

УДК 616.127-005.8:616.151.5+615.22

DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-108-116

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ P2Y12 РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИЕЙ ВЕДЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Кошукова Г. Н., Доля Е. М., Гаффарова А. С., Гаффаров Н. С.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russian Federation, Republic of Crimea, 295006, Simferopol, 5/7, Lenin Avenue

Для корреспонденции: Доля Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: dolyalena@yandex.ru

For correspondence: Elena M. Dolya, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine №.2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: dolyalena@yandex.ru

Information about author:

Dolya E. M., <https://orcid.org/0000-0002-0766-3144>

Koshukova G. N., <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>

Gaffarova A. S., <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

Gaffarov N. S., <https://orcid.org/0000-0002-0665-6874>

РЕЗЮМЕ

Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая применение ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов, входит в стандарты лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пероральными ингибиторами P2Y12 рецепторов, применяемыми в качестве компонента ДАТТ, являются клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Целью настоящего обзора является определение наиболее эффективного и безопасного ингибитора P2Y12 рецепторов для лечения ОКС у пациентов с инвазивной стратегией лечения.

В исследовании TRITON проводилось сравнение эффективности и безопасности клопидогрела и прасугрела, в результате чего была доказана достоверно более высокая эффективность относительно снижения риска достижения первичной конечной точки (включающая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт), но одновременно в группе больных прасугрела была зафиксирована достоверно более высокая частота больших кровотечений.

Сравнение эффективности и безопасности клопидогрела и тикагрелора проводилось в исследовании PLATO, где была доказана эффективность тикагрелора в снижении смерти от сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда, при этом безопасность препаратов в сравниваемых группах оказалось сопоставимой.

В последнем исследовании ISAR-REACT 5 доказана более высокая эффективность прасугрела по сравнению с тикагрелором в снижении риска достижения комбинированной первичной конечной точки при сопоставимой безопасности в отношении риска развития больших кровотечений.

Исходя из представленных данных, наиболее эффективным препаратом среди ингибиторов P2Y12 рецепторов в качестве компонента ДАТТ для пациентов с ОКС с инвазивной стратегией лечения является прасугрел, а наиболее безопасным - клопидогрел, применение которого может быть рассмотрено у пожилых пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

EFFECTIVENESS AND SAFETY COMPARISON OF P2Y12 RECEPTOR INHIBITORS IN PATIENTS WITH INVASIVE STRATEGY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME

Koshukova G.N., Dolya E.M., Gaffarova A.S., Gaffarov N.S.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Dual antiplatelet therapy (DAPT) using of acetylsalicylic acid and antagonists of platelet's P2Y12 receptors is included in standards for treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). Clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor are the P2Y12 receptor inhibitors used as a component of DAPT. The aim of this review is to determine the most effective and the safest P2Y12 receptor inhibitor for treating patients with an invasive treatment strategy of ACS.

The TRITON study compared clopidogrel and prasugrel efficacy and safety had demonstrated a significantly higher efficiency in reducing the risk of reaching the primary endpoint (including cardiovascular death, myocardial infarction and stroke) for prasugrel, but at the same time, the prasugrel group was reliably recorded higher rate of major bleeding.

Comparison of the efficacy and safety of clopidogrel and ticagrelor was carried out in the PLATO study, where ticagrelor was shown to be more effective in reducing cardiovascular deaths and myocardial infarction, while the safety of the drugs was comparable.

A subsequent ISAR-REACT 5 study proved higher efficacy of prasugrel compared to ticagrelor in reducing the risk of reaching a primary endpoint with comparable safety to the major bleeding risk.

Baseline data represents that the most effective drug among P2Y₁₂ receptor inhibitors as a component of DAPT for patients with an invasive treatment strategy is prasugrel, and the safest is clopidogrel, which can be considered in elderly patients.

Key words: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Стандартом лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которые подверглись чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), является двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) и оральных антагонистов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [1; 2]. Проведение ДАТТ направлено на снижение риска сердечно-сосудистых событий, повторного тромбообразования, включая тромбозы стента, и глобально – на увеличение продолжительности жизни и уменьшения смертности пациентов с ОКС [3; 4; 5].

Первым пероральным антагонистом P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов является клопидогрел. По химической структуре клопидогрел относится к представителю тиенопиреидинов второго поколения. Клопидогрел – это неактивное пролекарство, и биоактивация его происходит с участием ферментных систем цитохрома P450 в печени [6; 7]. До 85% клопидогрела метаболизируется в неактивное вещество SR26334, и только 15% вещества подвергаются дальнейшей двухступенчатой биоактивации: на первом этапе образуется 2-оксо-клопидогрель, и только на втором этапе активный метаболит R-130964 [8].

В связи с эффективностью и относительной безопасностью клопидогрел длительное время применялся в качестве компонента ДАТТ. Несмотря на проведение ДАТТ частота тромбирования стента, рецидивы и повторные эпизоды инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, перенесших ЧКВ, оставалась высокой. Резистентность к лечению клопидогрелом может быть обусловлена клинико-демографическими или генетическими причинами, которые в свою очередь влияют в 18% случаев на фармакокинетику и в 65% - фармакодинамику препарата, снижая тем самым образование активного метаболита. К клинико-демографическим факторам резистентности относятся пол, возраст, нарушение режима и диеты, прием алкоголя, курение, пол, гематокрит, количество тромбоцитов, а также прием других препаратов, метаболизирующихся ферментной системой P450, к которым относятся такие широко применяемые группы лекарственных средства как ингибиторы протонной помпы и статины [9; 10].

Ключевое значение на всех этапах образования активного метаболита играет изофермент CYP2C19 (меньшая роль принадлежит CYP2B6, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C9). На сегод-

няшний день известно, что ген CYP2C19 имеет 34 аллельных вариантов, и его экспрессия ассоциирована с активацией продукции одноименного фермента, который участвует в метаболических превращениях клопидогрела. Однонуклеотидные полиморфизмы CYP2C19*2 и CYP2C19*17 являются самыми распространенными и наиболее изученными. Наличие CYP2C19*2 обуславливает продукцию изофермента с низкой ферментативной активностью, частота его выявления варьирует до 30% среди представителей европеоидной, 40% негроидной и 55% монголоидной расы. Соответственно, экспрессия CYP2C19*2 приводит к снижению антиагрегантной активности клопидогрела. В метаанализе Mega JL, et al. было показано значительное повышение риска конечных точек, таких как сердечно-сосудистая смертность, инфаркт и инсульт, у пациентов, перенесших ЧКВ у носителей одной (ОШ=1,55; 95% ДИ: 1,11-2,27; p=0,01) или двух аллелей CYP2C19 (ОШ=1,76; 95% ДИ: 1,24-2,50; p=0,002) по сравнению с носителями. Помимо этого, у данной группы пациентов, было зарегистрировано достоверное повышение риска тромбирования стента среди носителей одной (ОШ=2,67; 95% ДИ: 1,69-4,22; p<0,0001) или двух (ОШ=3,97; 95% ДИ: 1,75-9,02; p=0,001) аллелей со сниженной функциональной активностью. В свою очередь усиление активности гена CYP2C19*17 ассоциировано с увеличением ферментной активности системы цитохрома P450 и повышением антиагрегантного эффекта клопидогрела. При этом в некоторых исследованиях было продемонстрировано повышение риска развития кровотечений и снижение ишемических явлений. Однако независимое влияние гена CYP2C19*17 на метаболизм клопидогрела в исследованиях не было доказано, и повышение антиагрегантной активности клопидогрела, вероятно, было ассоциировано со снижением экспрессии CYP2C19*2 [11; 12; 13].

Несмотря на то, что последние 10 лет клопидогрел является наиболее часто используемым антагонистом P2Y₁₂ рецепторов, сохранение высокого риска тромбообразования на фоне приема препарата обусловило необходимость разработки и внедрения в широкую клиническую практику новой генерации пероральных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, таких как прасугрел и тикагрелор. По сравнению с клопидогрелом эти препараты имеют более быстрое начало действия и обладают более мощным антиагрегантным эффектом. По по-

следним рекомендациям Американской коллегии кардиологии/Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества применение новых ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелора и прасугрела) предпочтительнее клопидогрела для пациентов, перенесших ЧКВ, при отсутствии противопоказаний.

Прасугрел – представитель третьего поколения тиенопиридинов, пероральный необратимый ингибитор рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов. Как и клопидогрел, прасугрел является пролекарством. Препарат быстро всасывается, в кишечнике эстеразы гидролизуют прасугрел до неактивного метаболита тиолактона R-95913. Благодаря действию эстераз дальнейшая трансформация 2-оксипрасугрела происходит в один этап с участием CYP3A4/CYP2B6 и в меньшей степени CYP2C9 и CYP2C19 с образованием активного метаболита R-138727 без предшествующей реакции окисления, катализируемой системой изоферментов цитохрома P450. Особенности метаболизма прасугрела определяют и лучшие фармакодинамические характеристики. Нагрузочная доза препарата в 5-10 раз ниже, чем у клопидогрела и составляет 60 мг, а поддерживающая – меньше в 7,5 раз и равна 10 мг/сут. Начало эффекта клопидогрела в нагрузочной дозе 300-600 мг наступает через 2-6 ч, в то время как антиагрегантный эффект прасугрела в сопоставимой дозе 60 мг отмечается уже через 0,5 ч от приема [14]. Немаловажно, что при приеме прасугрела реже встречается вариабельность эффективности препарата среди пациентов, что может быть ассоциировано с меньшей зависимостью прасугрела от активности изоферментов цитохрома P450, а именно, от экспрессии полиморфных аллелей CYP2C19, транскрибирующие ферменты со сниженной активностью, и лекарственными взаимодействиями.

Тикагрелор – нетиенопиридиновый пероральный ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов прямого обратимого действия. Препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, затем метаболизируется в печени с участием ферментной системы цитохрома P450 (в частности, CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP3A), в результате чего образуется активный метаболит. Период полувыведения тикагрелора равен 12 ч и назначают его 2 раза в день. По сравнению с клопидогрелом, тикагрелор обеспечивает более стойкое и значимое ингибирование P2Y₁₂ рецепторов, а начало терапевтического действия препарата наступает более быстро, что ассоциировано с особенностями метаболизма тикагрелора. Нагрузочной дозой тикагрелора является доза 180 мг, а поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки [15; 16]. Отличительной особенностью данного препарата является относительно более быстрое восстановление функции тромбоцитов в связи с обратимым ингибированием P2Y₁₂

рецепторов тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом и прасугрелом, которые относятся к необратимым ингибиторам P2Y₁₂ рецепторов. Данная характеристика является важной в отношении возможности применения данного препарата для пациентов с высоким риском кровотечений [16].

Сравнение эффективности прасугрела с клопидогрелом

Сравнение эффективности и безопасности прасугрела с клопидогрелом проводили в двойном слепом рандомизированном исследовании TRITON. В исследование были включены 13608 пациентов, из них 10074 с ИМбпСТ и 3534 с ИМспСТ. Перед проведением ЧКВ пациенты были рандомизированы на группы с нагрузочной дозой клопидогрела 300 мг и прасугрела 60 мг. Критериями включения для пациентов с ИМбпСТ являлись сохранение стенокардитических симптомов 10 мин и более с условием их возникновения не позднее 72 ч до рандомизации согласно шкале TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) ≥ 3 баллов; отклонение ST ≥ 1 мм; повышение концентрации маркеров миокардиального повреждения. Пациенты с ИМспСТ включались в исследования в случае проведения им первичного ЧКВ (до 12 ч от появления симптомов) или вторичного ЧКВ (с интервалом 12 ч-14 суток от манифестации симптомов) [17; 18].

Первичной конечной точкой исследования эффективности прасугрела в сравнении с клопидогрелом была комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт.

У пациентов с ИМбпСТ и ИС, которые подвергались ЧКВ, прасугрел в нагрузочной дозе 60 мг и поддерживающей 10 мг достоверно уменьшал частоту первичной комбинированной конечной точки по сравнению с клопидогрелом в эквивалентных дозах 300 мг и 75 мг соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,73-0,93; $p=0,002$). Более высокая эффективность прасугрела в отношении снижения частоты достижения первичной конечной точки была продемонстрирована и для пациентов с ИМспСТ (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,65-0,97; $p=0,02$). Достоверное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки в группе пациентов прасугрела по сравнению с больными, получавшими клопидогрел, отразилось в виде достоверного снижения относительного риска на 19% в общей популяции пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ [19]. Главным образом, снижение частоты первичной комбинированной конечной точки было ассоциировано с уменьшением частоты нефатального ИМ в течение 15 месяцев в случае применения прасугрела в качестве компонента ДАТТ по сравнению с клопидогрелом (7,4% против 9,7%; ОР 0,76; 95% ДИ 0,67-0,85; $p<0,001$). В частоте развития инсульта (1,0% против 1,0% соответственно; $p=0,93$) и сер-

дечно-сосудистой смерти, которой не предшествовал ИМ (2,1% против 2,4%, $p=0,31$) статистически значимых различий в сопоставляемых группах пациентов выявлено не было. Кроме этого, частота ИМ с развитием летального исхода, ассоциированного с сердечно-сосудистыми причинами, такими как аритмия, хроническая сердечная недостаточность, шок и внезапная смерть, была достоверно ниже в группе пациентов, принимавших прасугрел по сравнению с группой клопидогрела в течение 15 месяцев лечения (0,4% против 0,7%; ОР 0,58; ДИ: 0,36-0,93; $p=0,02$) [20].

Поскольку после ОКС риск сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом (СД) выше, что связано с повышенной агрегационной реактивностью тромбоцитов у данной категории пациентов, в рамках исследования TRITON был проведен специальный анализ эффективности прасугрела у больных с СД. У пациентов с СД после 15 месяцев лечения было зафиксировано достоверное снижение риска достижения первичной комбинированной точки на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,58-0,85; $p<0,001$) преимущественно за счет снижения относительного риска ИМ, как и в случае общей популяции пациентов. В то время как для пациентов с ОКС без СД снижение риска достижения первичной комбинированной точки было менее значимым и составило 14% (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,76-0,98; $p=0,02$). Таким образом, более высокая эффективность прасугрела у пациентов с СД указывает на тенденцию к более выраженным преимуществам этого ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов для данной когорты пациентов [20; 21].

При оценке безопасности прасугрела по сравнению с клопидогрелом в исследовании TRITON было продемонстрировано достоверное увеличение риска конечных точек. В частности риск больших кровотечений, не связанных с проведением АКШ, таких как внутримозговые кровоизлияния или клинически значимое кровотечение, приведшее к снижению уровня гемоглобина ≥ 5 г/дл, в группе пациентов прасугрела достоверно выше, по сравнению с больными, принимавшими клопидогрел (2,4% против 1,8%; ОР 1,32; 95% ДИ: 1,03-1,68; $p=0,03$). Неутешительным является и тот факт, что при приеме прасугрела было зафиксировано достоверное повышение риска жизнеугрожающих кровотечений (1,4% против 0,9%; ОР 1,52; 95% ДИ: 1,08-2,13; $p=0,01$) и не связанных с АКШ больших и малых кровотечений со снижением концентрации гемоглобина от 3 до 5 г/дл. Наиболее частыми жизнеугрожающими кровотечениями были желудочно-кишечные, внутримозговые, забрюшинные и кровотечения в местах пункций.

Немаловажно, что в течение исследования было зарегистрировано 6 случаев внутримозговых кровотечений на фоне приема прасугрела против

0 в группе больных клопидогрела (2,3% против 0%, $p=0,02$), что является причиной тенденции к более частым большим, не связанным с АКШ, кровотечениям при приеме прасугрела по сравнению с клопидогрелом (29% против 5,0%; ОР 2,46; 95% ДИ: 0,94-6,42; $p=0,06$). На основании полученных данных о небезопасности применения прасугрела относительно развития геморрагических осложнений, его применение противопоказано для пациентов с ТИА или инсультом в анамнезе [21; 22].

Для пожилых больных с возрастом ≥ 75 лет при приеме прасугрела в качестве компонента ДАТТ частота больших и малых кровотечений была выше в 2,37 раз (9,0% против 3,8% для пациентов в возрасте <75 лет), а фатальных кровотечений – в 5 раз (1,0% против 0,2%). На фоне приема клопидогрела частота больших и малых (6,9% и 2,9% соответственно) и фатальных (по 0,1%) кровотечений в сопоставляемых группах была ниже [23].

Частота кровотечений, связанных с АКШ, так же была достоверно выше в группе прасугрела по сравнению с группой клопидогрела (13,4% против 3,2%, $p<0,001$). Кроме этого, в течение 7 дней от последнего приема препарата в группе прасугрела сохранялся более высокий риск геморрагических осложнений: в первые 3 дня – выше в 5,34 раз (26,7% против 5,0%), с 4 по 7 сутки – в 3,42 раз (11,3% против 3,3%). Частота тяжелых нежелательных реакций на фоне приема прасугрела была сопоставима с таковой у клопидогрела (22,5% и 22,8%; $p=0,52$), что потребовало отмены у 4,7% и 5,0% пациентов соответственно ($p=0,37$). Применение клопидогрела было ассоциировано с более высокой частотой развития нейтропении ($<0,1\%$ ($n=2$) пациентов против 0,2% ($n=10$), $p=0,02$), а прасугрела – новообразований толстой кишки (13 (0,2%) против 4 (0,1%), $p=0,03$), тромбоцитопения встречалась с сопоставимой частотой в обеих исследуемых группах (17 (0,3%) против 18 (0,3%), $p=0,86$) [20; 22].

Сравнение эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогрела

Крупномасштабным исследованием, в котором сравнивали эффективность и безопасность тикагрелора в сравнении с клопидогрелом является рандомизированное двойное слепое клиническое исследование PLATO. В исследование были включены 18624 пациента (9291 рандомизированы в группу тикагрелора и 9333 в группу клопидогрела) с ОКС с пСТ, которым было запланировано проведение ЧКВ, и пациент с ОКС бпСТ, госпитализированные в первые 24 ч от манифестации симптомов. Нагрузочная доза для клопидогрела составила 300 мг, а поддерживающая – 75 мг/сут. Для тикагрелора нагрузочные и поддерживающие дозы так же были стандартными – 180 мг и 90 мг 2 раза в сутки соответственно. После рандомизации продолжитель-

ность приема препаратов должна была составлять 12 месяцев [24].

Первичной конечной точкой была стандартная комбинированная точка, применяемая в исследованиях эффективности антиагрегантных препаратов, и включала сердечно-сосудистую смертность, ИМ и инсульт. Безопасность препаратов оценивали по частоте крупных кровотечений (жизнеугрожающие, фатальные, внутричерепные, вызвавшие гиповолемический шок или тяжелую гипотонию, со снижением гемоглобина на 50 г/л или более).

Частота достижения первичной комбинированной точки в группе пациентов, принимавших тикагрелор была достоверно ниже по сравнению с клопидогрелом – 9,8% против 11,7% соответственно (ОР 0,84, 95% ДИ: 0,77–0,92; $p < 0,001$). Следовательно, прием тикагрелора был ассоциирован со снижением абсолютного риска достижения первичной конечной точки на 1,9% и относительного риска – на 16%. При инвазивной стратегии лечения ОКС частота достижения первичной конечной точки в группе тикагрелора была достоверно реже по сравнению с клопидогрелом (8,9% против 10,6%; $p = 0,003$). Тромбоз стента у пациентов, которым было проведено стентирование коронарных артерий, встречалось достоверно реже в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом 1,3% против 1,9 ($p = 0,009$) [25; 26].

Важно, что применение тикагрелора было ассоциировано с более низкой частотой развития ИМ (5,3% против 6,6%; ОР 0,80, 95% ДИ: 0,69–0,92; $p = 0,002$), сердечно-сосудистой смерти (3,4% против 4,3%; ОР 0,82, 95% ДИ: 0,68–0,98; $p = 0,025$), а по частоте развития инсультов достоверных различий в сопоставляемых группах выявлено не было (1,5% против 1,3%; ОР 1,17, 95% ДИ: 0,91–1,52; $p = 0,22$) [27].

Относительно частоты развития крупных кровотечений статистических различий в группах тикагрелора и клопидогрела выявлено не было (11,6% против 11,2% соответственно, $p = 0,43$), по частоте фатальных и жизнеугрожающих кровотечений сопоставимые группы были также сопоставимы (7,9% против 7,7%; $p = 0,57$). Однако при этом достоверно отмечалась более высокая частота больших кровотечений, не ассоциированных с коронарным шунтированием (4,5% против 3,8%; $p = 0,03$), а также фатальных внутричерепных кровотечений (0,1% против 0,01%; $p = 0,02$). В пользу клопидогрела в исследовании была зафиксирована достоверно меньшая частота других фатальных кровотечений (0,1% против 0,3%, $p = 0,04$) [26; 27; 28].

Среди других побочных эффектов у пациентов группы тикагрелора чаще развивалась одышка (13,8% против 7,8%, ОР 1,84; 95% ДИ 1,68–2,02; $p < 0,001$), что привело к отмене препарата в группе тикагрелора достоверно с более высокой частотой (и 0,9% против 0,1%, ОР 6,12, 95% ДИ 3,41–11,01;

$p < 0,001$). На фоне приема тикагрелора при суточном холтеровском мониторинге ЭКГ отмечалась более высокая частота периодов асистолии с длительностью 3 с и более (5,8 % против 3,6%, $p = 0,01$), но через 30 дней исследования различия оказались статистически не значимыми (2,1% против 1,7%; $p = 0,52$). Относительно лабораторных показателей прием тикагрелора был ассоциирован с достоверно более высоким уровнем мочевого азота и креатинина, однако через 30 дней исследования результаты лабораторных показателей были сопоставимы в сравниваемых группах [25; 29].

Сравнение эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора

В мета-анализе Hussam Watti et al. проводилось сравнение эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора у пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, с использованием данных рандомизированных и нерандомизированных исследований. В мета-анализ было включено 21360 пациентов (15666 группы прасугрела и 5694 группы тикагрелора). Продолжительность наблюдений в исследованиях варьировала от 7 дней до 1 года, в данный мета-анализ для исключения гетерогенности результатов были задействованы наблюдения длительностью 30 дней [30].

Применение прасугрела было ассоциировано с более низким риском развития ИМ (0,8% против 1,9%; ОР 0,54; 95% ДИ: 0,29–0,99, $p = 0,05$) в течение 30 дней лечения. В частоте смертности (2,1% против 2,4%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,64–1,09, $p = 0,19$), повторной реваскуляризации (1,6% против 2,1%; ОР 0,82; 95% ДИ 0,61–1,10, $p = 0,19$) и инсультов (0,2% против 0,3%; 0,68 (0,25–1,83), $p = 0,44$) статистических различий выявлено не было. Кроме этого, прослеживалась тенденция к более низкой частоте тромбозов стентов в группе прасугрела по сравнению с тикагрелором (0,3% против 0,6%; 0,55 (0,28–1,07); $p = 0,08$). Риск кровотечений по Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ≥ 2 достоверно был ниже в группе прасугрела по сравнению с тикагрелором (2,5% против 3,8%; ОР 0,75 (95% ДИ: 0,59–0,95); $p = 0,02$) [31; 32].

Исследование ISAR-REACT 5 является первым прямым многоцентровым рандомизированным открытым сравнительным исследованием тикагрелора и прасугрела у пациентов с ОКС, направляемых на реваскуляризацию. Первичной конечной точкой была комбинированная точка, которая включала смерть, ИМ и инсульт через 1 год после рандомизации. Вторичными точками были конечная точка безопасности, а именно частота кровотечений через 1 год (тип 3, 4, 5 по шкале BARC), частота отдельных компонентов первичной точки и случаи зафиксированного или вероятного тромбоза стента. В исследование были включены 4018 пациентов (из них 2012 человек в группе тикагрелора и 2006 в группе прасу-

грела). Распределение пациентов по субтипам ОКС было следующим: 41,1% - ИМспST, 46,2% - ИМбпST и 12,7% - нестабильная стенокардия [32; 33].

Частота достижения первичной комбинированной конечной точки была достоверно выше в группе тикагрелора: 184 (9,1%) в группе тикагрелора и 137 (6,9%) в группе прасугрела (ОР 1,36; 95% ДИ:1,09-1,70; $p=0,006$). Летальные исходы от сердечно-сосудистых событий, ИМ и инсультов в группе тикагрелора отмечались чаще: 8,1% ($n=161$) и 6,3% ($n=124$) в группе прасугрела (ОР 1,32; 95% ДИ:1,04-1,66). Частота смерти от других причин в группе тикагрелора и прасугрела составили 4,5% и 3,7% соответственно (ОР 1,23; 95% ДИ:0,91-1,68), инфаркта миокарда – 4,8% против 3,0% соответственно (ОР 1,63; 95% ДИ:1,18-2,25). Тромбозы стента также чаще встречались у пациентов группы тикагрелора (1,3% против 1,0%; ОР 1,3; 95% ДИ: 0,72-2,33) [34].

Большие кровотечения (тип 3-5 по BARC) были выявлены у 5,4% пациентов группы тикагрелора и у 4,8% группы прасугрела (ОР 1,12; 95% ДИ: 0,83-1,51; $p=0,46$). Кровотечения 1 и 2 типа по BARC были зафиксированы у 13,8% пациентов из группы тикагрелора и у 15,1% группы прасугрела (ОР 0,9; 95% ДИ: 0,76-1,06) [35].

ВЫВОДЫ

1. Препараты новой генерации ингибиторов P2Y12 рецепторов, прасугрел и тикагрелор, обладают более высокой эффективностью в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда. Кроме этого, данные препараты по сравнению с клопидогрелом более значительно уменьшают риск тромбоза стента.
2. Благодаря более выраженному антиагрегантному эффекту прасугрел является предпочтительным препаратом для пациентов с СД. У пожилых пациентов прасугрел увеличивает риск кровотечений и, следовательно, смертности, что требует особенной осторожности применения данного препарата у этой категории больных. Следует отметить, что на фоне приема прасугрела отмечалась достоверно более высокая частота больших кровотечений, что ограничивает его применение среди пациентов с высоким геморрагическим риском. Прасугрел противопоказан при наличии ТИА и инсульта в анамнезе.
3. Согласно данным исследования PLATO тикагрелор по сравнению с клопидогрелом продемонстрировал более высокую эффективность при сопоставимой безопасности препарата относительно геморрагического риска.

4. При прямом сравнении тикагрелора и прасугрела в недавнем исследовании ISAR-REACT 5, представленным впервые на Европейском кардиологическом конгрессе в 2019 г., прасугрел оказался более эффективным в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, ИМ и тромбоза стента, при этом безопасность сравниваемых препаратов относительно риска развития больших кровотечений была сопоставимой.
5. На основании представленных многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность ингибиторов P2Y12 у пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, в случае инвазивной стратегии ведения больных с ОКС предпочтительно применение прасугрела как компонента ДАТТ, а для пациентов старше 75 лет – клопидогрела.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:574-651.
2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
3. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1809-1840.
4. Niitsu Y., Sugitachi A., Ogawa T. Repeat oral dosing of Prasugrel, a novel P2Y12 receptor inhibitor, results in cumulative and potent antiplatelet and antithrombotic activity in several animal species. *Eur J Pharmacol*. 2008;579(1-3):276-282. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.10.005
5. Michelson A.D. P2Y12 antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):33-38.
6. Sadanandan S., Singh I.M. Clopidogrel: the data, the experience, and the controversies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:361-374. doi:10.2165/11636340-000000000-00000
7. Steinhubl S., Berger P., Brennan D. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg

- clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:939-943.
8. Steinhubl S., Berger P., Mann III J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2419.
 9. Qureshi Z., Hobson A.R. Clopidogrel "resistance": where are we now? *Cardiovasc Ther*. 2013;31(1):3-11. doi:10.1111/j.1755-5922.2011.00296.x.
 10. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
 11. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:92-99.
 12. Geisler T., Langer H., Wydymus M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after stent coronary implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420-2425.
 13. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2015;10(126):92-98. doi:10.15829/1560-4071-2015-10-92-98.
 14. Лагута П.С., Панченко Е.П. Место прасугрела среди других ингибиторов 32Н12-рецепторов тромбоцитов. *Атеротромбоз*. 2017;(2):43-52. doi:10.21518/2307-1109-2017-2-43-52.
 15. Rehmel J.L., Eckstein J.A., Farid N.A. Interactions of two major metabolites of Prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*. 2006;24:600-607.
 16. Лагута П.С., Карпов Ю.А. Тикагрелор при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме: новые возможности применения. *Новости кардиологии*, 2018;2:16-24.
 17. Jernberg T., Payne S.D., Winters K.J. 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):1166-1173.
 18. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.
 19. Wiviotti S.D., Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-731.
 20. Wiviotti S.D., Braunwald E. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1353-1363.
 21. Gurbel P.A., Tantry U.S. Prasugrel, a third generation thienopyridine and potent platelet inhibitor. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(3):324-336.
 22. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2028-2033.
 23. Wiviott S.D., Antman E., Winters K. 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;111:3366-3373.
 24. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-1057.
 25. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-293. doi:10.1016/S0140-6736(09)62191-7.
 26. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2028-2033.
 27. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:3527.
 28. Farid N.A., Smith R.L., Gillespie T.A. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(7):1096-1104.
 29. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. 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(31):2083-2093. doi:10.1093/eurheartj/ehu16.
 30. Эрлих А.Д. Результаты клинического исследования PLATO и место тикагрелора в лечении острого коронарного синдрома. *Кардиосоматика*. 2015;6(1):53-59.

31. Watti H., Khagendra D., Henock G.Z. Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:66-72.

32. Murphy S.A., Antman E.M., Wiviott S.D. 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.

33. Schüpke S., Neumann F.-J., Menichelli M. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.

34. Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storey R.F., Wojdyla D., Wallentin L. PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283-93.

35. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J., Sibbing D., So D.Y.F., Trenk D., Alexopoulos D., Gurbel P.A., Hochholzer W., De Luca L., Bonello L., Aradi D., Cuisset T., Tantry U.S., Wang T.Y., Valgimigli M., Waksman R., Mehran R., Montalescot G., Franchi F., Price M.J. International Expert Consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955-1975.

REFERENCES

1. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:574-651.

2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.

3. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1809-1840.

4. Niitsu Y., Sugitachi A., Ogawa T. Repeat oral dosing of Prasugrel, a novel P2Y₁₂ receptor inhibitor, results in cumulative and potent antiplatelet and

antithrombotic activity in several animal species. *Eur J Pharmacol*. 2008;579(1-3):276-282. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.10.005

5. Michelson A.D. P2Y₁₂ antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):33-38.

6. Sadanandan S., Singh I.M. Clopidogrel: the data, the experience, and the controversies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:361-374. doi:10.2165/11636340-000000000-00000.

7. Steinhubl S., Berger P., Brennan D. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:939-943.

8. Steinhubl S., Berger P., Mann III J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2419.

9. Qureshi Z., Hobson A.R. Clopidogrel "resistance": where are we now? *Cardiovasc Ther*. 2013; 31(1):3-11. doi:10.1111/j.1755-5922.2011.00296.x.

10. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.

11. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:92-99.

12. Geisler T., Langer H., Wydymus M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after stent coronary implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420-2425.

13. Mirzayev K.B., Sychev D.A., Andreyev D.A. Genetic basis of clopidogrel resistance: current status of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;10(126):92-98. doi:10.15829/1560-4071-2015-10-92-98.

14. Laguta P.S., Panchenko E.P. The place of prasugrel among other inhibitors of platelet P2Y₁₂ receptors. *Atherothrombosis*. 2017;(2):43-52. doi:10.21518/2307-1109-2017-2-43-52.

15. Rehm J.L., Eckstein J.A., Farid N.A. Interactions of two major metabolites of Prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*. 2006;24:600-607.

16. Jernberg T., Payne S.D., Winters K.J. 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):1166-1173.

17. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute

coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015.

18. Wiviotti S.D., Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:723-731.

19. Wiviotti S.D., Braunwald E. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet.* 2008;371:1353-1363.

20. Gurbel P.A., Tantry U.S. Prasugrel, a third generation thienopyridine and potent platelet inhibitor. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9(3):324-336.

21. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):2028-2033.

22. Wiviott S.D., Antman E., Winters K. 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;111:3366-3373.

23. Laguta P.S., Karpov Y.A. Ticagrelor in acute coronary syndrome with ST segment elevation on an electrocardiogram: new possibilities for use. *Cardiology News.* 2018; 2:16-24.

24. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine.* 2009;361(11):1045-1057.

25. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-293. doi:10.1016/S0140-6736(09)62191-7.

26. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):2028-2033.

27. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* 2011;342:3527.

28. Farid N.A., Smith R.L., Gillespie T.A. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(7):1096-1104.

29. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. 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(31):2083-2093. doi:10.1093/eurheartj/ehu16.

30. Erlich A.D. The results of a clinical study of PLATO and the place of ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome. *Cardiosomatics.* 2015;6(1):53-59.

31. Watti H., Khagendra D., Henock G.Z. Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *International Journal of Cardiology.* 2017;249:66-72.

32. Murphy S.A., Antman E.M., Wiviott S.D. 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.

33. Schüpke S., Neumann F.-J., Menichelli M. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381:1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.

34. Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storey R.F., Wojdyla D., Wallentin L. PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375(9711):283-93.

35. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J., Sibbing D., So D.Y.F., Trenk D., Alexopoulos D., Gurbel P.A., Hochholzer W., De Luca L., Bonello L., Aradi D., Cuisset T., Tantry U.S., Wang T.Y., Valgimigli M., Waksman R., Mehran R., Montalescot G., Franchi F., Price M.J. International Expert Consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation.* 2017;136(20):1955-1975.

