

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Магнікор - РП МОЗ України № UA/11211/01/01 та № UA/11211/01/02 з 09.04.2020.

Атерокард - РП МОЗ України № UA/3926/01/01 з 14.11.2019.

* Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 2002.

• Клопідогрел 75 мг
№30, №70



**Сучасний підхід до
антитромбічної
терапії**

**Знижує ризик
тромбозу!***



• Ацетилсаліцилова кислота 75 мг
№30, №100



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Новий метааналіз підтвердив переваги клопідогрелю над АСК при вторинній профілактиці в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Антиагрегантна терапія – важлива складова лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) для запобігання серцево-судинним подіям, як-от інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність і серцево-судинна смерть. Протягом десятиліть антитромботичним препаратом першої лінії залишається ацетилсаліцилова кислота (АСК). Інгібітор рецепторів P2Y₁₂ клопідогрель використовується як альтернатива в хворих, котрі не переносять АСК, а також у комбінації з АСК – подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТ) для забезпечення сильнішого пригнічення агрегації тромбоцитів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом і після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [1].

Попередній метааналіз і клінічні настанови Американської колегії кардіологів підкреслюють, що раннє припинення прийому АСК та продовження монотерапії інгібітором P2Y₁₂ для деяких пацієнтів після ЧКВ може ефективно знизити ризик ішемічних подій і при цьому не збільшує ризику кровотечі [2, 3]. Нещодавно проведено новий метааналіз, у якому порівняли ефективність і безпеку монотерапії АСК та клопідогрелем у пацієнтів з ІХС [4].

Характеристика досліджень та пацієнтів

Пошук літератури англійською мовою здійснювали в базах даних PubMed, Embase та Кокранівській бібліотеці до березня 2023 р.

До уваги брали лише клінічні випробування, які мали такі характеристики:

- 1) порівняння ефектів АСК і клопідогрелю в пацієнтів з ІХС;
- 2) результати, про які повідомлялося, включали ішемічні події та кровотечі. За стратегією пошуку знайдено 1108 публікацій, з них 1082 були виключені (159 статей

виявилися дублікатами, а 923 статті не були клінічними дослідженнями). Загалом повністю вивчено 26 статей; 5 клінічних досліджень включили до метааналізу [4]. В 5 випробуваннях загалом брали участь 11 766 учасників з ІХС, у яких порівнювали переваги та ризики АСК і клопідогрелю [5-9]. За винятком популяції 1 дослідження, яку склали пацієнти зі стабільною ІХС після аортокоронарного шунтування [5], до інших випробувань залучали осіб з ІХС після ЧКВ.

Пропонуємо ознайомитися з результатами метааналізу щодо кожної з кінцевих точок, для яких були зібрані дані досліджень.

Великі несприятливі кардіальні та цереброваскулярні події

Три дослідження із внесених до метааналізу, в яких взяли участь 10 102 пацієнти, мали комбіновану кінцеву точку «великі несприятливі серцеві та цереброваскулярні події» (МАССЕ) [6-8]. МАССЕ визначали як сукупність смерті від усіх причин, ІМ, інсульту та ревазуляризації

цільової судини. Неоднорідність даних серед цих досліджень була на високому рівні (I² 72%; p=0,03), тому для подальшого аналізу використовували модель випадкових ефектів (RAM). Результат аналізу сукупності пацієнтів показав, що в групах прийому АСК і в групах клопідогрелю ризик МАССЕ виявився схожим (відношення ризиків (ВР) 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,55-1,27; p=0,41). Щоб усунути неоднорідність, проведено аналіз чутливості, який показав, що результат 1 дослідження був основним джерелом неоднорідності [7]. Після вилучення цього випробування неоднорідність стала дуже низькою, а зведені результати свідчать про те, що клопідогрель може значно знизити ризик МАССЕ порівняно з використанням АСК (ВР 0,68; 95% ДІ 0,55-0,85; p=0,0007), як показано на рисунку 1. Отже, застосування клопідогрелю в пацієнтів з ІХС значно краще, ніж використання АСК, попереджало сукупність великих серцево-судинних подій.

Інфаркт міокарда

За даними сукупності 5 досліджень за участю 11 766 пацієнтів було зареєстровано 107 випадків ІМ у групах АСК і 58 випадків у групах клопідогрелю. Аналіз показав, що дані випробувань є однорідними (I² 0%; p=0,50), що свідчить про узгодженість результатів, тому об'єднаний аналіз провели на моделі фіксованих ефектів (FEM) і виявили, що клопідогрель мав значущу перевагу в профілактиці ІМ порівняно з АСК (ВР 0,66; 95% ДІ 0,48-0,92; p=0,01) (рис. 2).

Інсульт

Про випадки інсульту повідомлялося в 4 дослідженнях із залученням 11 582 пацієнтів [5-8]. Гетерогенність серед цих випробувань була високою (I² 68%; p=0,02), тому для комбінованого аналізу використовувалася модель REM. Між двома групами не було суттєвої різниці, але 1 дослідження продемонструвало очевидну неоднорідність [7]. Наступний аналіз чутливості підтвердив, що це випробування було основним джерелом неоднорідності. Після вилучення цього дослідження помітна неоднорідність була усунена (I² 8%; p=0,34), а результати зведеного аналізу показали значну різницю між групами на користь застосування клопідогрелю для профілактики інсультів (ВР 0,58; 95% ДІ 0,40-0,84; p=0,003) (рис. 3).

Кінцева точка безпеки: великі кровотечі

Великими кровотечами вважаються кровотечі типів 3-5 за класифікацією Академічного консорціуму дослідження кровотеч (Bleeding Academic Research Consortium, BARC), що включають, зокрема, внутрішньочерепні, післяопераційні та фатальні кровотечі. За результатами 3 досліджень за участю 10 102 пацієнтів повідомлено про ці події; усього зареєстровано 152 випадки [6-8]. Неоднорідність серед цих досліджень була

на високому рівні (I² 68%; p=0,05), тому використовувався аналіз на моделі REM. Результати не показали істотної різниці між групою АСК і групою клопідогрелю щодо частоти великих кровотеч. Однак додатковий аналіз виявив 1 дослідження, яке було основним джерелом неоднорідності. Після вилучення цього випробування аналіз продемонстрував чіткий результат на користь вищої безпеки клопідогрелю (ВР 0,63; 95% ДІ 0,42-0,94; p=0,02) (рис. 4), тоді як АСК збільшувала ризик великої кровотечі BARC на 60% порівняно з використанням клопідогрелю.

Обговорення результатів і внесок окремих досліджень

До метааналізу було включено 5 досліджень за участю 11 766 пацієнтів з ІХС, яким призначали монотерапію АСК або клопідогрелем для запобігання ішемічним подіям. Порівняльні аналізи між групами з урахуванням аналізів неоднорідності, чутливості та об'єднаних даних показали, що використання клопідогрелю пов'язано з нижчими ризиками великих серцево-судинних подій, а саме ІМ й інсультів порівняно із застосуванням АСК. Результати аналізу безпеки свідчать про те, що клопідогрель може знизити ризик великої кровотечі порівняно з АСК. Окрім того, при застосуванні АСК або клопідогрелю були зафіксовані зів'язані ризики смерті від будь-якої причини та судинної причини в пацієнтів з ІХС [4].

У сучасних експертних настановах рекомендований постійний прийом АСК для запобігання ішемічним подіям у пацієнтів з ІХС. Після того, як пацієнти отримують відповідний курс ПАТ, їм рекомендують припинити прийом інгібітора P2Y₁₂ і продовжити прийом АСК. Проте в 2021 р. дослідження HOST-EXAM [6] показало, що клопідогрель (порівняно з АСК) може знизити ризик ішемічної кінцевої точки, смерті від усіх причин, великої кровотечі та будь-яких шлунково-кишкових ускладнень у пацієнтів протягом тривалого періоду підтримувальної терапії після ЧКВ з імплантацією стентів із медикаментозним покриттям, а це свідчить про те, що клопідогрель був кращим за АСК для вторинної профілактики у хворих з ІХС. Значно раніше (в 1996 р.) під час проведення дослідження CAPRIE серед пацієнтів, котрі нещодавно перенесли ішемічний інсульт, ІМ чи симптоматичне захворювання периферичних артерій [10], виявлено, що тривале застосування клопідогрелю в пацієнтів із вищим ризиком ішемії є ефективнішим за АСК щодо зниження комбінованої кінцевої точки тромбозу. Bhatt і співавт. порівняли використання АСК або клопідогрелю в хворих після аортокоронарного шунтування; результати дослідження також свідчили про те, що клопідогрель здатен зменшити ризик ішемічної кінцевої точки разом зі зниженням ризику кровотечі порівняно з АСК [9].

У цьому метааналізі автори виявили, що монотерапія клопідогрелем може додатково знизити ризики МАССЕ, ІМ та інсульту в пацієнтів з ІХС порівняно з АСК, демонструючи перевагу клопідогрелю над АСК у профілактиці ішемічних подій [4]. Отже, отримані результати узгоджуються з результатами досліджень CAPRIE і HOST-EXAM. Окрім того, антиагрегантну перевагу клопідогрелю над АСК можна пояснити результатами випробування I-LOVEMONO (2021) [11], які показали, що клопідогрель здатен зумовити кращу функцію ендотелію, більше інгібування тромбоцитів і нижчу коагуляційну активність.

ВИСНОВКИ

Новий метааналіз, який об'єднав результати 5 контрольованих досліджень, показав, що клопідогрель може додатково знизити ризик великих серцево-судинних подій, ІМ, інсульту та великої кровотечі в пацієнтів з ІХС порівняно з використанням АСК. Автори рекомендують використання клопідогрелю як альтернативи АСК у пацієнтів з ІХС, які потребують тривалої антитромбоцитарної монотерапії для запобігання ішемічним подіям.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні доступний клопідогрель вітчизняного виробництва, зокрема, представлений під назвою **Атерокард** у формі таблеток по 75 мг. Дозування і показання відповідають сучасним клінічним настановам щодо вторинної профілактики атеротромбозу в пацієнтів, які перенесли ІМ, ішемічний інсульт або гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія чи ІМ без зубця Q), у т. ч. у хворих, котрим було встановлено стент у процесі проведення черезшкірної коронарної ангіопластики. Крім того, **Атерокард** у комбінації з АСК показаний пацієнтам із фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій і протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К, з метою профілактики атеротромботичних і тромбоемболічних подій. Хворим, котрі перенесли ІМ чи ГКС, слід розпочинати прийом **Атерокарду** через декілька днів. Лікування варто розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати в дозі 75 мг 1 р/добу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Ігор Петренко**

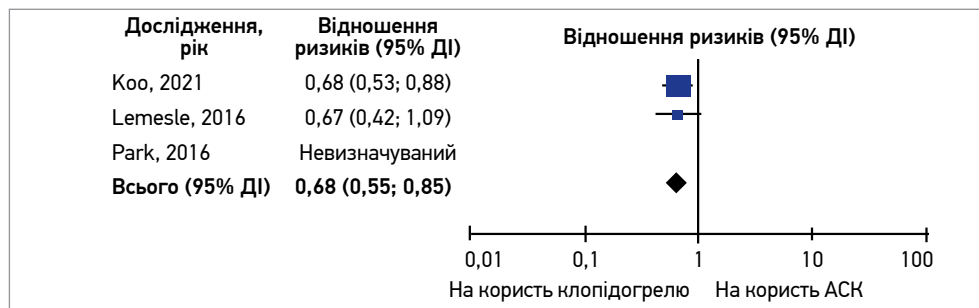


Рис. 1. Відносні ризики настання великих несприятливих кардіальних та цереброваскулярних подій у групах клопідогрелю й АСК за даними метааналізу (після проведення аналізу неоднорідності)

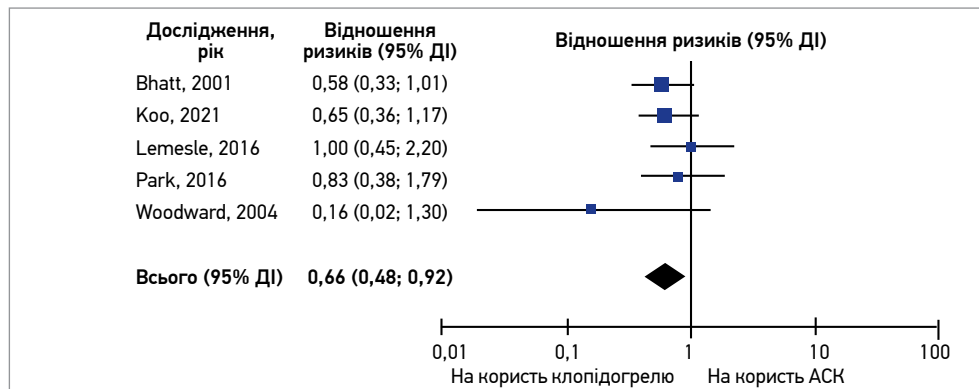


Рис. 2. Відносні ризики інфаркту міокарда в групах клопідогрелю й АСК за даними метааналізу

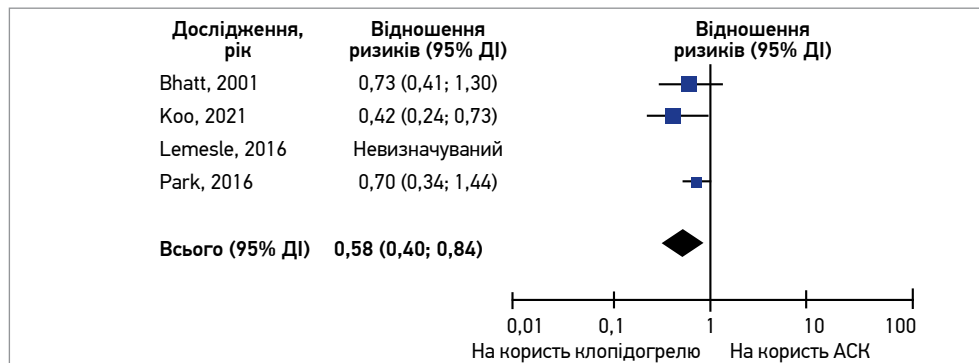


Рис. 3. Відносні ризики інсульту в групах клопідогрелю й АСК за даними метааналізу (після проведення аналізу неоднорідності)

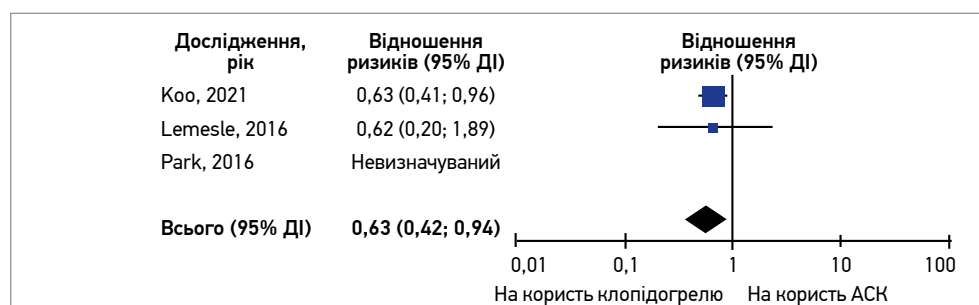


Рис. 4. Відносні ризики великих кровотеч у групах клопідогрелю й АСК за даними метааналізу (після проведення аналізу неоднорідності)