

НАДІЙНА ТУРБОТА СЬОГОДНІ Й ЗАВТРА

SANOFI

Плавікс
Клопідогрель

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/01. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018

Склад, діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрель гідросульфату у вигляді основи 75 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- хворих із гострим коронарним синдромом:

- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чотирьохкільцевої коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель приймають по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній дозовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам. **Годування груддю.** Невідомо, чи

екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавікс® годування груддю слід припинити. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** (САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція Заявник: ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/02. Наказ МОЗ України №629 від 21.03.2019.

Склад, діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрель гідросульфату у вигляді основи 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:

- які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- із гострим коронарним синдромом:

- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чотирьохкільцевої коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

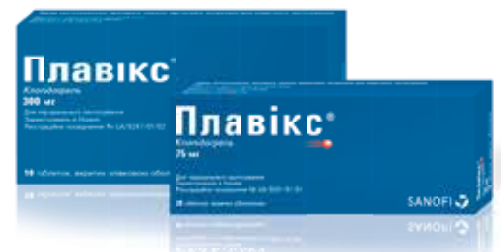
Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та хворі літнього віку. Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдромом. Лікування клопідогрелем хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують застосовувати Плавікс® в іншому дозуванні 75 мг один раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг один раз на

добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовують у одноразовій дозовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережливий захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** (САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція Заявник: ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся із повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення на семінарах, конференціях, у спеціалізованих медичних виданнях, на семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жильяńska 48-50, тел.: +380 (44) 354 20 00.
www.sanofi.ua



МАТ-UA-200025 (03.08.2020)

Погляд на інтенсивність антитромбоцитарної терапії: сучасні тенденції

На сьогодні питання антитромбоцитарної терапії (АТТ) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) залишаються вельми актуальними. Основним аспектам АТТ, зокрема ініціації, інтенсивності та тривалості, було присвячено вебінар, що відбувся 2 вересня 2021 р. за підтримки компанії «Санофі».

Подвійна АТТ: альтернативні стратегії та варіанти індивідуального підходу



Голова комітету правління Інституту кардіології Ягеллонського університету, президент Європейської асоціації серцево-судинних втручань Європейського товариства кардіологів (EAPCI ESC), професор Даріуш Дудек (м. Краків, Польща) зауважив, що історія подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) почалася із профілактики тромбозів стентів за використання клопидогрелю та знайшла розвиток

із появою потужніших препаратів. Водночас стратегія ПАТТ є складним питанням, особливо у пацієнтів групи високого ішемічного/геморагічного ризику.

Професор навів результати подвійного сліпого дослідження TWILIGHT, в якому брали участь він та його колеги (Mehran et al., 2019). Метою роботи було вивчення монотерапії тікагрелором та його комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) щодо розвитку клінічно значущої кровотечі (первинна кінцева точка) серед хворих, які мали високий ішемічний або геморагічний ризик та перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). У ході даного дослідження були отримані переконливі результати, що зменшення інтенсивності ПАТТ у пацієнтів із високим ризиком шляхом переведення через три місяці після ЧКВ на монотерапію асоціювалося з меншою кількістю клінічно значущих кровотеч, ніж при застосуванні тікагрелору з АСК, без зростання ризику смерті, ІМ або інсульту.

Своєю чергою у багатоцентровому відкритому сліпому рандомізованому клінічному випробуванні STOPDAPT-2 (n=3045) порівнювали ПАТТ терміном 1 та 12 місяців після імплантації стенту, покритого кобальт-хромовим еверолімусом (Watanabe et al., 2019). Дослідники прагнули з'ясувати: чи стратегія ПАТТ протягом 1 місяця (клопидогрель + АСК) із продовженням монотерапії клопидогрелем не поступається 12 місяцям ПАТТ зазначеними препаратами щодо частоти несприятливих серцево-судинних (СС) подій та кровотеч.

За отриманими результатами, однорічна сукупна частота комбінованої кінцевої точки, що включала СС-смерть, ІМ, ішемічний або геморагічний інсульт, тромбоз стенту та велику кровотечу, становила:

- 2,4% у групі ПАТТ терміном один місяць;
- 3,7% у групі ПАТТ тривалістю 12 місяців.

Вплив монотерапії інгібітором P2Y₁₂-рецепторів порівняно із ПАТТ на СС-події у 2993 пацієнтів при ЧКВ вивчали у рандомізованому клінічному випробуванні SMART-CHOICE (Hahn et al., 2019). Через 12 місяців серйозні побічні дії з боку серця та мозкового кровообігу було зафіксовано в 42 хворих на монотерапії та у 36 — ПАТТ (2,9 і 2,5% відповідно). Не було значних відмінностей щодо летальних випадків від усіх причин (1,4 vs 1,2%), ІМ (0,8 vs 1,2%) або інсульту (0,8 vs 0,3%) між двома групами відповідно. При цьому частота кровотеч виявилася значно нижчою у групі монотерапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів, ніж ПАТТ (2,0 vs 3,4% відповідно).

За словами пана Даріуша, інколи у клінічній практиці постає таке запитання: «Сучасні стенти рідше викликають тромбоз та є менш травмувальними, тож навіщо потрібна потужна антитромбоцитарна терапія?»

У рекомендаціях ESC щодо ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) без стійкого підйому сегмента ST зазначено, що після імплантації стенту при стратегії ПАТТ припинення застосування АСК доцільно розглянути через 3–6 місяців, враховуючи баланс між ішемічним ризиком та ймовірністю кровотеч (IIa, A) (Collet et al., 2020). Важливо, що у хворих групи надзвичайно високого ризику кровотеч ПАТТ можна використовувати лише протягом одного місяця, високого ризику — до трьох місяців, низького ризику — протягом 6–12 місяців і після цього переходити на монотерапію, яка може тривати понад 12 місяців.

Зниження сили та потужності лікування (деескалація), зокрема перехід із ПАТТ на монотерапію клопидогрелем або призначення монотерапії замість ПАТТ, потребує

постійної перевірки клінічних проявів та моніторингу лабораторних показників.

Відповідно до консенсусного документа, є принцип ескалації — призначення клопидогрелю до прасугрелу або тікагрелору та деескалації, що передбачає застосування прасугрелу до клопидогрелю або тікагрелору до клопидогрелю (Angiolillo et al., 2017). Переключення між пероральними препаратами може бути класифіковане залежно від індексної події, що визначають як:

- гостре (≥ 24 год);
- раннє (1–30 діб);
- пізнє (> 30 діб — 1 рік);
- дуже пізнє (> 1 року).

У дослідженні TRITON Тімі-38 було показано переваги прасугрелу над клопидогрелем щодо зниження ішемічних подій, при цьому сильна кровотеча, що спостерігалася при застосуванні прасугрелу, відбувалася переважно під час підтримувальної фази (Antman et al., 2008). Тож варто пам'ятати про ускладнення у вигляді кровотеч не тільки у гострому періоді, але й у більш віддалені терміни.

За даними випробування PLATO, застосування потужних препаратів протягом 30 днів пов'язане з вищим ризиком порівняно із клопидогрелем (Becker et al., 2011). Вочевидь, у ранній фазі переважають ішемічні ризики, що потребує призначення агресивної терапії, тоді як надалі слід використовувати ліки з нижчим профілем ризику, що є безпечнішими з точки зору ймовірності кровотеч.

Також не варто нехтувати соціально-економічними факторами, через які пацієнти переходять з потужнішої та, відповідно, більш дорогавартісної терапії, на доступнішу, тобто дешевшу (Zettler et al., 2017).

При деескалації ПАТТ із плином часу (протягом років) спостерігається тенденція щодо зменшення ймовірності кровотеч. У рандомізованому відкритому багатоцентровому дослідженні TROPICAL-ACS вивчали керовану деескалацію антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із ГКС, які перенесли ЧКВ (Sibbing et al., 2017). У разі застосування стратегії деескалації (1 тиждень прасугрелу, потім 1 тиждень клопидогрелю та підтримувальне лікування клопидогрелем або прасугрелем із 14-го дня після виписки з лікарні) клінічні наслідки були набагато сприятливішими, ніж у контрольній групі (стандартна терапія прасугрелем протягом 12 місяців).

Через один рік після рандомізації було відзначено числу клінічну користь щодо первинної кінцевої точки, як-от СС-смерть, ІМ, інсульт або кровотеча ≥ 2 -го ступеня відповідно до критеріїв BARC. Незважаючи на ранню деескалацію, у пацієнтів не спостерігалось зростання сукупного ризику СС-смерті, ІМ або інсульту порівняно з контрольною групою (32 та 42 хворих відповідно). На тлі деескалації було 64 випадки кровотечі BARC ≥ 2 vs 79 у контрольній групі. Керована деескалація антитромбоцитарної терапії не поступалася стандартному лікуванню прасугрелем через один рік після ЧКВ із точки зору чистої клінічної користі. Отже, ранню деескалацію антитромбоцитарної терапії можна розглядати як альтернативний підхід у пацієнтів із ГКС та ЧКВ.

Відповідно до європейських рекомендацій, деескалацією можна керувати шляхом використання оцінки функції тромбоцитів (IIb, B) (ESC, 2018) або генотипування (IIb, A) (ESC, 2020).

Загалом деескалація ПАТТ показана пацієнтам з анемією, клінічно значущим ризиком кровотеч, пов'язаним із використанням потужних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів, побічними ефектами на тлі лікування прасугрелем та тікагрелором, за початку фібриляції передсердь (ФП) при застосуванні потужних засобів ПАТТ, а також із низьким рівнем доходів.

На сьогодні існує два підходи щодо деескалації ПАТТ (Claassens, Sibbing, 2020):

- «превентивна» деескалація до появи несприятливих наслідків;
- зміна терапії після виникнення несприятливих подій (зокрема, кровотеч).

У разі використання прасугрелу та інших антитромбоцитарних препаратів при ГКС завжди слід пам'ятати, що така стратегія може бути асоційована з вищим ризиком кровотечі. Своєю чергою метааналіз 15 рандомізованих

досліджень (73 402 пацієнти, 55% з яких рандомізовано до групи тікагрелору) продемонстрував, що тактика лікування осіб з ішемічною хворобою серця на основі тікагрелору пов'язана зі значним збільшенням серйозних кровотеч, особливо внутрішньочерепних крововиливів, порівняно з такою, що базується на традиційних антиагрегантах. Водночас при застосуванні тікагрелору спостерігалось значне зниження частоти повторних ІМ (Verdoia et al., 2021).

Таким чином, як засвідчив доповідач, стратегія деескалації ПАТТ є звичайною практикою у пацієнтів після ГКС та ЧКВ.

Під час вибору препаратів для ПАТТ варто зважати на високий ризик кровотеч, побічні ефекти тікагрелору та прасугрелу, а також соціально-економічні аспекти. ПАТТ (керовану чи некеровану) розглядають як потенційний режим лікування, особливо для осіб із ГКС, в яких не можна застосовувати потужні антиагреганти.

Дуже рання деескалація ПАТТ може бути безпечнішою за умов використання керованого підходу (чим довший період від ЧКВ, тим менша потреба у деескалації).

Щодо впливу АСК та клопидогрелю після ЧКВ або черезшкірної ангіопластики, ефективність і безпеку монотерапії (24 місяці) зазначеними препаратами вивчали у проспективному рандомізованому відкритому багатоцентровому дослідженні HOST-EXAM (Koo et al., 2021). Через дев'ять місяців спостереження клопидогрель продемонстрував належний захист від тромботичних подій на тлі зменшення кровотеч та навіть ризику їх виникнення. Загалом у пацієнтів, які не мали несприятливих проявів під час ПАТТ протягом 6–18 місяців після ЧКВ з елютинг-стентом (DES), монотерапія клопидогрелем значно зменшувала ймовірність смерті від усіх причин, нефатального ІМ, інсульту, повторної госпіталізації через ГКС та кровотечу BARC ≥ 3 . У хворих, які потребували невизначеної монотерапії антиагрегантами після ЧКВ, клопидогрель перевершував АСК у запобіганні розвитку небажаних клінічних явищ.

Отже, монотерапія клопидогрелем може бути стратегією вибору в багатьох клінічних ситуаціях.

Складні питання ПАТТ: пошук шляхів розв'язання



Керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології, професор кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н. Андрій Володимирович Ягенський зазначив, що важливість ПАТТ не викликає сумнівів. При цьому існують питання, які поки що не мають однозначних шляхів розв'язання, але багато з них вирішуються шляхом оцінки балансу ішемічних та геморагічних ризиків.

Спікер розвинув цю тему на прикладі клінічних випадків.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка М., 65 років, має ІМ із підвищенням сегмента ST (STEMI), 2 год після початку болювого синдрому.

Анамнез. Ревматоїдний артрит, застосовувала метилпреднізолон 4 мг/добу, періодично диклофенак (3–4 рази/тиждень). Ішемічний інсульт три роки тому, правобічна геміплегія.

На момент огляду. Артеріальний тиск (АТ) — 110/76 мм рт. ст., частота серцевих скорочень — 86 уд./хв, ритм синусовий, Killip I. Електрокардіограма: STEMI нижньої локалізації, ритм синусовий.

Терапевтичні заходи. Бригадою екстреної медичної допомоги було введено навантажувальну дозу клопидогрелю 300 мг, АСК 300 мг, морфін.

Яку тактику антитромбоцитарної терапії обрати?

Постає два нагальних запитання: який інгібітор P2Y₁₂-рецепторів обрати — тікагрелор у дозі 180 мг, прасугрел по 60 мг або додаткову дозу клопидогрелю 300 мг, та коли саме призначити — перед коронарографією чи стентуванням?

Відповідно до рекомендацій (ESC, 2018) для пацієнтів зі STEMI щодо пери- та постпроцедурної терапії при ЧКВ, необхідно застосовувати потужний інгібітор P2Y₁₂-рецепторів (прасугрел до тікагрелору), а якщо вони недоступні чи протипоказані — клопидогрель до ЧКВ (у крайньому випадку — під час нього) та продовжувати приймати протягом 12 місяців за відсутності протипоказань, як-то високий ризик кровотечі (I, A).

При NSTEMI останні рекомендації є подібними (ESC, 2020). Однак слід звернути увагу на те, що пацієнтці М. прасугрел не показаний, оскільки його використовують лише у випадках, коли людина раніше не отримувала інгібітор P2Y₁₂-рецепторів (натомість тікагрелор застосовувати можна).

Тактика антитромбоцитарної терапії при ЧКВ полягає у призначенні:

- АСК, прасугрелу та тікагрелору за низького ризику кровотечі;
- АСК + клопідогрель за високого ризику кровотечі.

При цьому принциповим аспектом вибору тактики лікування є власне ймовірність кровотеч (ESC/EACTS, 2018).

Для осіб із ГКС без підйому сегмента ST тривалість ПАТТ тікагрелором зменшується до одного місяця, після чого рекомендовано застосовувати тільки клопідогрель (ESC, 2020).

Загалом принципової різниці щодо призначення ПАТТ пацієнтам зі STEMI та NSTEMI не повинно бути. Хоча рекомендації на даний час дещо відрізняються, нові настанови з лікування STEMI, ймовірно, будуть подібними до таких щодо NSTEMI 2020 р. з огляду на тактику антитромбоцитарної терапії.

Проте вже зараз варто розглядати скорочення терміну антитромбоцитарної терапії при високому ризику кровотеч. Основна причина полягає в тому, що цей ризик суттєво впливає як на загальну, так і СС-смертність, яка через 24 місяців після виписки сягає 13 та 5,1% відповідно.

Для оцінки ризику кровотеч у пацієнтів після ЧКВ та ГКС існує декілька шкал (CRUSADE, PARIS MB, PRECISE-DAPT, DAPT SCORE, BLEEMACS, ARC HBR), які мають свої переваги та недоліки, натомість у реальній практиці їх не завжди встигають використовувати через брак часу. Саме тому оптимальними є ті, що мають не дуже велику кількість параметрів, які потрібно враховувати.

Зокрема, шкала PRECISE-DAPT дозволяє оцінити ризик кровотеч на підставі значень гемоглобіну, лейкоцитів (спрощений варіант зазначеного інструмента їх не враховує), віку пацієнта, кліренсу креатиніну та попередніх кровотеч. Сума >25 балів свідчить на користь короткотривалої ПАТТ, тоді як <25 балів дозволяє розглянути можливість використання стандартної/тривалої ПАТТ (Costa et al., 2020).

Натомість шкала Консорціуму академічних досліджень щодо високого ризику кровотеч (ARC-HBR) має набагато більше змінних, згрупованих за такими критеріями, як (Urban et al., 2019):

1. Великі — довготривале використання оральних антикоагулянтів, тяжка або термінальна хронічна хвороба нирок, тромбоцитопенія, цироз печінки з портальною гіпертензією, активна злоякісна пухлина тощо.
2. Малі — вік ≥75 років, хронічна хвороба нирок середньої тяжкості, спонтанні кровотечі, що потребували госпіталізації, низький рівень гемоглобіну, ішемічний інсульт в анамнезі, хронічне застосування нестероїдних протизапальних препаратів або стероїдів.

Ризик кровотечі вважається високим за наявності одного великого або двох малих критеріїв.

Отже, за словами спікера, додаткові лабораторні обстеження дозволять точніше визначити ризик для пацієнтки М., але якщо одразу проводити стентування, обов'язково слід оцінити хоча б клінічні чинники. Оскільки жінка хронічно використовує нестероїдні протизапальні засоби та має ішемічний інсульт в анамнезі (тобто наявні два критерії за шкалою ARC-HBR), ризик кровотеч є високим, відповідно, необхідно зробити вибір на користь клопідогрелю.

Призначення потужних антитромбоцитарних препаратів до ангіографії має логічні підстави, тому що чим раніше призначити препарат, тим швидше він діятиме. Отже, раннє призначення ПАТТ теоретично може зменшити ймовірність тромботичних ускладнень і покращити прогноз пацієнта.

На жаль, цю тезу не було повністю підтверджено у класичному міжнародному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ATLANTIC за участю 1862 пацієнтів зі STEMI тривалістю менш як 6 год, в якому порівнювали догоспітальне (в машині швидкої допомоги) і стаціонарне (в лабораторії катетеризації) лікування тікагрелором (Montalescot et al., 2014). Кількість серйозних несприятливих СС-подій істотно не розрізнялася, а частота великих кровотеч була низькою і практично однаковою в обох групах. Було зроблено висновок, що догоспітальне введення тікагрелору пацієнтам із гострим STEMI виявилося безпечним, але не поліпшило коронарну реперфузію до ЧКВ. Натомість частота явного тромбозу стенту була нижчою у догоспітальній, ніж госпітальній групі (0 vs 0,8% у перші 24 год та 0,2 vs 1,2% через 30 днів відповідно).

Загалом в останній настанові щодо ведення пацієнтів із NSTEMI не рекомендоване застосування стандартної попередньої терапії інгібітором P2Y₁₂-рецепторів (ESC, 2020). Попереднє лікування можна розглядати у хворих на ГКС без елевачії сегмента ST, що не мають високого ризику кровотеч та для яких не заплановано ранньої інвазивної стратегії (IIb, C). Також не слід призначати попередню стандартну терапію інгібітором P2Y₁₂-рецепторів пацієнтам із невідомою анатомією коронарних судин, для яких планується раннє інвазивне лікування (III, A).

Отже, пацієнтці М. доцільно призначити клопідогрель у дозі 300 мг перед проведенням коронарографії. Жінці було виконане стентування правої коронарної артерії — 1 DES, без ускладнень. Ішемічний ризик оцінений як невисокий.

Таким чином, ініціація ПАТТ і вибір препарату мають базуватися на оцінці геморагічного та ішемічного ризику, а також коронарній анатомії (як-то багатосудинні, біфуркаційні, протяжні ураження). При цьому в пацієнтів із високим геморагічним та невисоким ішемічним ризиком варіантом початкової терапії інгібітором P2Y₁₂-рецепторів може бути клопідогрель.

Якою має бути тривалість ПАТТ?

Серед 14 963 пацієнтів із восьми рандомізованих досліджень 3118 проходили складне (комплексне) ЧКВ (≥3 стентів та/або ≥3 лікованих уражень, біфуркаційні стенти, довжина стентів — 60 мм, стентування хронічної оклюзії) та мали вищий рівень ішемічних подій, але не кровотеч (Costa et al., 2019). Довгострокова ПАТТ у хворих без значної ймовірності кровотеч зменшувала ішемічні ускладнення, але не серед осіб із високим геморагічним ризиком, незалежно від складних особливостей ЧКВ. Ризик кровотечі відповідно до шкали тромболізу при ІМ збільшився за тривалого проведення ПАТТ (12-24 місяці) лише у пацієнтів із високим ризиком кровотеч і не залежав від складності ЧКВ. При простому стентуванні у хворих як із високим, так і невисоким ішемічним ризиком, що мають ≥25 балів за шкалою PRECISE DAPT, перевагу слід віддавати нетривалій ПАТТ (3-6 місяців).

Отже, пацієнти після складного ЧКВ мали більшу ймовірність розвитку ішемічних подій. Однак вони отримали користь від тривалої ПАТТ лише за відсутності ознак високого геморагічного ризику.

Таким чином, за наявності високого або дуже високого ризику кровотеч при незначній ймовірності розвитку ішемічних ускладнень пацієнтці М. було призначено 75 мг клопідогрелю + 75 мг АСК протягом шести місяців, після чого переведено на монотерапію клопідогрелем у дозі 75 мг. Також хвору було направлено на консультацію до ревматолога для отримання призначень щодо лікування ревматоїдного артриту та корекції факторів ризику.

Клінічний випадок 2

Пацієнт К., 70 років. ФП, два епізоди протягом найближчих 10 днів, останній припинений аміодароном.

В анамнезі артеріальна гіпертензія 10 років, цукровий діабет 2-го типу шість років.

STEMI два місяці тому, стентування ПМША, 1 стент DES. Отримувє АСК у дозі 75 мг, тікагрелор по 90 мг двічі на добу, статини, бета-блокатори, іАПФ.

Лікування ГКС та ФП

У разі високого ішемічного ризику стратегія ведення пацієнтів із ГКС та ФП передбачає застосування потрібної терапії. До того ж у хворого на ГКС згодом зменшується потреба в АСК, тож чим нижчий ішемічний ризик, тим раніше відмінюють АСК.

Пацієнт К. потребує призначення прямих пероральних антикоагулянтів, при цьому, відповідно до рекомендацій для осіб із ФП та ГКС після ЧКВ, ПАТТ бажано проводити клопідогрелем протягом 12 місяців (I, B).

Отже, хворого було переведено на терапію прямими пероральними антикоагулянтами та клопідогрелем у дозі 75 мг.

Клінічний випадок 3

Пацієнт Н., 64 роки. NSTEMI трапився 45 днів тому, стентування ПМША, 1 стент DES.

Приймав 75 мг тікагрелору + 75 мг АСК.

Поступив зі шлунковою кровотечею, зниження гемоглобіну на 25 г/л, гемодинаміка стабільна. При гастроскопії — виразка шлунка. Кровотечу зупинено. Гемостаз стабільний.

Приймання АСК та тікагрелору припинене. Призначено інгібітор протонної помпи в/в.

Чи потрібно відновлювати антитромбоцитарну терапію?

Якщо у пацієнта є помірна кровотеча, доцільно розглянути припинення ПАТТ із переходом на монотерапію, бажано інгібітором P2Y₁₂-рецепторів, особливо при верхніх шлунково-кишкових кровотечах. Слід відновити ПАТТ, шойно буде безпечно, при цьому варто розглянути зменшення тривалості ПАТТ або перехід на менш потужний інгібітор P2Y₁₂-рецепторів (клопідогрель), особливо у разі повторної кровотечі (ESC, 2017).

Для попередження геморагічних ускладнень ПАТТ необхідно враховувати баланс тромботичного/геморагічного ризиків з акцентом на геморагічні.

За високого ризику кровотеч доцільними є застосування клопідогрелю як інгібітора P2Y₁₂-рецепторів із нижчим геморагічним ризиком, коротший термін ПАТТ та модифікація факторів ризику, як-от досягнення цільових рівнів АТ, корекція супутньої терапії, призначення інгібіторів протонної помпи для більшості пацієнтів (ESC, 2020).

Підсумки

1. ПАТТ є основою лікування осіб із ГКС після реваскуляризації.
2. Визначальними моментами вибору лікарського засобу при ініціації ПАТТ є ефективність препарату та ризик кровотеч.
3. Пацієнти із ГКС та підвищеною ймовірністю кровотеч мають отримувати ПАТТ, що включає АСК та клопідогрель, тривалість якої залежить від балансу ішемічних і геморагічних ризиків.

Сесія запитань та відповідей

? **Які рекомендації та реалії щодо попередньої терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів? При ініціації лікування інгібітором P2Y₁₂-рецепторів у пацієнта з високим ризиком кровотеч доцільно призначати одразу клопідогрель або спершу тікагрелор із подальшим переходом на клопідогрель?**

Д. Дудек: Насамперед лікар має розібратися з ризиком виникнення кровотечі у хворого. Щойно стент встановлений, одразу слід призначити ПАТТ і тільки після цього оцінювати геморагічний ризик. Якщо клініцист вважає, що препарат занадто потужний для пацієнта — можна одразу ініціювати терапію клопідогрелем.

Щодо осіб зі STEMI, то вони потребують попередньої терапії перед коронарографією. У Польщі пацієнтам з ІМ без елевачії сегмента ST зазвичай не призначають попереднього лікування, оскільки спершу важливо дізнатися анатомію коронарних судин до початку терапії. Більшість коронарних хірургів не вважають за доцільне застосовувати попереднє лікування в усіх хворих без винятку, оскільки інколи діагноз встановлений неналежним чином. Зокрема, це може бути аневризма аорти, через яку має місце елевачія сегмента ST, або ж стеноз аорти, особливо в осіб похилого віку. Тому коли необхідна операція на серці, польські фахівці використовують підхід, що базується на оцінці ризику (зокрема, наявності кровотеч в анамнезі).

? **Якщо при госпіталізації пацієнта із NSTEMI через 24 год планується проводити втручання, чи має він чекати на оцінку анатомії та не отримувати ПАТТ, а лише АСК?**

Д. Дудек: Варто зважати на те, що у деяких країнах ускладнений доступ до коронарографії. Тож у разі очікування на коронарографію 2-3 дні, на мою думку, в пацієнта слід застосувати монотерапію. Але доцільніше покращити логістику, і тоді подібних питань не виникатиме.

? **Яким є відсоток пацієнтів у клінічній практиці, котрим на початку призначали тікагрелор, а потім переводили на клопідогрель?**

Д. Дудек: У моїй практиці цей показник становить від 15 до 30%, але насправді він залежить від категорій пацієнтів. Якщо по допомогу звертаються молодші хворі, які мають вищий ризик ішемічних подій і меншу кількість супутніх станів, їх можна залишити на ПАТТ тікагрелором та АСК. Натомість, якщо очікується або вже є значна ймовірність кровотеч, слід розглянути перехід із тікагрелору на клопідогрель. Якщо стент невеликий, то ризик є нижчим, а якщо довгий — ризик кровотеч вищий. Тобто існує багато факторів, на які слід зважати: вік, супутні хвороби, ризик ФП, а також тип стенту/втручання. Не слід забувати і про економічні аспекти лікування — не всі пацієнти можуть дозволити собі терапію тікагрелором.

? **Яким чином лікар-кардіолог оцінює проведене стентування після виписки зі стаціонара? Як у Польщі відбувається комунікація між інтервенційним кардіологом та кардіологом, що приймає рішення про деескалацію ПАТТ?**

Д. Дудек: Повністю налагодженого механізму не існує, але є спеціальні плани. Зазвичай у виписці зазначено час, коли пацієнт має зателефонувати або відвідати лікаря щодо можливого корегування рекомендацій. При цьому система електронних карток дозволяє за лічені хвилини отримати доступ до коронарографії або даних стентування хворого, що було зроблено навіть кілька років тому.

? **Чи може кардіолог поліклініки самостійно приймати рішення про переведення пацієнта з тікагрелору на клопідогрель?**

А. Ягєнський: На мою думку — так, але він має порадитися з кардіологами відділення, де проводили стентування.

Підготувала **Олександра Демецька**

