXX-XXX. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-XXX-XXX

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): andrew034@yandex.ru

Received / Поступила: 18.03.2019

Accepted / Принята в печать: 22.03.2019

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистым болезням отводится ведущая роль в структуре заболеваемости населения. Предполагается, что к 2020 г. в развивающихся странах они займут лидирующие позиции в структуре смертности [1,2].

Среди заболеваний сердечно-сосудистых системы лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Одним из проявлений ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), который объединяет инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию [3].

По данным проводимой ВОЗ программой «Регистр острого инфаркта миокарда», которая анализирует данные острого инфаркта миокарда, с 1984 по 2016 гг. в Томске было зарегистрировано 30362 пациента с этим диагнозом [4]. Это свидетельствует о высокой частоте этого заболевания.

Инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия представляют собой разные клинические проявления, являясь, как правило, следствием тромбоза коронарных артерий различной степени выраженности. Как правило, интракоронарному тромбозу предшествует надрыв атеросклеротической бляшки или эрозия эндотелия коронарных артерий (КА) [5].

Патофизиологическую основу ОКС без подъема сегмента ST составляет повреждение атеросклеротической бляшки, сопровождающееся тромбообразованием с частичным закрытием просвета коронарной артерии. Отсутствие подъема сегмента ST на ЭКГ характеризует наличие нетрансмурального, как правило, субэндокардиального повреждения миокарда [6,7].

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST возникает вследствие полной тромботической окклюзии коронарной артерии. Основной причиной тромбоза коронарных артерий при инфаркте миокарда является наличие в сосуде нестабильной атеросклеротической бляшки [8]. Так называемая нестабильная бляшка имеет тонкую покрывку, когда атеросклеротическая бляшка повреждается, на ее поверхности начинается активная адгезия тромбоцитов [9]. Подавление тромбообразования и восстановление коронарного кровотока – два ключевых момента в лечении инфаркта миокарда [10].

В норме эндотелий сосудов выделяет ряд химических веществ-медиаторов, таких как оксид азота и простаглицлин. Оксид азота влияет на расширение сосудов, в то время как простаглицлин связывается с рецепторами тромбоцитов, предотвращая их агрегацию. При повреждении эндотелия концентрация этих веществ снижается, что приводит к сужению коронарных артерий и активации тромбоцитов. Затем под воздействием фактора фон Виллебранда начинается адгезия тромбоцитов в месте повреждения стенки сосуда [3]. Этот процесс сопровождается образованием коллагена

в месте повреждения и приводит к выработке тромбоцитами ряда веществ, которые продолжают активировать каскад коагуляции [11].

Дальнейшее развитие тромба идет по пути активации каскада коагуляции. Взаимодействие ряда факторов свертывания крови приводит к превращению протромбина в тромбин, который активирует процесс образования фибриногена в фибрин. В итоге активированные IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов связываются с фибрином, образуя тромб [3].

Развитие интракоронарного тромбоза ассоциируется не только с единовременным, но и с длительно сохраняющимся активным протромботическим состоянием. Это обуславливает наличие постоянно повышенной, и даже нарастающей частоты сердечно-сосудистых событий после развития ОКС [7]. Кроме того, повреждение сосудистого эндотелия при выполнении эндоваскулярного лечения является дополнительным стимулом к активному протромботическому состоянию.

Таким образом, ингибирование процессов активации тромбоцитов является ключевым в лечении пациентов с ОКС и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), а также во вторичной профилактике атеротромбоза (не только коронарной, но и другой локализации) [6].

Применение двойной антиагрегантной терапии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда показано для дальнейшей профилактики ИБС и ее осложнений [12,13].

Применение двойной антиагрегантной терапии

К антиагрегантной терапии относятся ацетилсалициловая кислота (АСК) и антагонисты P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) [13].

Применение одновременно двух антиагрегантов в составе двойной антиагрегантной терапии обусловлено тем, что активация тромбоцитов и их последующая агрегация осуществляются вследствие воздействия различных медиаторов, среди которых наиболее важное значение имеют тромбоксан А₂ и АДФ [6].

Механизм действия АСК основан на необратимом ингибировании фермента циклооксигеназы-1 [14]. Этот фермент участвует в превращении арахидоновой кислоты в простагландин Н₂ внутри активированного тромбоцита. Простагландин Н₂ далее превращается в тромбоксан А₂, который активирует адгезию тромбоцитов и участвует в образовании тромбоцитарной пробки [2].

Прасугрел, клопидогрел и тикагрелор оказывают влияние на P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов. Аденозин

дифосфат, выделяющийся тромбоцитами во время тромбообразования, связывается с рецепторами P2Y₁₂, что приводит к активации IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, которые связываются с фибрином, образуя тромб.

Ингибиторы P2Y₁₂ можно разделить по способности связывания с рецепторами тромбоцитов [12]. Выделяют препараты тиенопиридинового ряда – это клопидогрел и прасугрел, и препараты триазолопиридинового ряда – тикагрелор [12].

Прасугрел и клопидогрел связываются с активным центром рецептора P2Y₁₂ необратимо. Метаболизм клопидогрела проходит двумя путями: первый путь приводит к максимальному выведению неактивных метаболитов клопидогрела в кишечнике, второй путь заключается в активации действующего вещества через взаимодействие с цитохромом P450 в печени [3].

Лимитирующей особенностью применения клопидогрела является тот факт, что от 5% до 40% больных резистентны к его применению. В настоящее время установлено, что частые мутации в изоферментах цитохрома CYP2C19, CYP2C9 и др. могут приводить к значительному снижению концентрации активного метаболита клопидогрела и снижению его эффективности и ухудшению прогноза пациентов, перенесших ОКС [15,16].

Прасугрел быстрее активируется и метаболизируется при взаимодействии лишь с двумя изоферментами цитохрома P450. Таким образом, наличие мутаций в различных формах цитохрома не оказывает значимого влияния на активность и концентрацию прасугрела [17].

Особенностью препаратов триазолопиридинового ряда (тикагрелор) является обратимая блокада P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов за счет связывания с его активным центром и изменения структуры рецептора [18]. Эффект от тикагрелора носит дозозависимый характер, это значит, что снижение концентрации тикагрелора в крови приводит к обратной активации рецепторов P2Y₁₂ [18].

Доказательная база использования прасугрела

Один из актуальнейших вопросов в современной кардиологии – это эффективность и безопасность назначения прасугрела.

На сегодняшний день клиническое использование прасугрела ограничено больными с ОКС, подвергнутых ЧКВ. Эффективность и безопасность препарата у этой категории пациентов изучались в многоцентровом рандомизированном исследовании TRITON-TIMI 38 [19,20].

В исследование были включены пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST;

n=13608) и без подъема сегмента ST (ИМбпST; n=10074), у которых проводилось ЧКВ [21].

Стоит отметить, что TRITON-TIMI 38 было спланировано как исследование у пациентов с ОКС и ЧКВ, поэтому перед рандомизацией наличие информации о коронарной анатомии было обязательным [22].

Основными критериями исключения являлись повышенный риск кровотечений, анемия, тромбоцитопения, любое применение тиенопиридинов в течение 5 дней до рандомизации, кардиогенный шок, недавняя фибринолитическая терапия в течение менее чем 24 ч, геморрагический инсульт в анамнезе или любой инсульт, перенесенный в предыдущие 3 мес.

Нагрузочная доза исследуемого препарата (60 мг прасугрела или 300 мг клопидогрела) назначалась в интервале от рандомизации и в течение 1 ч после завершения ЧКВ. Прасугрел назначался пациентам, ранее не принимавшим ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов. После ЧКВ пациенты получали поддерживающие дозы препаратов: прасугрел 10 мг/д или клопидогрел 75 мг/д в течение 6-15 мес. Все пациенты также получали АСК в дозе 75-162 мг/д. Первичная конечная точка была комбинированной, и включала в себя частоту сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта.

Частота достижения первичной конечной точки была статистически значимо ниже у пациентов, принимающих прасугрел как в общей популяции пациентов (относительный риск [ОР] 0,81; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,73-0,90; p<0,001), так и в отдельных подгруппах пациентов с нестабильной стенокардией или ИМбпST (ОР 0,82; 95%ДИ 0,73-0,93; p<0,002) и у пациентов с ИМпST (ОР 0,79; 95%ДИ 0,65-0,97; p=0,02). Первичная конечная точка была достигнута у 781 (12,1%) пациента, принимавших клопидогрел, и у 643 (9,9%) пациентов, принимавших прасугрел [22]. Этот факт демонстрирует более высокую эффективность прасугрела по сравнению с клопидогрелом, стоит отдельно выделить факт быстроты достижения эффекта приема прасугрела. В этом исследовании уже на 3-й день наблюдения частота развития первичной конечной точки отмечалась у 5,6% пациентов в группе клопидогрела и у 4,7% пациентов в группе прасугрела (ОР 0,82; 95%ДИ 0,71-0,96; p=0,01).

Вторичная конечная точка учитывала частоту проведения экстренной повторной реваскуляризации целевого сосуда и развития тромбоза стента.

Частота определенного или вероятного тромбоза стента у пациентов, принимавших прасугрел, оказалась статистически значимо ниже, чем в группе принимавших клопидогрел (68 [1,13%] и 142 [2,35%] пациента, соответственно; ОР 0,48, 95%ДИ 0,36-0,64; p<0,001). Причем, при использовании голоме-

таллических стентов снижение ОР было более выраженным (ОР 0,52; 95%ДИ 0,35-0,77; $p < 0,001$) по сравнению с использованием стентов с лекарственным покрытием (ОР 0,43; 95%ДИ 0,28-0,66; $p < 0,001$).

Значимые преимущества прасугрела по сравнению клопидогрелом продемонстрированы в подгруппах пациентов с ИМпСТ и наличием сахарного диабета (СД). У этих пациентов было выявлено снижение риска ишемических событий, а также снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [19].

У пациентов без СД, принимающих прасугрел, было отмечено статистически значимое снижение частоты первичной конечной точки на 14% (9,2% и 10,6% в группе клопидогрела) и на 30% – у пациентов с СД (12,2% против 17,0%, соответственно).

Положительный эффект прасугрела отмечался, прежде всего, за счет снижения частоты инфаркта миокарда. В частности, терапия прасугрелом сопровождалась снижением риска развития инфаркта миокарда на 18% у пациентов без СД и на 40% – у пациентов с СД [19].

Помимо того, отмечалось статистически значимое снижение частоты тромбоза стента: на 55% у пациентов без СД и на 48% – у пациентов с СД [19].

Риск тромбоза стента в группе прасугрела был статистически незначимо снижен на 34% у больных СД без инсулинотерапии и на 69% статистически значимо у пациентов, получавших инсулин [21,23].

Также в исследовании TRITON-TIMI 38 оценивался риск кровотечений. В общей популяции пациентов, принимающих прасугрел и клопидогрел, отмечалось увеличение частоты различного типа кровотечений. Среди пациентов, получавших прасугрел, 146 (2,4%) имели, по крайней мере, одно большое кровотечение TIMI, не связанное с аортокоронарным шунтированием (первичная конечная точка безопасности), по сравнению со 111 пациентами (1,8%), получавшими клопидогрел (ОР 1,32; 95%ДИ 1,03-1,68; $p = 0,03$) [24]. У пациентов, получавших прасугрел, также выявлена большая частота угрожающих жизни кровотечений (1,4% в сравнении с 0,9%; ОР 1,52; 95%ДИ 1,08-2,13; $p = 0,01$), в том числе, фатальных по классификации TIMI (0,4% в сравнении с 0,1%; ОР 4,19; 95%ДИ 1,58-11,11; $p = 0,002$), так и нефатальных угрожающих жизни кровотечений (1,1% в сравнении с 0,9% в группе клопидогрела; ОР 1,25; 95%ДИ 0,87-1,81; $p = 0,23$) [24].

Сравнение эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора было продемонстрировано в мета-анализе R. Sakurai с соавт. [21], где были проанализированы 12 рандомизированных исследований с суммарным количеством пациентов 2068 человек. Максимальная продолжительность наблюдения в этих исследованиях составила 6 мес. Частота смерти, ин-

фаркта миокарда, инсульта, тромбоза стентов и кровотечений не различались у пациентов, принимающих прасугрел и тикагрелор. Интересной находкой была частота развития кровотечений? Так, у пациентов, принимающих прасугрел, частота кровотечений (по классификации TIMI) была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, принимающими тикагрелор (ОР 0,49; 95%ДИ 0,24-0,97; $p = 0,042$), в то время как частота кровотечений по классификации BARC была сопоставимой (ОР 0,83; 95%ДИ 0,45-1,52; $p = 0,539$) [21].

Также интересные данные по сравнению эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора были получены в крупных регистрах, проведенными С. Larmore с соавт. и I. Olier с соавт. [25,26].

Регистр, проведенный С. Larmore с соавт., включил более 16 тысяч пациентов с ОКС и первичным ЧКВ. Результаты сравнения продемонстрировали более низкую частоту достижения конечной точки у пациентов, принимающих прасугрел. В качестве первичной конечной точки оценивались серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть от любых причин или сердечно-сосудистое событие: транзиторная ишемическая атака, инсульт, повторная госпитализация по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, повторная реваскуляризация или тромбоз стента), или крупные кровотечения. Первичная конечная точка была достигнута у 5,6% в группе прасугрела и 9,3% – в группе тикагрелора ($p < 0,001$) [25]. 30-дневная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была также ниже у пациентов в группе прасугрела (ОР 0,80; 95%ДИ 0,64-0,98).

Другим регистром, заслуживающим внимания, стал опубликованный в 2018 г. регистр Olier с соавт. Учитывались данные 89067 пациентов с ОКС, которым с 2007 по 2015 гг. было проведено первичное ЧКВ [26].

В представленном регистре оценивалась годовая и тридцатидневная летальность у пациентов, принимающих три наиболее распространенных ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (прасугрел, клопидогрел и тикагрелор). За первый мес наблюдения наиболее безопасным, с точки зрения наступления смерти, был прасугрел (ОР 0,87; 95%ДИ 0,78-0,97; $p = 0,014$). Однако нередко месячный результат является недостаточным для суждения об отдаленных результатах. Оказалось, что за год наблюдения частота смерти была также статистически значимо ниже в группе пациентов, принимающих прасугрел (ОР 0,89; 95%ДИ 0,82-0,97; $p = 0,011$), а частота смерти между группами клопидогрела и тикагрелора за 30 дней (ОР 1,07; 95%ДИ 0,95-1,21; $p = 0,237$) и за год наблюдения (ОР 1,058; 95%ДИ 0,96-1,16; $p = 0,247$) не различались [26].

Заключение

Назначение мощных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов позволяет более эффективно снизить риск повторных сердечно-сосудистых событий, но, с другой стороны, сопровождается повышением риска геморрагических событий. Принимая решение о выборе антиагрегантного препарата, врачу следует взвесить пользу и риск активного подавления агрегационной способности тромбоцитов у каждого конкретного пациента. Прасугрел – новый для России ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, который

продемонстрировал свои преимущества над клопидогрелом в предотвращении повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергнутых ЧКВ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Bubnova S.S., Usacheva E.V., Zamahina O.V. Changes in the incidence of myocardial infarction in the regions of the Russian Federation for the 11-year period (2002-2012). *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2014; 6(40): 1-14. (In Russ.). [Бубнова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В.. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.). Социальные Аспекты Здоровья Населения. 2014;6(40):1-14.]
2. Denisov I.N., Lesnjak O.M. General medical practice: national leadership. Volume I. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (In Russ.) [Денисов И.Н., Лесняк О.М. Общая врачебная практика: национальное руководство. Том I. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013].
3. Aronov D. M., Lupanov V.P. Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis.. 2011; 1: 48- 56. [Аронов Д. М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и Дислипидемии. 2011;1:48-56].
4. Okrugin S.A., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A.. WHO program "Register of acute myocardial infarction": epidemiological monitoring of acute coronary accidents. 2018;7(1):76-83. [Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А.. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2018;7(1):76-83].
5. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2013; 127:362-425. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
6. Andreev D.A. The significance of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):679-87 (In Russ.). [Андреев Д.А. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечнососудистых осложнений у больных, получающих антиагрегантную терапию. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):679-87]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-679-687.
7. Hansson E.C., Jideus L., Aberg B. et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2016; 37(2):189-97. doi:10.1093/eurheartj/ehv381.
8. Angiolillo D.J., Fabiana D.R., Bhatt R. et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955-75. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.117.031164.
9. Aradi D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1762-71. doi:10.1093/eurheartj/ehv104.
10. Rodionov A.V., Ajnetdinova D.H., Sulimov V.A. Dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10(5): 87-91. (In Russ.) [Родионов А.В., Айнетдинова Д.Х., Сулимов В.А. Двойная антиагрегантная терапия больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(5):87-91].
11. Farag M., Gorog D.A. Platelet Function Testing: A Role for Personalised Therapy in Coronary Disease. *Curr Pharm Des*. 2017;23(9):1315-27. doi:10.2147/DDDT.S68391.
12. 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.
13. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., et al. ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American college of Cardiology. American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1082-115. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.513.
14. Gosling R., Yazdani M., Parviz Y., et al. Comparison of P2Y12 inhibitors for mortality and stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes: Single center study of 10 793 consecutive 'real-world' patients. *Platelets*. 2017;28(8):767-73. doi:10.1080/09537104.2017.1280601.
15. Alexopoulos D., Galati A., Xanthopoulou I., et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;17(60):193-9. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.050.
16. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P., et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083-93. doi:10.1093/eurheartj/ehu160.
17. Shahmatova O.O., Komarov A.L. Prasugrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: current state of the problem. *Aterotromboz*. 2018;1:52-66 (In Russ.). [Шахматова О.О., Комаров А.Л. Прасугрел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: современное состояние проблемы. Атеротромбоз. 2018;1:52-66].
18. Angiolillo D.J., Jakubowski J.A., Ferreiro J.L., et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1005-14. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1170.
19. Abaci A. The use of prasugrel in STEMI and NSTEMI: TRITON TIMI 38 study and subgroup analyses. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43 Suppl 2:1-6.
20. Husted S., Boersma E. Case study: Ticagrelor in PLATO and Prasugrel in TRITON-TIMI 38 and TRIL-OGY-ACS trials in patients with acute coronary syndromes. *Am J Ther*. 2016;23:1876-89. doi:10.1097/MJT.0000000000000237.
21. Sakurai R., Burazor I., Bonneau H.N., et al. 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;5:457-64. doi:10.1186/s40360-017-0189-7.
22. Michelson A.D., Frelinger A., Braunwald E., et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1753-63. doi:10.1093/eurheartj/ehp159.
23. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
24. Stephen D. Wiwiot, M.D., Braunwald E., et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
25. Larmore C., Efron 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.
26. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D.J.R., 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.

About the Authors:

Andrei S. Tereshchenko – MD, PhD, Researcher, Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology

Evgeny V. Merkulov – MD, PhD, Senior Researcher, Head of the 1st Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology

Anatoly N. Samko – MD, PhD, Professor, Scientific Adviser of the 1st Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Терещенко Андрей Сергеевич – к.м.н., н.с., отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии

Меркулов Евгений Владимирович – д.м.н., с.н.с. зав. первым отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н. профессор, руководитель первого отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии