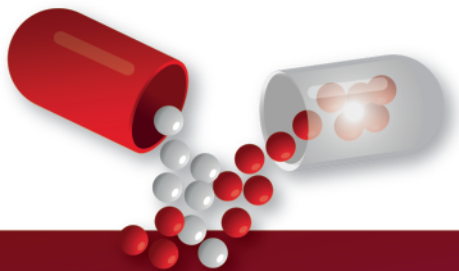


# НОВИЙ КЛОВАСК



**Фіксована комбінація:**  
клопідогрель 75 мг  
ацетилсаліцилова кислота 75 мг



Рекомендована сучасними світовими настановами комбінація для ПАТТ<sup>1</sup>



Доведена біоеквівалентність оригінальному препарату<sup>2</sup>

**Підвищення прихильності пацієнтів, що потребують подвійної терапії<sup>3</sup>**

**Посилання:**

- 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease.
- Відкрите рандомізоване дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів «КЛОВАСК» та «КОПЛАВІКС®» за участю здорових добровольців. Код дослідження: ASCL-TBE
- Цепуйко В. Й. (2022). Проблема прихильності до терапії та поліфармація (поліпіль). Ліки України, (2)(258), 32-34. doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264205

\*ПАТТ - подвійна антитромботична терапія

Дані матеріали є спеціалізованим виданням, призначеним для медичних установ та лікарів, а також яке розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Не є рекламою лікарських засобів та заборонено до розповсюдження серед споживачів. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції для застосування лікарського засобу: КЛОВАСК: Р.п. МОЗ України UA/19688/01/01 наказом МОЗ № 1866 від 30.10.2023. Інформація про лікарський засіб: КЛОВАСК. **Склад: діючі речовини:** acetylsalicylic acid 75 mg, clopidogrel 75 mg. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Комбінації. Код АТХ B01A C30. **Показання.** Вторинна профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту. Для продовження терапії у разі: гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), у тому числі у пацієнтів, яким було проведено стентування під час черзшкірного коронарного втручання; гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у пацієнтів, які отримують медикаментозне лікування, та за можливості проведення тромболітизу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу; тяжка печінкова недостатність; гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив; підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи; мастоцитоз; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); серцева недостатність тяжкого ступеня; III триместр вагітності. **Спосіб застосування та дози.** Можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Дорослі та пацієнти літнього віку: КЛОВАСК застосовують після того, як розпочато лікування клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою у вигляді окремих препаратів. КЛОВАСК призначають 1 раз на добу. **Побічні реакції.** З боку крові та лімфатичної системи: нечасто - тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинфілія, рідко - нейтропенія, у тому числі тяжка нейтропенія, дуже рідко - тромботична тромбоцитопенічна пурпура, апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія. З боку імунної системи: дуже рідко - сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, перехресна гіперчутливість між теноліпідидів. З боку психіки: дуже рідко - галюцинації, сплутаність свідомості. З боку нервової системи: нечасто - внутрішньочерепні кровотечі (за повідомленнями деякі випадки були летальні), головний біль, парестезія, запаморочення; дуже рідко - порушення смакових відчуттів, агевзія. З боку органів зору: нечасто - очні крововиливи. З боку органів слуху: рідко - вертиго. З боку судин: часто - гематоми, дуже рідко - серйозні крововиливи, кровотечі з операційної рани, васкуліт; дуже рідко - гіпотензія. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто - носова кровотеча; дуже рідко - кровотечі з дихального тракту, бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинфільна пневмонія. З боку шлунково-кишкового тракту: часто - шлунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у животі, диспепсія; нечасто - виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, здуття живота; рідко - ретроперитонеальні кровотечі; дуже рідко - шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним наслідком, панкреатит, стоматит. З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко - гостра печінкова недостатність, гепатит, відхилення від норми з боку показників функції печінки. З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто - поява синців, нечасто - висипання, свербіж, крововиливи у шкіру; дуже рідко - бульозний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоневротичний набряк, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинфілією та системною симптоматикою (DRESS-синдром), еритематозне чи експлозивне висипання, кропив'янка, екзема, червоний плоский лишай. З боку кістково-м'язової системи: дуже рідко - гемартроз, артрит, артралгія, міалгія. З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто - гематурія; дуже рідко - гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові. **Лабораторні показники:** нечасто - збільшення часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів. З боку репродуктивної системи: рідко - гінекомастія. **Категорія відпуску:** рецептурний лікарський засіб. **Виробник:** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» Місцезнаходження. Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, 5.

Дата випуску проматеріалу: 12.03.2024 р.

# Сучасні підходи до подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком\*

П.П. Кравчун, І.П. Дунаєва

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

**Анотація.** Значну частину серцево-судинних захворювань становлять атеросклеротичні серцево-судинні ураження, захворюваність і смертність від яких постійно зростає в усьому світі, в тому числі в Україні. Не завжди методи лікування, зазначені в настановах, збігаються з повсякденною лікарською практикою. Це пов'язане, зокрема, з низькою прихильністю пацієнтів до лікування, особливо у разі одночасного прийому декількох препаратів. Подвійна антитромбоцитарна терапія — різновид антитромбоцитарної терапії — є досить важливою при вторинній профілактиці багатьох серцево-судинних ускладнень у хворих із високим ризиком. Основні компоненти подвійної антитромбоцитарної терапії — ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель — є досить вивченими протягом кількох десятиліть при одночасному прийомі. Наведені результати багатьох клінічних досліджень ефективності, а також новітні клінічні рекомендації щодо призначення комбінації ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю у пацієнтів із судинними ускладненнями. В Україні представлено препарат Кловаск — фіксовану комбінацію ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю.

**Ключові слова:** атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, подвійна антитромбоцитарна терапія, Кловаск.

Артеріальна гіпертензія (АГ), порушення харчування та ліпідні розлади, головним чином гіперхолестеринемія, є основними серед найпоширеніших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) як в Україні, так і у світі загалом [1, 2]. У період 1990–2019 рр. поширеність ССЗ у світі значно зросла — з 271 до 523 млн. Щорічна загальна смертність від ССЗ також підвищилася з 12,1 до 18,6 млн [1]. У 2020 р. близько 19,1 млн випадків смерті у всьому світі були зумовлені ССЗ [3–5]. Майже  $\frac{2}{3}$  (67,3%) усіх ССЗ пов'язані з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (АССЗ), головним чином ішемічною хворобою серця (ІХС), ішемічним інсультом (ІІ) і захворюванням периферичних артерій (ЗПА). У багатьох випадках розвитку значної частці цих подій можна запобігти [1, 5].

Останніми десятиріччями зросла увага до управління глобальним серцево-судинним (СС) ризиком, що потребує оцінки та лікування багатьох складових. Ця тенденція зумовлена знахідкою великих епідеміологічних досліджень щодо СС-факторів ризику, які чинять синергічний, а не адитивний вплив на загальний ризик. Саме багаті на тригліцериди ліпопротеїни і загальний холестерин, ліпопротеїн (а) і судинне запалення, включаючи його біохімічні маркери, такі як високочутливий С-реактивний білок, з одного боку, та нездоровий спосіб життя, забруднення навколишнього середовища, тромботичний ризик, метаболічний ризик, зумовлений ожирінням і цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, — з іншого, мають особливу вагу в загальному СС-ризикі [6].

Незважаючи на стабілізацію надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я внаслідок пандемії COVID-19, тренди зниження рівня смертності від ССЗ у 2020 р. змінилися і залишилися високими у 2022 р., що означає майже десятиріччя втраченого прогресу та >228 тис. додатко-

вих випадків смерті від ССЗ. Отримані дані підкреслюють важливість надання пріоритету профілактиці та фармакологічному лікуванню ССЗ, однак, на жаль, існують значні прогалини між рекомендаціями в настановах і звичайною клінічною практикою [7, 8]. Значною мірою на результати терапії впливає низька прихильність пацієнтів до лікування, адже особливо пацієнтам із високим ризиком розвитку ССЗ у більшості випадків водночас слід приймати декілька лікарських засобів, у тому числі антигіпертензивні, гіполіпідемічні, антитромботичні, інколи антигіперглікемічні та ін. [9, 10].

Загальновідомо, що застосування гіполіпідемічних та антитромбоцитарних препаратів є стандартними методами вторинної профілактики гострих тромботичних подій у пацієнтів із підвищеним СС-ризиком [11]. Зокрема, антитромбоцитарна терапія відіграє добре відому роль у вторинній профілактиці низки ССЗ, починаючи з ІХС [12, 13] і закінчуючи інсультом [14] та ЗПА [15]. За фізіологічних умов тромбоцити важливі для підтримки нормального гемостазу. Однак за певних ситуацій їх адгезія, активація та агрегація також відіграють вирішальну роль у патофізіології тромботичних ускладнень у СС-системі [12]. Різновид антитромбоцитарної терапії — подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) — поєднує 2 антитромбоцитарних препарати, як правило, ацетилсаліцилову кислоту (АСК) та інгібітор P2Y<sub>12</sub>. ПАТТ спрямована на пригнічення активації та агрегації тромбоцитів, знижуючи ризик розвитку тромботичних подій [10]. Незважаючи на її широке застосування, оптимальна тривалість, конкретні комбінації препаратів і потенційні ризики кровотечі, пов'язані з ПАТТ, залишаються предметами постійних дискусій і досліджень. Ключовим при ухваленні рішення про початок ПАТТ є баланс між ризиками ішемії та кровотечі. Управління ризиком кровотечі невід'ємно пов'язане з рішеннями щодо лікування, які ухвалюються протягом перебігу хвороби пацієнтів із показаннями до ПАТТ. Пацієнти з високим ризиком кровотечі — це пацієнти з попередніми кровотечами, особи похилого віку, з інсультом

\*При підготовці цього огляду пошук літератури проводили в MEDLINE (через PubMed), EMBASE, центральній базі даних Cochrane та базі даних Web of Science з моменту їх створення до лютого 2024 р.

в анамнезі, наявності дисфункції печінки або нирок, попередньою кровотечею, травмою, онкологічним захворюванням, анемією, тромбоцитопенією і ті, що застосовують ліки, які впливають на процес гемостазу [10, 23]. З огляду на це протягом останніх десятиліть проведено кілька рандомізованих контрольованих досліджень, які допомогли клінічній практиці, адже були розроблені оцінки ризику тромбозу та кровотечі у цих пацієнтів [16].

Основний компонент ПАТТ — АСК — сьогодні залишається першим засобом вторинної профілактики інсульту [17, 18]. Раніше антитромбоцитарна монотерапія (переважно АСК) була пов'язана зі зниженням на 23% усіх випадків інсульту у пацієнтів із попереднім інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в метааналізі Співробітництва дослідників антитромботичних засобів, але в одному із попередніх метааналізів зменшення числа подій становило лише 13% [12, 17]. АСК виявляє свою антитромбоцитарну властивість, незворотно інгібуючи фермент циклооксигеназу (ЦОГ) 1, що міститься у тромбоцитах. Це, своєю чергою, блокує вироблення тромбоксану А<sub>2</sub>, який є потужним активатором тромбоцитів [12]. АСК також блокує фермент ЦОГ-2, тим самим виявляючи свою протизапальну властивість. Також показано, що АСК інгібує простагландини (PG; наприклад PG E<sub>2</sub> і PG I<sub>2</sub>), які чинять прозапальну дію. Раніше дослідники виявили, що нижчі дози АСК зумовлюють більший інгібуючий вплив на тромбоксан А<sub>2</sub>, ніж метаболіти PG I<sub>2</sub>. Також зазначено, що пригнічення функції тромбоцитів не було максимальним при низьких дозах АСК і що АСК у добових дозах >80 мг викликає суттєве пригнічення ендогенної продукції PG I<sub>2</sub>. Для досягнення максимального антитромботичного ефекту зазвичай достатньо добової дози 75–100 мг АСК. Більш високі дози не дають жодної додаткової антитромботичної користі, але підвищують ризик кровотечі [19]. Терміни «резистентність до АСК» або «нечутливість до АСК» все частіше вживають у літературі, оскільки залишається значна частка пацієнтів, які приймають АСК і в яких виникають повторні судинні події. Однак немає консенсусу щодо визначення резистентності до АСК, яке варіює від визначення як клінічної форми (тромботична подія під час лікування АСК) до аномалій ряду біомаркерів і посиленого тестування функції тромбоцитів. Хоча багато хто приймає цю концепцію, інші вчені вважають, що резистентність до АСК може вказувати на неефективність лікування, а не на «резистентність» до АСК. АСК протипоказана хворим на геморагічний діатез (як і всі інші групи антиагрегантів) і дітям віком <16 років (ризик розвитку синдрому Рея) [12].

АСК широко застосовують протягом десятиліть для первинної профілактики АССЗ. У країнах з низьким і середнім рівнем доходу такі дослідження, як PolyIrgan [20], показали, що стратегії застосування поліпіл, що містять АСК, ефективні для запобігання серйозним СС-подіям. Поліпіл — лікарський препарат, зазвичай у формі капсули, в якій містяться декілька окремих таблеток. Завдяки цьому кожен з компонентів зберігає свої, притаманні йому, властивості та особливості фармакокінетики. Слід зазначити, що нещодавні дослідження первинної профілактики, проведені за участю осіб похилого віку (ASPREE), хворих на ЦД (ASCEND) і осіб із помірним ризиком СС-подій (ARRIVE), також підтвердили, що користь АСК була в кращому випадку незначною, але створювала серйозну небезпеку кровотечі для учасників, які в іншому випадку були здоровими. Як наслідок, настанови Європейського

товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) [21, 27] не рекомендують антиагрегантну терапію для осіб із низьким або помірним ризиком АССЗ через вищий ризик великої кровотечі. Однак у пацієнтів із ЦД із високим або дуже високим ризиком розвитку ССЗ низькі дози АСК можна розглядати як первинну профілактику (клас IIb, рівень А). Подібним чином рекомендації Американського коледжу кардіологів/Американської кардіологічної асоціації (American College of Cardiology/American Heart Association — ACC/АНА) рекомендують застосування лише низьких доз АСК особам віком 40–70 років, які мають підвищений ризик АССЗ та низький ризик кровотечі (клас IIb, рівень А), тоді як не рекомендують особам віком >70 років або тим, хто має підвищений ризик кровотечі [22].

Клопідогрель (КЛО) належить до інгібіторів рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитів. Наразі розроблено декілька представників цього класу для клінічного застосування у пацієнтів із ССЗ. Тієнопіридин — тиклопідин I покоління, представлений наприкінці 1990-х років, пов'язаний з позитивними антитромбоцитарними ефектами, але також з рядом побічних ефектів, включаючи легкі (діарея, нудота, блювання та шкірний висип) побічні ефекти у 30–50% реципієнтів та тяжкі (нейтропенія, аплазія кісткового мозку, тромботична тромбоцитопенічна пурпура та смерть) побічні ефекти у 1–2% реципієнтів [24]. Тиклопідин був швидко замінений на початку 2000-х років іншим тієнопіридином — КЛО II покоління, який характеризується більш сприятливим профілем побічних ефектів і відсутністю повідомлень про летальні випадки. Доведено, що КЛО зменшує число тромботичних подій за рахунок посилення кровотечі при застосуванні на додаток до АСК у пацієнтів з АССЗ, у тому числі з гострим коронарним синдромом (ГКС), яким проводять черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) [24, 25]. КЛО належить до проліків, тобто для його активації потрібен 2-етапний окиснювальний процес біотрансформації за допомогою печінкової системи цитохрому P450 (CYP), в якому беруть участь обидва ферменти CYP 2C19, що викликає особливий інтерес до генетичних варіацій, які впливають на його функцію [26]. Насправді статус носія алелів із втратою функції (LoF) гена CYP 2C19 відмічають у 20–40% випадків у загальній популяції та пов'язаний зі зниженням утворенням активного метаболіту КЛО та високою реактивністю тромбоцитів [24, 26]. Таким чином, запропоновано тестування функції тромбоцитів або генетичне тестування для виявлення «таких, що не відповідають на КЛО», і дозвіл застосовувати альтернативні антиагреганти у цих пацієнтів, але його систематичне впровадження в клінічну практику залишається дискусійним [26]. Ці спостереження спонукали до розробки інгібіторів P2Y<sub>12</sub> з меншою варіабельністю ефектів і більш потужним інгібуванням тромбоцитів.

З початку XXI ст. проведено багато клінічних досліджень ПАТТ із застосуванням комбінації АСК із КЛО, в яких доведена її ефективність у цілому переліку кардіоневрологічних хвороб. КЛО часто комбінують з АСК у пацієнтів після планового ЧКВ [29]. У нещодавньому дослідженні STOPDAPT-2 ACS обстежували пацієнтів з ГКС, які пройшли успішне ЧКВ. У дослідженні порівнювали 2 підходи до лікування: ПАТТ протягом 1–2 міс з подальшою монотерапією КЛО і стандартну 12-місячну ПАТТ з АСК і КЛО. Результати свідчать, що монотерапія КЛО після 1–2 міс ПАТТ у пацієнтів з підвищеним ризиком ішемії не поступається стандартній 12-місячній ПАТТ з точки зору клінічних пере-

ваг. Цікаво, що, незважаючи на зменшення кількості кровотеч, монотерапія КЛО була пов'язана зі збільшенням випадків СС-подій [10].

HOST-EXAM — проспективне рандомізоване відкрите багатоцентрове дослідження за участю осіб віком  $\geq 20$  років, які отримували ПАТТ протягом 6–18 міс після ЧКВ із застосуванням стентів з лікарським покриттям (DES). Підгрупа пацієнтів приймала КЛО у дозі 75 мг 1 раз на добу, інша група — АСК у дозі 100 мг на добу протягом 24 міс. У підгрупі КЛО відзначена нижча частота (5,7%) комбінованого інфаркту міокарда, інсульту, повторної госпіталізації через ГКС, смерті з усіх причин і кровотечі порівняно з групою АСК (7,7%) (коефіцієнт ризику 0,73; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,59–0,90;  $p=0,0035$ ) [30].

ПАТТ з АСК і КЛО при ГКС після досліджень CURE [31] і CLARITY-TIMI 28 [32] стала наріжним каменем терапії ГКС протягом  $>10$  років. Однак після публікації досліджень PLATO [33] і TRITON-TIMI 38 [34] ландшафт вибору ПАТТ у лікуванні ГКС почав змінюватися. Наразі поточні рекомендації ESC 2023 пропонують тривалу ( $>12$  міс) ПАТТ з АСК та КЛО (в якості стратегії деескалації ризику кровотечі у пацієнтів з ГКС з високим ішемічним ризиком та за відсутності високого ризику кровотечі (клас IIa, рівень A) та серед пацієнтів з помірним ішемічним ризиком та за відсутності високого ризику кровотечі (клас IIb, рівень A). КЛО рекомендують застосовувати за відсутності прасургрелю або тикагрелору у разі протипоказань до застосування цих препаратів, а також у деяких пацієнтів, які відрізняються при оцінці ризику кровотечі (наприклад наявність  $\geq 1$  великого або  $\geq 2$  малих критеріїв з використанням шкали ARC-HBR). Крім того, застосування КЛО можна розглянути у пацієнтів літнього віку ( $\geq 70$  років) [27]. Водночас останній метааналіз 23 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 75 064 пацієнтів демонструє, що схеми деескалації ПАТТ з комбінацією АСК та КЛО можуть зменшити число випадків кровотечі порівняно з 12-місячним прийомом АСК з більш потужними інгібіторами P2Y12 [28].

На тлі попередніх успішних досліджень з додаванням КЛО до АСК протягом 12 міс у пацієнтів з ГКС або після ЧКВ, цю терапію вивчали також у клінічних дослідженнях довгострокової первинної та вторинної профілактики інсульту [17].

У дослідження CHARISMA було залучено 15 603 осіб з кількома судинними факторами ризику або анамнезом коронарних, цереброваскулярних або периферичних судинних захворювань. Протягом середнього періоду спостереження тривалістю 28 міс комбінація АСК+КЛО була пов'язана з незначним зниженням загального судинного результату (6,8 проти 7,3%) порівняно з монотерапією АСК. Однак у підгрупі з судинними захворюваннями в анамнезі (включаючи інсульт) виявлено значуще зниження цієї первинної кінцевої точки (6,9 проти 7,9%) [35].

Щодо пацієнтів із високим ризиком рецидиву, дослідження MATCH набрало 7599 учасників, які перенесли II або TIA за попередні 3 міс та мали додаткові фактори ризику. Комбінація АСК+КЛО порівнювали з монотерапією КЛО. Протягом 18 міс первинна кінцева точка комбінованого судинного результату була незначно знижена з 16,7 до 15,7%, але показник кровотеч, що загрожує життю, значно підвищився з 1,3 до 2,6%. Проте як кровотеча, що загрожує життю, так і внутрішньочерепний крововилив, здавалося, збільшувалися лише після 3 міс ПАТТ [17]. Іншою помітною особливістю дослідження є те, що поєднаний прийом АСК+КЛО порівнювали з КЛО,

а не з АСК, що, можливо, призвело до більш несприятливих геморагічних результатів у групі ПАТТ порівняно з монотерапією антиагрегантами. Водночас результати дослідження MATCH свідчать про те, що гостра короткочасна терапія АСК+КЛО все ще може бути можливою у пацієнтів із високим ризиком раннього рецидиву та низьким ризиком кровотечі, наприклад у пацієнтів із незначним II та TIA.

Ефективність АСК і КЛО при атеросклерозі великих артерій показана в дослідженнях CARESS та CLAIR, що були пілотними дослідженнями ПАТТ з АСК і КЛО у пацієнтів із симптоматичним каротидним або внутрішньочерепним стенозом, відповідно, з використанням мікроемболічних сигналів (MES) при транскраніальному доплерівському моніторингу (TCD) як сурогатний результат. Окремі дослідження виявили значне зниження MES при ПАТТ порівняно з антитромбоцитарною монотерапією, а зведений аналіз показав значне зниження частоти повторних інсультів [36].

Дослідження з іншою комбінацією — WASID — порівнювало варфарин з АСК у пацієнтів із симптоматичним внутрішньочерепним стенозом 50–99% тяжкості. Хоча різниці в результатах інсульту між двома групами лікування не виявлено, ризик повторного інсульту через 1 рік був особливо високим (23%) для пацієнтів із внутрішньочерепним стенозом  $\geq 70\%$  [17]. Дослідження SAMMPRIS вивчало цю групу високого ризику пацієнтів із тяжким симптоматичним внутрішньочерепним стенозом із агресивною медикаментозною терапією, зі стентуванням або без нього. Стентування асоціювалося з високою частотою періопераційних інсультів. Однак агресивна медикаментозна терапія, яка включала ПАТТ з АСК+КЛО протягом 3 міс, суворий контроль судинних факторів ризику і постійне консультування щодо здорового способу життя, зумовили 12,2% частоти інсультів через рік, що набагато нижче, ніж у подібних пацієнтів у випробуванні WASID [37].

У нещодавно опублікованому дослідженні INSPIRES (2018–2023 рр.) рандомізовано 6100 пацієнтів у Китаї з незначним інсультом (NIHSS  $\leq 5$ ) або TIA високого ризику (ABCD2  $\geq 4$ ) із симптоматичною екстракраніальною або внутрішньочерепною нижньою межею ауторегуляції протягом 72 год від початку, для прийому комбінації АСК+КЛО протягом 21 дня, потім КЛО з 22-го по 90-й день порівняно з АСК лише протягом 90 днів. Серед учасників у 82% відмічали  $\geq 50\%$  симптоматичного артеріального стенозу, а 87% рандомізовані в більш пізній часовий проміжок (порівняно з CHANCE та POINT) через 24–72 год після появи симптомів. ПАТТ була пов'язана як зі значним зниженням частоти повторних інсультів (7,3 проти 9,2%), так і зі значним збільшенням середньої та тяжкої кровотечі (0,9 проти 0,4%) [38].

Безліч наведених клінічних досліджень, останні докази і рекомендації одностайно доводять вирішальну роль антитромбоцитарної терапії, зокрема ПАТТ, при багатьох ССЗ. Наразі в арсеналі лікарів є цілий ряд антитромбоцитарних препаратів для зменшення вираженості цих захворювань. Разом із використанням усіх можливих клінічних інструментів і прогнозів ризику наразі можлива індивідуалізація терапії. Також слід окремо звернути увагу на прихильність пацієнтів до терапії, особливо при прийомі декількох лікарських форм протягом тривалого часу. Добре вивчена за десятиріччя комбінація АСК+КЛО, ґрунтуючись на результатах багатьох попередніх досліджень і останніх рекомендацій, може бути застосована при ГКС у якості деескалації ризику появи кровотечі, оскільки досить потужне інгібування

рецептора P2Y12 тромбоцитів не завжди корисне для пацієнтів. Разом з тим результати дослідження SAMMPRIS, настанова АНА дають рекомендацію класу 2a про те, що ПАТТ з АСК+КЛО до 3 міс є доцільним для пацієнтів із нещодавнім інсультом або ТІА з тяжким симптоматичним внутрішньочерепним стенозом (70–99%) [39], а дослідження INSPIRES також підтримує ПАТТ протягом 21 дня у пацієнтів із 50–69% випадків симптоматичного внутрішньочерепного стенозу, або ≥50% екстракраніального стенозу, яким не запланована процедура ревазуляризації (клас 2a). ПАТТ АСК+КЛО у формі поліпіл з'явилася в арсеналі клініцистів нашої країни, адже ця технологія виробництва є сучасною й високотехнологічною і надає можливість створювати складні комбіновані препарати. Першим лікарським засобом ПАТТ, виробленим за цією технологією в Україні, є Кловаск (ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна) — фіксована комбінація, одна капсула якої містить 75 мг АСК та 75 мг КЛО (у вигляді клопідогрелю гідросульфату). Поява на ринку України препарату Кловаск відкриває широкі можливості для підвищення прихильності пацієнтів до лікування протягом тривалого часу за рахунок комплаєнтності [40] та доступної ціни.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці цього матеріалу.

### Список використаної літератури

- Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. (2020) Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 76: 2982–3021.
- Banach M., Surma S. (2023) A look to the past — what has had the biggest impact on lipids in the last four decades? A personal perspective. *Arch. Med. Sci.*, 19: 559–564.
- Vallejo-Vaz A.J., Bray S., Villa G. et al.; DA VINCI Study Investigators (2023) Implications of ACC/AHA Versus ESC/EAS LDL-C Recommendations for Residual Risk Reduction in ASCVD: A Simulation Study From DA VINCI. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 37: 941–953.
- Vaduganathan M., Mensah G., Turco J.V. et al. (2022) The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 80: 2361–2371.
- Banach M., Surma S., Toth P.P.; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP) (2023) 2023: The year in cardiovascular disease — the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch. Med. Sci.*, 19(6): 1602–1615. doi: 10.5114/aoms/174743.
- Gomez-Delgado F., Raya-Cruz M., Katsiki N. et al. (2024) Residual cardiovascular risk: When should we treat it? *Eur. J. Intern. Med.*, 120: 17–24. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.013.
- Woodruff R.C., Tong X., Khan S.S. et al. (2023) Trends in Cardiovascular Disease Mortality Rates and Excess Deaths, 2010–2022. *Am. J. Prev. Med.*, S0749-3797(23)00465-8. doi: 10.1016/j.amepre.2023.11.009.
- Laranjo L., Lanas F., Sun M.C. et al. (2024) World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: 2023 Update. *Glob Heart*, 19(1): 8. doi: 10.5334/gh.1278.
- Mazhar F., Hjemdahl P., Clase C.M. et al. (2022) Intensity of and Adherence to Lipid-Lowering Therapy as Predictors of Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *J. Am. Heart Assoc.*, 11(14): e025813. doi: 10.1161/JAHA.122.025813.
- Virk G.S., Sharma A., Khan M.R. et al. (2023) The Effectiveness of Poly pill for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, 15(10): e47032. doi: 10.7759/cureus.47032.
- Schrör K., Verheugt F.W.A., Trenk D. (2023) Drug-Drug Interaction between Antiplatelet Therapy and Lipid-Lowering Agents (Statins and PCSK9 Inhibitors). *Thromb. Haemost.*, 123(2): 166–176. doi: 10.1055/s-0042-1758654.
- Arockiam S., Staniforth B., Kepreotis S. et al. (2023) A Contemporary Review of Antiplatelet Therapies in Current Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(13): 11132. doi.org/10.3390/ijms241311132.
- Amarenco P., Denison H., Evans S.R. et al. (2020) Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke*, 51: 3504–3513.
- Bonaca M.P., Scirica B.M., Creager M.A. et al. (2013) Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: Results from TRA2° P-TIMI 50. *Circulation*, 127: 1522–1529.
- Yeh R.W., Secemsky E.A., Kereiakes D.J. et al. (2016) Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year after Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*, 315: 1735–1749.
- Costa F., van Klaveren D., James S. et al. (2017) Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, 389: 1025–1034.
- Chan B.P.L., Wong L.Y.H., Tan B.Y.Q. et al. (2024) Dual Antiplatelet Therapy for the Acute Management and Long-term Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack, An Updated Review. *J. Cardiovasc. Developm. Dis.*, 11(2): 48. doi.org/10.3390/jcdd11020048.
- Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. (2021) 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 52: e364–e467.
- Campbell C.L., Smyth S., Montalescot G., Steinhilb S.R. (2007) Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA*, 297: 2018–2024.
- Roshandel G., Khoshnia M., Poustchi H. et al. (2019) Effectiveness of poly pill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): A pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet*, 394: 672–683.
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.*, 42: 3227–3337.
- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. (2019) 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 74: e177–e232.
- Jourdi G., Lordkipanidzé M., Philippe A. et al. (2021) Current and Novel Antiplatelet Therapies for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 22: 13079.
- Galli M., Angiolillo D.J. (2024) Role of the P2Y12 receptor on thrombus formation and evolution in therapeutic strategies. *Expert Opin. Ther. Targets*: 1–4. doi: 10.1080/14728222.2024.2315017.
- Galli M., Franchi F., Rollini F. et al. (2023) Role of platelet function and genetic testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Trends Cardiovasc. Med.*, 33(3): 133–138. doi: 10.1016/j.tcm.2021.12.007.
- Sibbing D., Aradi D., Alexopoulos D. et al. (2019) Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y12 receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 12(16): 1521–1537. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.034.
- Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J. et al.; ESC Scientific Document Group (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 44(38): 3720–3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. PMID: 37622654.
- De Filippo O., Piroli F., Bruno F. et al. (2024) De-escalation of dual antiplatelet therapy for patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Evid. Based Med.*: bmjebm-2023-112476. doi: 10.1136/bmjebm-2023-112476.
- Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P. et al. (2012) Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 366: 1404–1413.
- Kang J., Park K.W., Lee H. et al. (2023) Aspirin Versus Clopidogrel for Long-Term Maintenance Monotherapy After Percutaneous Coronary Intervention: The HOST-EXAM Extended Study. *Circulation*, 147(2): 108–117. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062770.
- Marquis-Gravel G., Robert-Halabi M., Baine K.R. et al. (2022) The Evolution of Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Interventions: A 40-Year Journey. *Can. J. Cardiol.*, 38(10 Suppl. 1): S79–S88. doi: 10.1016/j.cjca.2022.02.022.

32. McLean D.S., Sabatine M.S., Guo W. et al. (2007) Benefits and risks of clopidogrel pretreatment before coronary artery bypass grafting in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in CLARITY-TIMI 28. *J. Thromb. Thrombolysis*, 24(2): 85–91. doi: 10.1007/s11239-007-0016-x.
33. Mahaffey K.W., Wojdyla D.M., Carroll K. et al.; PLATO Investigators (2011) Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 124(5): 544–554. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498.
34. Michelson A.D., Frelinger A.L. 3rd, Braunwald E. et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators (2009) Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur. Heart J.*, 30(14): 1753–1763. doi: 10.1093/eurheartj/ehp159.
35. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. (2006) Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 354: 1706–1717.
36. Wong K.S., Chen C., Fu J. et al. (2010) Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): A randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol.*, 9: 489–497.
37. Chimowitz M.I., Lynn M.J., Derdeyn C. et al. (2011) SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 365: 993–1003.
38. Gao Y., Chen W., Pan Y. et al. (2023) Dual Antiplatelet Treatment up to 72 Hours after Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.*, 389: 2413–2424.
39. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. (2021) 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 52: e364–e467.
40. Franczyk B., Gluba-Brzózka A., Jurkiewicz Ł. et al. (2018) Embracing the polypill as a cardiovascular therapeutic: is this the best strategy? *Expert. Opin. Pharmacother.*, 19(17): 1857–1865. doi: 10.1080/14656566.2018.1532501.

#### Інформація про авторів:

Кравчун Павло Павлович — доктор медичних наук, доцент, професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету МОЗ України, Харків, Україна. [orcid.org/0000-0001-7671-1077](https://orcid.org/0000-0001-7671-1077). E-mail: [pp.kravchun@knu.edu.ua](mailto:pp.kravchun@knu.edu.ua)

Дунаєва Інна Павлівна — кандидат медичних наук, доцент, Заслужений лікар України, доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України, Харків, Україна. [orcid.org/0000-0003-3061-3230](https://orcid.org/0000-0003-3061-3230).

## The modern approaches to dual antiplatelet therapy in patients at high cardiovascular risk

P.P. Kravchun, I.P. Dunaieva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** Atherosclerotic cardiovascular disease is significant part of cardiovascular diseases, the morbidity and mortality from which is constantly increasing all over the world, including and in Ukraine. The methods of treatment specified in the guidelines do not always coincide with everyday medical practice. This is connected, including, with the low adherence of patients to treatment, especially in case of simultaneous administration of several drugs. The type of antiplatelet therapy — dual antiplatelet therapy — is quite important in the secondary prevention of many cardiovascular complications in high-risk patients. Main components of dual antiplatelet therapy — acetylsalicylic acid and clopidogrel have been well studied for several decades when taken simultaneously. The results of many clinical studies of effectiveness are given, as well as the latest clinical recommendations for prescribing a combination of acetylsalicylic acid with clopidogrel in patients with vascular complications. In Ukraine, the drug Clovask — a fixed combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel — is presented.

**Key words:** atherosclerotic cardiovascular disease, dual antiplatelet therapy, Clovask.

#### Information about the authors:

Kravchun Pavlo P. — MD, Professor, Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. [orcid.org/0000-0001-7671-1077](https://orcid.org/0000-0001-7671-1077). E-mail: [pp.kravchun@knu.edu.ua](mailto:pp.kravchun@knu.edu.ua)

Dunaieva Inna P. — Candidate of Medical Sciences, Associate professor, Honored Doctor of Ukraine, Associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. [orcid.org/0000-0003-3061-3230](https://orcid.org/0000-0003-3061-3230).

Надійшла до редакції/Received: 04.03.2024

Прийнято до друку/Accepted: 13.03.2024