



# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА (ПЛАВИКС) И ЕГО ДЖЕНЕРИКА (КЛАПИТАКС): РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Скотников А.С., Сизова Ж.М., Багликов А.Н.,  
Рожнова О.Г., Новицкий Н.И.

## СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА (ПЛАВИКС) И ЕГО ДЖЕНЕРИКА (КЛАПИТАКС): РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Скотников А. С.<sup>1,2</sup>, Сизова Ж. М.<sup>1</sup>, Багликов А. Н.<sup>3</sup>, Рожнова О. Г.<sup>2</sup>, Новицкий Н. И.<sup>3</sup>

**Цель.** Сравнить антитромбоцитарную активность оригинального клопидогрела и его дженерика, а также изучить рутинную практику приёма антитромбоцитарных препаратов пациентами со стабильными проявлениями атеросклероза.

**Материал и методы.** Общее число наблюдаемых пациентов, ранее получавших клопидогрел, составило 186 человек, из которых 54 человека амбулаторно длительно принимали оригинальный клопидогрел, а остальные 132 пациента — его дженерики. Аденозиндифосфат индуцированная активность тромбоцитов определялась в двух группах пациентов (n=57) принимавших поочередно Плавикс и Клапитакс до замены препарата и через 14 дней после замены.

**Результаты.** При смене препаратов в группе 1 (Клапитакс→Плавикс) и группе 2 (Плавикс→Клапитакс) уровень достигнутого эффекта сохранялся, а в группе 2 характеризовался дополнительным статистически не значимым снижением. Нежелательных явлений, связанных с проведением антиагрегантной терапии не выявлено. На стационарном этапе в терапии 117 больных авторами была зафиксирована замена (в т.ч. неоднократно) оригинального клопидогрела на его различные дженерики (n=65), и наоборот (n=52), что было связано с рядом рутинных причин, среди которых пожелания пациентов и их родственников, особенности лекарственного обеспечения лечебно-профилактического учреждения, на базе которого проводилась неинтервенционная программа.

**Заключение.** Установленная одинаковая остаточная реактивность тромбоцитов после приема Клапитакса и Плавикса в двух группах свидетельствует об их терапевтической эквивалентности.

**Ключевые слова:** антиагреганты, терапевтическая эквивалентность, клопидогрел, Клапитакс, Плавикс.

<sup>1</sup>ФГАО ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава РФ, Москва; <sup>2</sup>АНО Научно-исследовательский центр коморбидной патологии "Рациональная медицина", Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ Калужской области Городская клиническая больница № 2 "Сосновая роща", Калуга, Россия.

Скотников А. С.\* — к.м.н., Сизова Ж. М. — д.м.н., профессор, Багликов А. Н. — к.м.н., Рожнова О. Г. — врач, Новицкий Н. И. — врач.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): skotnikov.as@mail.ru

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 02.04.2018

Рецензия получена 04.04.2018

Принята к публикации 11.04.2018

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 75–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-75-81>

## COMPARISON OF THE ORIGINAL (PLAVIX) AND GENERIC (CLAPITAX) CLOPIDOGREL ON PLATELET AGGREGATION: OBSERVATIONAL STUDY

Skotnikov A. S.<sup>1,2</sup>, Sizova Zh. M.<sup>1</sup>, Baglikov A. N.<sup>3</sup>, Rozhnova O. G.<sup>2</sup>, Novitsky N. I.<sup>3</sup>

**Aim.** To compare antiplatelet activeness of the original clopidogrel and its generic, and to evaluate the routine practice of antiplatelet drugs intake by clinically stable patients aiming prevention of atherothrombosis.

**Material and methods.** Total number of patients that have been taking clopidogrel: 186, of those at outpatient stage 54 on original clopidogrel, the rest 132 on generic. Adenosindiphosphate-induced activeness was measured in two groups (n=57) taking consequently Plavix and Clapitax before replacement of the drug and 14 days after.

**Results.** At interchange of the drug in group 1 (Clapitax to Plavix) and group 2 (Plavix to Clapitax) the grade of achieved effect remained, and in group 2 it showed additional non-significant decrease. Adverse events related to antiplatelet therapy were not registered. At in-patient stage, 117 patients had an interchange of the drug (incl. several times) of original clopidogrel to its various generics (n=65), and vice versa (n=52), that was related to a range of

routine reasons, of those patient and relatives preferences, specifics of drug supply in a clinic.

**Conclusion.** The found equal residual reactivity of the platelets after Clapitax and Plavix intake in two groups witness on therapeutical equivalence of the drugs.

**Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 75–81**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-75-81>

**Key words:** antiplatelets, therapeutical equivalence, clopidogrel, Clapitax, Plavix.

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>Scientific-Research Center of Comorbid Pathology "Rational Medicine", Moscow; <sup>3</sup>Kaluzhskaya Oblast City Clinical Hospital № 2 "Pine Grove", Kaluga, Russia.

Агрегация тромбоцитов в местах поврежденного эндотелия запускает каскад реакций, завершающихся образованием тромба, способного привести к окклюзии склерозированного сосуда. Атеротромбоз — наиболее частая причина сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт, кото-

рые преобладают в структуре смертности и инвалидизации во всем мире. Именно поэтому антиагрегантная терапия играет важную роль в профилактике и лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом.

К наиболее частым кардиологическим показаниям антиагрегантов относятся острый коронарный

синдром (ОКС) и инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОКС и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; нестабильная стенокардия; постинфарктный кардиосклероз; стабильная стенокардия напряжения; ревматический митральный порок с мерцательной аритмией и эпизодами системной эмболии на фоне приема оральных антикоагулянтов (при МНО 2,0-3,0); пролапс митрального клапана; транзиторные ишемические атаки; сочетание механических протезов клапанов сердца с мерцательной аритмией, инфарктом миокарда, расширением левого желудочка, поражением эндокарда, низкой фракцией выброса; биологические протезы клапанов и синусовый ритм при отсутствии инфаркта миокарда, расширения левого желудочка, поражения эндокарда, низкой фракции выброса. Основными кардиохирургическими показаниями являются ангиопластика с последующим стентированием или без него, а также аорто-коронарное шунтирование.

Антиагреганты широко применяются в неврологии с целью лечения ишемического инсульта, установленного с помощью компьютерной томографии (КТ) и продолжительностью более трех часов; профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак; терапии асимптомного и рецидивирующего стеноза сонных артерий; профилактики ишемических инсультов, связанных с атеросклерозом аорты и ее ветвей, открытым овальным окном, наличием тромбов в дуге аорты; профилактики церебральных ишемических эпизодов и проведения каротидной эндартерэктомии.

Кроме того, антиагреганты назначают при ишемической болезни сосудов нижних конечностей; реконструктивных операциях на них; с целью предотвращения тромбозов при сахарном диабете (СД) и антифосфолипидном синдроме; а также для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Препараты тиенопиридиновой группы, к которым относится клопидогрел, являются наряду с ацетилсалициловой кислотой (АСК) важнейшей составляющей антиагрегантной терапии. В то же время, обширная доказательная база и высокий профиль безопасности в отношении нежелательных явлений в области желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), объясняемый стимуляцией образования простагландина и простагландинов E1 и D2, а также выраженным ангиогенезом, обеспечивающим регенерацию поврежденных слизистых оболочек желудка и кишечника, укрепили прежде всего клопидогрел на одной из ведущих позиций врачебного рейтинга популярности антиагрегантов [1].

Преимущества клопидогрела в аспектах безопасности позволили добавить его к АСК с целью проведения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), которая показана всем больным ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST) независимо от выбора

стратегии их ведения (инвазивно или консервативно) сроком на 12 мес. или дольше [2]. Максимально возможная длительность двойной антитромбоцитарной терапии пока не определена, а поэтому её продолжение может обсуждаться в случаях имплантации стента, выделяющего лекарство, в левой основной коронарной артерии; СД 2 типа; при условии низкого риска кровотечения, определенного по шкале CRUSADE [3].

Известно, что при ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Предпочтение клопидогрелу следует отдавать при необходимости неопределенно долгой терапии больных, перенесших ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда (ОИМ) и ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST; при окклюзионной болезни периферических артерий; а также при аспиринорезистентности и непереносимости АСК.

Вместе с тем, лечение оригинальным клопидогрелом связано со значительными материальными расходами, которые в большинстве случаев несет сам пациент. При этом, наличие большого выбора дженерических клопидогрелов различной стоимости не менее остро, чем раньше, ставит перед врачом и пациентом извечный вопрос — все ли препараты клопидогрела сопоставимы по своим антиагрегантным свойствам и влиянию на прогноз больных?

По данным исследования CRAVITAS [4], определение агрегационной активности тромбоцитов, не рекомендуемое в рутинной практике, тесно коррелирует с клиническими исходами. Следовательно, сопоставление данного параметра для двух клопидогрелов (оригинала и дженерика) позволяет говорить об их взаимозаменяемости.

Целью нашей работы было сравнение антитромбоцитарной активности оригинального клопидогрела и его дженерика, а также изучение рутинной практики приёма антитромбоцитарных препаратов пациентами со стабильными проявлениями атеросклероза (профилактика атеротромбоза у пациентов со стабильными проявлениями коронарного, церебрального, периферического атеросклероза) в рамках неинтервенционного исследования.

### Материал и методы

Неинтервенционную программу проводили на базе кардиологического отделения ГБУЗ Калужской обла-

сти “Городская клиническая больница № 2 “Сосновая роща” г. Калуга. До начала исследования авторами было получено одобрение локального этического комитета (протокол заседания № 15 от 24.10.2016г).

Наблюдение осуществляли за пациентами, которым после перенесенного ранее ОИМ их лечащим врачом в стационаре (в т.ч., при участии смежных специалистов, кафедральных консультантов, консилиума) проводилась ДАТТ, включающая АСК и клопидогрел в поддерживающей дозе 75 мг/сут.

Обязательным условием включения в наблюдательную программу являлись наличие подписанного информированного листка пациента и возраст старше 18 лет. После подписания информированного согласия в течение 24 ч проводился скрининг для уточнения соответствия больных критериям включения и невключения в него. При наличии клинических состояний и прочих особенностей пациента, которые по мнению лечащего врача не требовали назначения клопидогрела или способствовали его отмене, пациент не включался или выбывал из неинтервенционного исследования.

Критериями невключения являлись: декомпенсированная артериальная гипертензия; подтвержденные эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; выраженные нарушения функций почек и печени; геморрагический синдром; непереносимость клопидогрела; хроническая алкогольная интоксикация; беременность и лактация; а также тяжёлая коморбидная патология, требующая комплексного медикаментозного лечения.

В исследование также не включали пациентов, принимающих клопидогрел вместе с другими антиагрегантами (кроме АСК), в сочетании с любыми антикоагулянтами, в сочетании с ингибиторами протонной помпы, уменьшающими его эффективность (омепразол, эзомепразол), а также вместе с другими препаратами, влияющими на адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов (например, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина).

Общее число наблюдаемых пациентов, уже получающих клопидогрел, составило 186 человек, из которых 54 амбулаторно длительно принимали оригинальный клопидогрел, а остальные 132 — его дженерики (44 человек “Зилт” (КРКА), 32 — “Плагрил” (Др. Реддис), 29 — “Клапитакс” (ЕСКО ФАРМА); 22 — “Эгитромб” (Эгис) и т.д.).

На стационарном этапе в терапии 117 больных авторами была зафиксирована замена (в т.ч. неоднократная) оригинального клопидогрела на его различные дженерики (n=65), и наоборот (n=52), что было связано с рядом рутинных причин, среди которых пожелания пациентов и их родственников, особенности лекарственного обеспечения лечебно-профилактического учреждения, на базе которого проводилась неинтервенционная программа, и т.д.

75 150 300  
**Клапитакс**  
Клопидогрел

*Чтобы жить  
дольше*



**УНИКАЛЬНЫЙ<sup>1</sup>**

**ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ<sup>2</sup>**

**ВЫГОДНЫЙ<sup>3</sup>**

*Защита от  
атеротромбоза  
любой локализации*



**ESKO PHARMA**  
excellence is in idea

ЕСКО ФАРМА,  
142717, Московская обл.,  
Ленинский р-н, п. Развилка,  
квартал 1, вл. 9  
тел. +7 495 980 95 15;  
[WWW.ESKOPHARMA.RU](http://WWW.ESKOPHARMA.RU)

1. По разнообразию дозировок клопидогрела  
2. По данным исследований биоэквивалентности  
3. По стоимости курса лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом,  
а также некоторыми дженериками

**Таблица 1**  
**Характеристики наблюдаемых групп пациентов (n=57)**

Показатели	Группа "1" (n=29)	Группа "2" (n=28)
Возраст, лет	57,7±4,3	58,2±4,1
Пол (мужчины/женщины)	18/11	16/12
Курение	5	4
ОКС/ОИМ в анамнезе	29	28
ОНМК в анамнезе	2	3
ФП	0	0
АГ	27	25
СД 2 типа	3	3
Атерогенная дислипидемия	27	26
ХСН	9	8
I-II класс NYHA	8	7
III-IV класс NYHA	1	1
ХБП	13	11
C1-C3a	13	11
C3b-C5	0	0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9±1,2	28,5±1,3
САД (исходно), мм рт.ст.	162,1±8,1	157,8±7,3
ДАД (исходно), мм рт.ст.	97,3±3,5	95,2±3,2
ЧСС (исходно), уд./мин	162,1±8,1	162,1±8,1
Гемоглобин, г/л	132,1±12,1	134,2±11,8
Эритроциты, Т/л	4,3±0,4	4,1±0,5
Лейкоциты, Г/л	7,6±0,8	7,2±0,7
Тромбоциты, Г/л	304,1±24,6	302,1±30,1
Глюкоза крови, ммоль/л	5,2±1,2	5,5±0,9
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±0,7	4,3±0,8
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,6±0,8	2,5±0,7
Общий билирубин, мкмоль/л	16,7±2,7	15,9±2,8
Креатинин крови, мкмоль/л	91,7±14,9	93,6±13,4

**Примечание:** \* — соответствует значению  $p < 0,05$  при сравнении по показателям между группами.

**Сокращения:** ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

**Таблица 2**  
**Синописис исследования**

Процедуры визита	Скрининг	Наблюдение		
		Д <sub>1</sub>	Д <sub>7</sub>	Д <sub>14</sub>
Подписание информированного согласия	+			
Общее клиническое обследование		+	+	+
Оценка сопутствующей патологии	+			
Оценка сопутствующей терапии	+		+	+
Общий и биохимический анализ крови; ЭКГ		+		+
АДФ индукция		+		+
Агрегация тромбоцитов		+		+
Оценка нежелательных явлений	+	+	+	+

**Сокращения:** ЭКГ — электрокардиография.

Из 65 случаев замены оригинального клопидогрела на его аналог, дженерическим препаратом в 28 случаях являлся “Клапитакс” (ЕСКО ФАРМА), в 21 случае — “Зилт” (КРКА), в 16 — “Плагрил” (Др. Реддис).

Именно из них авторами были сформированы две группы, равнозначные по численности, возрасту, полу, гендерным параметрам, тяжести основного заболевания, потребовавшей очередной госпитализации, а также спектру сопутствующей патологии (табл. 1). Учитывая интерес авторов к новым аналогам клопидогрела, еще не достаточно известным на рынке, более детальное дальнейшее наблюдение проводили за пациентами, в терапии которых присутствовал препарат Клапитакс в дозе 75 мг (n=57).

Именно из этих 57 больных были сформированы две когорты сравнения: группа “1” (n=28) — предшествующая амбулаторная терапия оригинальным клопидогрелом (Плавикс) с последующей заменой в стационаре на дженерический аналог (Клапитакс); группа “2” (n=29) — предшествующая амбулаторная терапия воспроизведенным клопидогрелом (Клапитакс) с последующей заменой в стационаре на оригинальный препарат (Плавикс)).

Длительность проспективного наблюдения за каждым пациентом составила 14 дней и подразумевала ряд необременительных для врачей и пациентов процедур, которые проводили при поступлении в стационар (Д<sub>1</sub>), а также на 7-й (Д<sub>7</sub>) день лечения и при выписке из стационара (Д<sub>14</sub>) (табл. 2).

Обследование пациентов подразумевало повторное выполнение стандартных методов лабораторного и инструментального обследования, включающих общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, а также определение остаточной реактивности тромбоцитов методом оптической агрегатометрии, в основе которого лежит способность тромбоцитов под воздействием индукторов (аденозин-5'-дифосфорная кислота динатриевая соль в конечной концентрации при агрегатометрии 5 мкг/мл) активироваться и образовывать клеточные агрегаты (табл. 2).

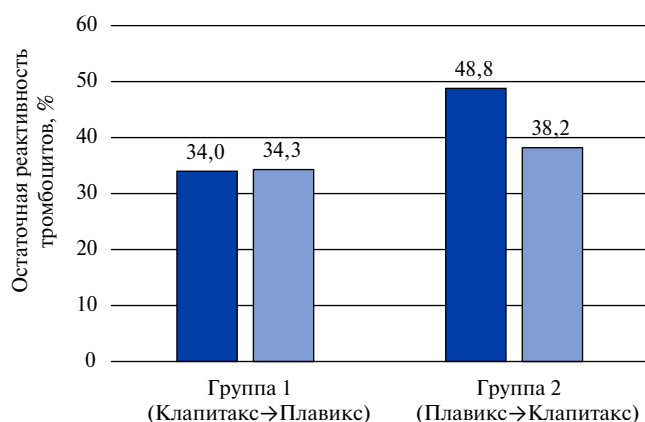
Данное лабораторное исследование проводилось на оптическом двухканальном агрегометре Chrono-log (США), определяющем степень изменения светопропускания инфракрасного луча PRP по мере развития агрегации после добавления к ней индуктора (спектрофотометрия с фиксированной длиной волны PRP при температуре 37° С, метод Борна).

Практически все использованные методы обследования пациентов повседневно используются в практике врача, лишь оценка ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих терапию АСК или клопидогрелом или ими вместе, не является рекомендованной (Ib-C) [5], в связи с чем в информированном согласии авторы уведомляли всех пациентов о минимальной дополнительной нагрузке

Таблица 3

Витальные показатели и лабораторные данные

Показатель	Плавикс		Клапिताкс	
	День 1	День 14	День 1	День 14
Витальные показатели				
САД	127,4±10	126,2±9,9	127,5±8,2	126±8,5
ДАД	78,7±6,3	79±6,9	78,5±5,3	77,3±6
ЧСС, уд./мин	68,2±6	67,6±5	68,5±5,9	67,7±5,6
Общий анализ крови				
Гемоглобин	145,8±13	144,3±13,4	144±14,4	143,6±13,6
Эритроциты	4,8±0,5	4,8±0,4	4,7±0,8	4,9±0,4
Лейкоциты	7,6±1,1	7,3±1,2	7,6±1,2	7,5±0,7
Тромбоциты	304,1±44,5	300±43,5	303,1±50,4	300,3±43,4
Биохимический анализ крови				
Глюкоза	5±0,9	4,9±0,9	4,9±0,8	4,8±0,8
Холестерин	4,3±0,7	4,1±0,7	4,2±0,8	3,9±0,5
ХС-ЛПНП	2,5±0,8	2,4±0,7	2,5±0,8	2,2±0,5
Билирубин	16,7±2,7	15,5±2,5	15,9±2,8	15,6±2,7
Креатинин	89,7±14,9	88,5±12,4	86,5±13,4	84,7±10,8
АСТ	26,2±6,5	26±5,9	24,6±5,5	25,7±5,3
АЛТ	26,4±7,7	26,3±7,9	28,5±8	26,7±6,7



■ Д1 □ Д14

Рис. 1. Сравнение остаточной реактивности тромбоцитов.

на них в виде взятия крови из локтевой вены для проведения лабораторной методики, не входящей в стандарты оказания медицинской помощи при их заболевании.

Показатель прироста светопропускания (данные оптической агрегатометрии, измеряется в процентах) был единственным в настоящем исследовании параметром эффективности проводимой терапии. Данный параметр оценивался в двух временных точках для каждого периода исследования: после терапии оригинальным клопидогрелом и после окончания наблюдения за терапией воспроизведенным клопидогрелом.

Для каждого периода исследования рассчитывалась разность параметров между вторым и первым измерениями, были образованы 2 переменные, отражающие изменение параметра эффективности: в период приёма оригинального клопидогрела и в период приёма воспроизведенного клопидогрела: отрицательные значения переменных говорили о снижении показателя прироста светопропускания, а положительные — об его увеличении.

Настоящее исследование являлось наблюдательным, поэтому в нем не было формальной статистической гипотезы, однако мощность исследования достаточна для статистического сравнения периодов исследования.

Также был проведен расчёт разности переменных, который позволил сравнить динамику результатов агрегатометрии между двумя периодами исследования; для данной переменной были рассчитаны описательные статистики, предусмотренные для непрерывных данных, в т.ч. и односторонний 95% ДИ. Дополнительно проводилось сравнение переменных с помощью t-теста для зависимых выборок, или непараметрического теста Уилкоксона для зависимых выборок.

Таблица 4

Значения АДФ-индуцированной активности тромбоцитов

Значения описательной статистики	Плавикс	Клапिताкс
Среднее	41,57	36,1
Стандартное отклонение	19,71	16,66
Медиана	39,5	32
Мода	44	14
Минимум	16	14
Максимум	89	71

Результаты

За 14 дней наблюдения за пациентами, получающими разные препараты клопидогрела, нежелательных явлений со стороны органов кроветворения и пищеварения, а также центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, не зафиксировано. Достоверной динамики лабораторных и инструментальных показателей к 14-му дню терапии клопидогрелом также не было получено (табл. 3). При смене препаратов в группе 1 (Клопидогрел → Плавикс) и группе 2 (Плавикс → Клопидогрел) уровень достигнутого эффекта сохранялся, а в группе 2 характеризовался дополнительным статистически не значимым снижением (рис. 1).

Агрегация тромбоцитов (прирост светопропускания) в каждой из групп идентично снизилась и находилась в рамках референсных значений вне зависи-

Таблица 5

Сравнение выборок (парный t-критерий Стьюдента)

Параметр	Значение t-критерия Стьюдента	Уровень статистической значимости (p)	Гипотеза о равенстве нулю разности средних двух связанных выборок (при $\alpha=0,05$ )
АДФ-индуцированная активность тромбоцитов	1,18	0,2475	Недостаточно оснований для отклонения нулевой гипотезы

Таблица 6

Сравнение средних розничных цен по данным IMS за 2017г

Антитромбоцитарный препарат	Средняя стоимость 1 мес. терапии, руб.
Брилинта (тикагрелор), Астра Зенека	4800
Плавикс, Санофи-Авентис	2840
Зилт, КРКА	1000
Клапिताкс, ЕСКО ФАРМА	520
Плагрил, Др.Реддис	440

мости от последовательности приема двух форм клопидогрела, что, в свою очередь, подразумевает одинаковый терапевтический эффект и схожее влияние оригинального и дженерического (Клапिताкс) препаратов клопидогрела на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, ставших поводом для их назначения.

Как видно в таблицах 4 и 5, через 14 дней приёма клопидогрела у пациентов, перешедших с дженерического препарата Клапिताкс на оригинальный клопидогрел (группа 1), как и у больных, перешедших с оригинального клопидогрела на дженерический препарат Клапिताкс (группа 2), существенных различий в АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов получено не было ( $p=0,2475$ ). Не обнаружено статистически значимых различий ни по фактору “Препарат”, ни по фактору “Период”. Использована специальная модификация t-критерия Стьюдента для АБ/БА кроссовер-дизайна.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования становятся еще более актуальными учитывая, что при всех плюсах клопидогрела терапию оригинальным препаратом получает относительно узкий круг больных. Основной причиной отказа от приема оригинального клопидогрела является его высокая стоимость (табл. 6). Назначение более доступных по цене дженериков клопидогрела, сохраняющих на таком же высоком уровне качество антитромбоцитарной терапии, несомненно повышает комплаинс большинства больных ИБС. Рост требований к качеству препаратов дженериков вызван неуклонным расширением практики их назначения. Кроме того, в клинической практике нередки случаи, когда клопидогрел

не демонстрирует достаточного антитромбоцитарного эффекта или вовсе не оказывает влияния на пациента и его прогноз. Резистентность к клопидогрелу обусловлена большим количеством составляющих (гендерных, социальных, фармакологических и т.д.), но путей её преодоления не так много. Среди доступных по цене — увеличение нагрузочной (до 600 мг/сут.) и поддерживающей (до 150 мг/сут.) доз клопидогрела, соблюдение которых допустимо [6], но не всегда возможно по ряду причин, обусловленных соматическим статусом больного. Из всех препаратов клопидогрела только Клапिताкс выпускается в трех дозировках: 75 мг, 150 мг и 300 мг.

Одним из более дорогостоящих способов преодоления невосприимчивости к клопидогрелу является назначение тикагрелора. Ключевой особенностью данного препарата являются быстрое начало действия, короткий период полужизни и обратимый характер связывания с соответствующими рецепторами, что удобно в неотложных ситуациях, а также в случаях вынужденной отмены препарата незадолго до внепланового аорто-коронарного шунтирования и реваскуляризации [7-11] (кроме раннего чрескожного коронарного вмешательства).

С другой стороны, короткий период полувыведения диктует необходимость назначения тикагрелора (имеется только пероральная форма) в поддерживающей дозе дважды в сутки, что, вероятно, несколько снижает комплаинс пациентов при длительном применении по сравнению с однократным приёмом препарата. Следующими обсуждаемыми моментами, свойственными приёму тикагрелора, являются одышка, желудочковые паузы, брадикардия, а также транзиторное повышение уровней креатинина и мочевой кислоты, генез которых может быть связан со временным подавлением захвата аденозина и увеличением его концентрации, участием тикагрелора в пуриновом обмене, а также обратимостью его связи с рецепторами  $P_2Y_{12}$ . Из данных ограничений следует осторожность и избирательность его назначения, особенно пациентам с хронической обструктивной болезнью лёгких, бронхиальной астмой, подагрой, атриовентрикулярными блокадами, хронической болезнью почек и, конечно же, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ.

Переход с клопидогрела на тикагрелор признан целесообразным лишь при сниженной реакции на клопидогрел, т.к. на 7-е сутки АДФ-индуцирован-

ная агрегация тромбоцитов у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получающих тикагрелор, достоверно ниже [12].

### Заключение

В рутинной практике происходит частая замена оригинального препарата на дженерики по различным причинам, в том числе из-за высокой стоимости лече-

ния. Препарат Клапитакс является качественным дженериком, производимым по стандартам GMP, сертифицированным ВОЗ, с подтвержденной терапевтической эквивалентностью, что позволяет широко использовать его по показаниям, обозначенным для оригинального клопидогрела. Относительно доступная цена этого препарата (табл. 6) может значительно повысить приверженность пациентов к лечению.

### Литература

1. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2003; 107: 966-72. DOI: 10.1161/01.CIR.0000051362.96946.15.
2. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2006 Dec 5; E1-E10.
3. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) investigators. Effects of dopedogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494-8.
4. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. A time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a Verify Now P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. 2011 Sep 6; 124 (10):1132-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029165.
5. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm161.
6. Palmerini T, Barozzi C, Tomasi L, et al. A randomised study comparing the antiplatelet and antiinflammatory effect of clopidogrel 150 mg/day versus 75 mg/day in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and poor responsiveness to clopidogrel: results from the DOUBLE study. *Thromb Res*. 2010; 125 (4): 309-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.06.016.
7. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7.
8. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(6):672-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.029.
9. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective e randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011; 342: d3527. DOI: 10.1136/bmj.d3527.
10. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur.Heart J*. 2014; 35 (31): 2083-93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu160.
11. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1016-27.
12. Tavlueva EV, Yarkovskaya AP, Penskaya TY, et al. Hypoaggregatory effect in patients with myocardial infarction with an elevation of the ST segment with the replacement of clopidogrel with ticagrelor. *Atherothrombosis*. 2016; 2: 54-60. (In Russ.) Тавлуева Е.В., Ярко́вская А.П., Алексеенко А.В., и др. Гипоагрегационный эффект у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при замене клопидогрела на тикагрелор. *Атеротромбоз*, 2016; 2: 54-60. DOI: 10.21518/2307-1109-2016-2-54-60.