

Оценка эффективности и приверженности больных с ишемической болезнью сердца лечению комбинированным препаратом ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела: исследование КОБРА

Н.В. Ломакин¹, Л.И. Бурячковская^{✉2}, А.А. Сеничкина¹, А.Б. Сумароков², Ю.В. Доценко², В.И. Казей³

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ООО «ЭКЗАКТ ЛАБС», Москва, Россия

✉ livbur@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и приверженности лечению комбинированной лекарственной формой ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела в сравнении с раздельным приемом препаратов при остром коронарном синдроме у больных с хроническим коронарным синдромом после имплантации коронарного стента.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 больных, рандомизированных в группы терапии с раздельным приемом оригинальных препаратов клопидогрела Плавикс® («Санофи») и АСК Аспирин® Кардио («Байер») или фиксированной комбинацией воспроизведенного препарата Плагрил® А («Д-р Редди's Лабораторис Лтд»). Первые 7–10 дней после индексного события все больные находились в стационаре на раздельном приеме препаратов, затем в течение 4 мес амбулаторно получали двойную антитромбоцитарную терапию соответствующими препаратами, последние 2 мес наблюдения пациенты приобретали препараты самостоятельно. Контроль эффективности терапии и приверженности больных лечению осуществлялся по данным клиники, показателям агрегации тромбоцитов и уровня тромбоксана В₂ (ТХВ₂), салициловой кислоты и метаболита клопидогрела (карбоксильная кислота) в крови на 7-й день болезни и через 8 и 16 нед лечения.

Результаты. Большинство больных были пожилые (средний возраст 68,3±10,6 года), женщины составляли 35%. Показатели агрегации тромбоцитов в условиях стационара, через 8 и 16 нед между больными, принимавшими раздельную терапию или фиксированную комбинацию, не отличались. Воспроизведенный препарат Плагрил® А подавлял агрегационный ответ сходно с оригинальными препаратами. Исходно, в период рандомизации, концентрации ТХВ₂, салициловой кислоты и карбоксильного метаболита клопидогрела в крови были сопоставимы в обеих группах больных ($p>0,05$). Через 8 нед терапии больные, получавшие Плагрил® А, имели достоверно более низкие значения ТХВ₂ по сравнению с раздельным приемом Плавикса и Аспирина Кардио, составляя 0,1±0,05 нг/мл против 0,2±0,23 нг/мл соответственно ($p<0,001$). Через 16 нед различия сохранялись, а концентрация ТХВ₂ достигала 0,28±0,56 нг/мл против 0,43±0,48 нг/мл соответственно ($p=0,006$). Различий по содержанию салициловой кислоты и карбоксильного метаболита клопидогрела в крови между группами больных на всем периоде исследований не выявлено. Приверженность антитромбоцитарной терапии на этапе стационарного лечения составляла 100%. В первые 8 нед наблюдалось ее снижение до 74,5%, а через 16 нед – до 71,5%. При раздельном назначении приема препаратов чаще их пропуск касался АСК, что наблюдалось в 21,2% случаев, в то время как клопидогрел пропускали только 5% больных.

Заключение. Плагрил® А биоэквивалентен и сравним по эффективности с оригинальным АСК и клопидогрелом, принимаемым раздельно, по воздействию на активность тромбоцитов и уровень метаболита клопидогрела в крови. Приверженность больных с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом приему фиксированной комбинации клопидогрела и АСК достоверно выше, чем при раздельном приеме этих препаратов, как на этапах бесплатного лечения, так и при самостоятельной покупке препаратов.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, приверженность вторичной профилактике, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Сеничкина А.А., Сумароков А.Б., Доценко Ю.В., Казей В.И. Оценка эффективности и приверженности больных с ишемической болезнью сердца лечению комбинированным препаратом ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела: исследование КОБРА. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 61–69. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200780

Original Article

Use of combination pills with acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary artery disease. Efficacy and assessment of adherence to treatment: Kobra Study

Nikita V. Lomakin¹, Liudmila I. Buryachkovskaya^{✉2}, Anastasya A. Senichkina¹, Alexander B. Sumarokov², Ulyia V. Docenko², Vasily I. Kazey³

¹Central Hospital with Outpatient Department, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³EXAKTE LABS, Moscow, Russia

✉ livbur@mail.ru

Abstract

Aim. Assessment of the efficacy and adherence to treatment with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel combination drug compared to separate administration of the drugs in patients with acute coronary syndrome and patients with chronic coronary syndrome after coronary stent implantation.

Materials and methods. The study included 100 patients randomized to receive either original clopidogrel (Plavix® Sanofi) only or original ASA (Aspirin® Cardio Bayer) only or the generic fixed drug combination (Plagril® A Dr. Reddy's Laboratories Ltd.). Over the first 7–10 days after the index event, all patients were treated with a separate drug in the hospital, then received double antiplatelet therapy with appropriate drugs on an outpatient basis for 4 months, and purchased the drugs on their own for the last 2 months of follow-up. Monitoring the efficacy of therapy and patient adherence to treatment was carried out according to the clinic data, platelet aggregation indicators and blood thromboxane B₂ (ТХВ₂), salicylic acid and clopidogrel metabolite (carboxylic acid) levels on the 7th day after disease onset and after 8 and 16 weeks of treatment.

Results. Most of the patients were elderly (mean age 68.3±10.6 years), of them 35% were women. After 8 and 16 weeks of treatment in hospital, platelet aggregation indicators did not differ between patients taking separate drugs or a fixed combination. The generic Plagril® A inhibited the aggregation

response similarly to the original drugs. At moment of randomization, baseline blood TXB₂, salicylic acid and the carboxyl metabolite of clopidogrel levels were comparable in both groups of patients ($p>0.05$). After 8 weeks of therapy, patients taking Plagril® A had significantly lower TXB₂ levels compared with the separate administration of Plavix and Aspirin Cardio: 0.1 ± 0.05 ng/ml vs 0.2 ± 0.23 ng/ml, respectively ($p<0.001$). After 16 weeks, TXB₂ levels reached 0.28 ± 0.56 ng/ml vs 0.43 ± 0.48 ng/ml, respectively ($p=0.006$). There were no differences in blood salicylic acid and clopidogrel carboxyl metabolite blood levels between the groups of patients during the entire study period. Adherence to antiplatelet therapy during inpatient period of treatment was 100%. In the first 8 weeks, it decreased to 74.5%, and after 16 weeks – to 71.5%. When taking the drugs separately, missing rate was higher in ASA group: 21.2% vs 5% in clopidogrel group.

Conclusion. Plagril® A is bioequivalent and as effective as the original ASA and clopidogrel taken separately, in terms of the effect on platelet activity and blood clopidogrel metabolite levels. The adherence to a fixed combination of clopidogrel and ASA in patients with acute coronary syndrome and patients with chronic coronary syndrome is significantly higher than when these drugs are taken separately, both at the stages of free treatment and when purchasing drugs on their own.

Keywords: antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, clopidogrel, adherence to secondary prevention, coronary heart disease

For citation: Lomakin NV, Buryachkovskaya LI, Senichkina AA, Sumarokov AB, Docenko UV, Kazey VI. Use of combination pills with acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary artery disease. Efficacy and assessment of adherence to treatment: Kobra Study. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 61–69. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200780

Введение

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) с использованием блокатора пуриновых P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в сочетании с ингибитором синтеза тромбоксана B₂ (TXA₂) ацетилсалициловой кислотой (АСК) в настоящее время служит неотъемлемой частью лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и показана после эндоваскулярного вмешательства у больных с хроническим коронарным синдромом (ХКС) длительностью не менее 1 года [1–3]. Эффект терапии достигается за счет подавления избыточной активности тромбоцитов, приводящей к нарушению в балансе системы гемостаза в сторону склонности к тромбообразованию. Низкая приверженность такой терапии приводит не только к снижению ее эффективности, но и к развитию повторных осложнений [4, 5]. Отсутствие приверженности лечению служит частой причиной неблагоприятных исходов [6]. Метаанализ 44 исследований, охвативший почти 2 млн больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), показал, что высокая приверженность терапии (>80%) встречается в 60% случаев и сопровождается снижением риска смерти от ССЗ на 20%, а смерти от любых причин – на 35%, в то время как низкая приверженность служит причиной не менее 13 смертей от ССЗ на 100 тыс. населения в год, или 9% всех смертей от ССЗ [7]. Анализ данных 49 978 больных с ОКС показал, что уже в 1-й месяц после события только 67% пациентов продолжали регулярный прием рекомендованной антитромбоцитарной терапии, а через 3 мес число их снизилось до 64%. Отказ от приема рекомендованных препаратов приводил к значительному повышению частоты неблагоприятных исходов у больных с ОКС после выписки [8].

В 2003 г. N. Wald и соавт. предложили использование лекарственной формы с фиксированными дозами двух и более препаратов (polypills – полипилюли). Они предположили, что прием препаратов в комбинированной форме полипилюли будет более эффективным в отношении снижения сердечно-сосудистых осложнений при наличии таких потенциальных факторов риска, как гиперхолестеринемия, гипертония, повышенная активация тромбоцитов, у всех лиц с ССЗ, но особенно в возрасте старше 55 лет [9]. Дальнейшие исследования подтвердили это, и кроме работы с мотивацией больных у врачей появилась возможность выбора средств в виде фиксированных комбинаций препаратов, от приема которых пациенты отказываются реже [10].

По данным метаанализа, включившего исследования 3140 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) из 6 стран, переключение на прием полипилюль, содержащих антитромбоцитарный препарат, статин и антигипертензивное средство, привело к увеличению приверженности. Через 12 мес 80% больных продолжали прием комбинированных препаратов, а при терапии с раздельным приемом их оставалось только 50%. Особенно выраженной эта разница была среди больных с высоким риском [11]. Согласно большому международному исследованию TIPS-3, прове-

денному в 9 странах, длившемуся 6 лет и включившему 5713 больных, применение полипилюль при лечении больных с ССЗ снижало число комбинированных точек по сравнению с плацебо на 21%, а добавление к ним АСК увеличивало этот эффект до 31% [12].

Фиксированная комбинация клопидогрела с АСК была разработана с целью упрощения схемы лечения и возможного повышения приверженности пациентов ДАТТ. Уже в первых исследованиях выявлено, что через 1 мес больные с ОКС реже отказывались от приема комбинированного препарата АСК и клопидогрела, чем при назначении отдельных лекарственных средств (7% против 17% соответственно) [13]. После этого стали появляться сходные воспроизведенные аналоги такой комбинации и проведены исследования их эквивалентности оригинальной форме и приверженности [14, 15].

В 2017 г. в России также появился воспроизведенный препарат с фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела Плагрил® А компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд» (Индия).

Цель исследования – определение лабораторной эффективности и приверженности терапии комбинацией фиксированных доз АСК и клопидогрела Плагрил® А по сравнению с раздельно принимаемыми оригинальными препаратами клопидогрела Плавикс® («Санофи») и АСК Аспирин® Кардио («Байер») среди больных с ОКС и ХКС после имплантации коронарного стента, нуждающихся в получении ДАТТ.

Материалы и методы

В проспективное инициативное одноцентровое Открытое пострегистрационное наблюдательное исследование приверженности терапии комбинированного препарата Плагрил® А (КОБРА) были включены 100 больных обоего пола с ОКС и ХКС после стентирования, которым показана длительная (не менее 1 года) ДАТТ.

Препарат Плагрил® А представляет собой комбинацию фиксированной дозы 75 мг АСК + 75 мг клопидогрела (Плагрил®), которая является лекарственной формой в виде капсул с модифицированным высвобождением. Исследование относится к IV фазе наблюдательных исследований, проводилось в Центральной клинической больнице с поликлиникой Управления делами Президента РФ. Поскольку данное исследование носит описательный характер, а при обработке полученных результатов не планировалась проверка статистических гипотез, то объем выборки задавался директивно и ограничивался 100 пациентами.

В исследование включались больные, поступавшие в отделение неотложной кардиологии с подтвержденным согласно принятым критериям диагнозом ОКС, а также пациенты с ХКС, прошедшие в ходе данной госпитализации эндоваскулярное лечение с имплантацией внутрикоронарного стента. К критериям отбора относились возраст от 30 до 85 лет, хорошо контролируемая артериальная гипертензия, наличие показаний к приему ДАТТ, отсутствие про-

типопоказаний к терапии АСК и клопидогрела, без высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне их приема, определяемое с помощью агрегатометрии. К критериям исключения относились противопоказания к приему препаратов, участие в других клинических исследованиях, беременность или кормление грудью. Перед включением в отобранную группу больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Каждому пациенту, соответствующему критериям включения, был присвоен рандомизационный номер. В первые 7 дней пребывания в отделении больные получали стандартную этиотропную терапию и ежедневно принимали 100 мг препарата Аспирин® Кардио и 75 мг препарата Плавикс® под контролем медицинского персонала. Далее больных рандомизировали в 2 группы (1:1) по 50 человек методом случайных чисел и включали в исследование, дизайн которого представлен на рис. 1.

Всем больным при выписке из стационара бесплатно выдавали необходимое количество препаратов для приема в течение последующих 8 нед. В одной группе пациенты получали Плагрил® А, а во второй – Аспирин Кардио® и Плавикс®. По истечении 8 нед больные приходили в клинику на контрольный визит и сдачу лабораторных анализов, после чего им рекомендовалось самостоятельно покупать данные препараты в аптечной сети и принимать в течение следующих 8 нед, а затем провести повторное обследование. Длительность исследования составила 16 нед. На старте терапии и в последующие контрольные сроки проводились опрос о приеме препарата, подсчет количества неиспользованных таблеток.

Группы больных были равноценны по возрастному-половому составу, антропометрическим показателям, клиническому состоянию, коморбидной патологии и общеклиническим лабораторным показателям (табл. 1). Большинство (72%) больных относились к старшей возрастной группе – 60–85 лет.

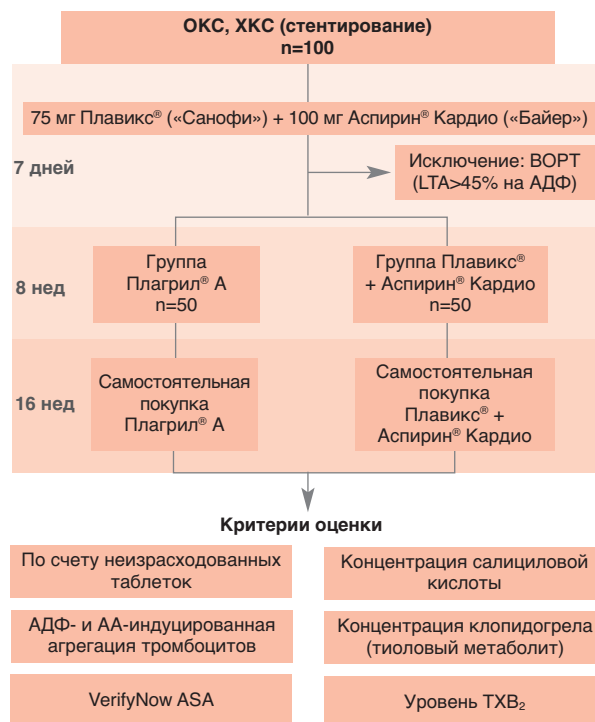
На этапе нахождения в стационаре, через 8 и 16 нед лечения, у больных определяли уровень салициловой кислоты (стойкий маркер фармакологической активности АСК), стойкий неактивный метаболит клопидогрела карбоксильную кислоту и TXB_2 в сыворотке.

Концентрацию салициловой кислоты и метаболита клопидогрела карбоксильную кислоту определяли с помощью масспектрометрии в сертифицированной для этих исследований лаборатории ООО «ЭКЗАКТЭ ЛАБС» (Москва). Методики определения метаболитов в крови описаны ранее [16, 17]. Количество TXB_2 в сыворотке крови больных измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ELISA kit ADI-900-002 в соответствии с инструкцией, предложенной производителем.

Агрегацию тромбоцитов анализировали в локальной лаборатории Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ и оценивали по степени изменения светопропускания образца при образовании агрегатов тромбоцитов (по Борну). В плазме крови определение проводили на автоматическом двухканальном лазерном агрегометре модели АЛАТ-2 (НПФ «Биола», Россия) с применением программы AGGR, версия 4.0. Функциональный ответ тромбоцитов на АСК регистрировали в ответ на 1,5 μM арахидоновой кислоты (референсный интервал 5–25%), а реакцию на клопидогрел – при активации 5 и 10 μM АДФ (отрезная точка 40 и 45% соответственно). В цельной крови агрегацию определяли на аппарате VerifyNow (Accumetrics, США) с использованием картриджей с АДФ ($\text{PRU} < 205$ ед) и арахидоновой кислотой ($\text{ARU} < 550$ ед).

В настоящем исследовании использовалась только описательная статистика. Исходные данные (демографические, антропометрические) и оцениваемые показатели представлены в зависимости от вида распределения данных с помощью описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное

Рис. 1. Дизайн исследования.



Примечание. ВОРТ – высокая остаточная агрегация тромбоцитов, LTA – показатель световой агрегатометрии, АДФ – индуктор аденозиндифосфат, АА – индуктор арахидоновая кислота.

значения, размах, квартили, число валидных случаев – для количественных переменных; абсолютное число, доля, распределение – для качественных переменных) по визитам.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2008 г.), правилами Надлежащей клинической практики, принятыми на Международной конференции по гармонизации технических требований, предъявляемых к фармацевтическим продуктам для применения у человека (ICH GCP), национальным стандартом о Надлежащей клинической практике (ГОСТ Р 52379-2005), протокол одобрен локальным этическим комитетом ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ [18]. Все рандомизированные пациенты предварительно подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Результаты

Общая продолжительность исследования для каждого пациента составила 16 нед. Досрочно вышли из исследования 10 пациентов. Из них 7 не явились на визит через 8 нед терапии, а у 3 возникли серьезные нежелательные явления: 2 – при раздельной терапии и 1 – на Плагриле А ($p=0,558$). В группе принимавших Плавикс® + АСК у 1 пациентки развилось маточное кровотечение, потребовавшее госпитализации и отмены АСК, а 1 больной скончался от прогрессирующей сердечной недостаточности, не связанной с приемом препаратов. В группе принимавших Плагрил® А произошел один случай ишемического инсульта, после которого прием клопидогрела был сохранен. При окончательном анализе в обследованную группу вошли 90 пациентов (44 человека на раздельном приеме и 46 в группе фиксированного препарата).

Показатели степени агрегации в плазме крови через 8 и 16 нед лечения не различались между больными из разных групп. Плагрил® А подавлял агрегационный ответ в равной степени с оригинальными препаратами. Через 16 нед на фоне приема самостоятельно приобретенных препаратов в ответ на 10 μM аденозиндифосфата (АДФ) у большего

Таблица 1. Клиническая характеристика больных			
Показатель	Плагрил® А (n=50)	Плавикс® + Аспирин® Кардио (n=50)	p
Возраст, лет	67,9±11,6	68,6±9,5	0,737
Мужчины/женщины	37/13	28/22	0,059
Масса тела, кг	77,6±13,1	79,9±15,5	0,412
Рост, см	172,1±9,5	169,6±7,6	0,152
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2±4,05	27,7±4,32	0,087
Гипертония, n (%)	46 (92)	46 (92)	0,999
Курение, n (%)	11 (22)	6 (12)	0,187
Дислипидемия, n (%)	19 (38)	25 (50)	0,227
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	10 (20)	11 (22)	0,806
Язвенная болезнь, n (%)	9 (18)	3 (6)	0,065
Кровотечения в анамнезе, n (%)	2 (4)	3 (6)	0,646
Прием АСК ранее, n (%)	36 (72)	37 (74)	0,822
Лабораторные показатели			
Гемоглобин, г/л	140,1±14,4	133,8±16,3	0,044
Эритроциты	4,6±0,5	4,5±0,6	0,418
Лейкоциты	6,5±2,6	6,5±2,1	0,970
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	229,1±49,3	226,9±47,6	0,948
СОЭ, мм/ч	3,88±6,54	3,92±6,55	0,850
Креатинин, мкмоль/л	93,1±17,1	89,3±22,2	0,335
АСТ, Ед/л	24,2±11,5	22,0±8,25	0,286
АЛТ, Ед/л	25,4±22,1	21,8±10,4	0,314
Глюкоза	5,6±1,3	6,2±1,6	0,051
Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.			

числа больных (83,7%) из принимавших Плагрил® А регистрировалась дезагрегация тромбоцитов, в то время как этот феномен наблюдался только у 59,5% лиц, находившихся на терапии Плавиксом с Аспирином Кардио ($p=0,013$). Появление дезагрегационного ответа на фоне лечения ингибиторами P_2Y_{12} свидетельствует как о высокой эффективности препарата этого ряда, так и о достаточной степени приверженности больного лечению. При анализе в цельной крови с помощью VerifyNow агрегационная активность тромбоцитов через 8 и 16 нед также не имела различий в целом по группам больных ни в ответ на АДФ (реакция на клопидогрел), ни на арахидоновую кислоту (реакция на АСК). Следует отметить, что степень подавления агрегации тромбоцитов воспроизведенным клопидогрелом Плагрилом и по данным этого метода не отличалась от действия оригинального препарата Плавикс® (табл. 2).

Исходно концентрации TXB_2 , карбоксильного метаболита клопидогрела и салициловой кислоты в крови были сопоставимы в обеих группах больных ($p>0,05$). Через 8 нед терапии больные, получавшие Плагрил® А, имели достоверно более низкие значения TXB_2 , важнейшего показателя эффективности действия АСК, по сравнению с отдельным приемом Плавикса и Аспирина Кардио, составляя $0,1\pm0,05$ нг/мл против $0,2\pm0,23$ нг/мл соответственно ($p<0,001$). Через 16 нед терапии такие различия сохранялись, а концентрация TXB_2 достигла уровней $0,28\pm0,56$ нг/мл против $0,43\pm0,48$ нг/мл соответственно ($p=0,006$). Проводимая терапия способствовала снижению концентрации TXB_2 в обеих группах (табл. 3). В отношении производного АСК салициловой кислоты и карбоксильного метаболита клопидогрела таких изменений не наблюдалось и различий по их содержанию в крови между группами больных на всем периоде исследования выявлено не было. Следует отметить, что в ходе лечения со временем их уровень в крови увеличивался независимо от формы принимаемых препаратов, что может быть связано

с их накоплением в крови или повышением всасываемости (см. табл. 3).

Эпизоды малых кровотечений, как правило подкожные гематомы, к 8 нед терапии возникали достоверно чаще в группе приема Плавикса и Аспирина Кардио, чем Плагрила А (43,5% против 13,6%, $p=0,03$). В интервале 8–16 нед терапии число эпизодов малых кровотечений было сопоставимо в обеих группах.

Приверженность больных антитромбоцитарной терапии на этапе стационарного лечения перед рандомизацией составляла 100%. На этапе первых 8 нед после выписки уже наблюдалось ее снижение, которое оценивали по подсчету оставшихся в упаковках таблеток. Приверженность антиагрегантной терапии в этом периоде суммарно составила 74,5%, но чаще пропуски назначенной терапии прослеживались среди больных, находившихся на раздельном приеме двух препаратов, один из которых 18,8% пациентов самостоятельно пропускали, в то время как при использовании полипилюль эти лица составляли только 6,7% ($p=0,008$). И такое снижение приверженности терапии не зависело от экономического положения больных, так как на данном этапе лечения препараты были получены бесплатно (рис. 2). Этот факт свидетельствует о большей результативности в достижении выполнения предписанного лечения при приеме препарата Плагрил® А из-за склонности больных к лечению с применением полипилюль. Доля пациентов, не отменявших прием препаратов во временном промежутке 8–16 нед (самостоятельное приобретение лекарств), еще несколько снизилась и составляла уже 71,5%. Так же, как и в предыдущий временной промежуток, пропуски приема лекарств были достоверно реже в группе фиксированной комбинации, чем при раздельном приеме, составляя 2,3% против 26,2% соответственно, $p=0,002$ (см. рис. 2). При раздельном назначении приема препаратов чаще их пропуск касался АСК, что наблюдалось в 21,2% случаев, в то время как прием клопидо-

Таблица 2. Агрегация тромбоцитов больных с ОКС и ХКС после стентирования на фоне раздельного приема оригинальных препаратов клопидогрела и АСК или фиксированной комбинации Плагрил® А на разных сроках лечения

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Плагрил® А	Плавикс® + Аспирин® Кардио	Достоверность
Исходно: при рандомизации		n=50	n=50	
5 мМ АДФ по Борну, %	Среднее ± СО	14,0±7,74	16,1±9,89	$p_{U-M}=0,402$
	Мин–макс	3,0–40,0	2,0–49,0	
	Медиана	13,0	14,0	
5 мМ АДФ, дезагрегация	n (%)	33 (66,0)	34 (68,0)	$p\chi^2=0,832$
1 мМ арахидоновой кислоты по Борну, %	Среднее ± СО	8,49±13,2	8,53±13,7	$p_{U-M}=0,975$
	Мин–макс	0,0–45,0	0,0–55,0	
	Медиана	2,0	3,0	
P ₂ Y ₁₂ (PRU)	Среднее ± СО	122,5±60,8	139,0±58,3	$p_{ANOVA}=0,170$
	Мин–макс	8,0–298,0	17,0–273,0	
	Медиана	114,0	135,0	
Аспирин (ARU)	Среднее ± СО	493,5±84,6	490,9±90,5	$p_{U-M}=0,899$
	Мин–макс	350,0–633,0	245,0–638,0	
	Медиана	516,0	510,0	
Через 8 нед терапии		n=46	n=44	
5 мМ АДФ по Борну, %	Среднее ± СО	16,4±7,82	16,8±9,96	$p_{U-M}=0,949$
	Мин–макс	1,0–33,0	4,0–60,0	
	Медиана	15,0	17,0	
5 мМ АДФ, дезагрегация	n (%)	40 (88,9)	38 (82,6)	$p\chi^2=0,392$
1 мМ арахидоновой кислоты по Борну, %	Среднее ± СО	3,90±10,5	7,60±14,3	$p_{U-M}=0,337$
	Мин–макс	0,0–56,0	0,0–57,0	
	Медиана	1,0	2,0	
Через 16 нед терапии		n=46	n=44	
5 мМ АДФ по Борну, %	Среднее ± СО	18,8±11,2	20,1±13,5	$p_{U-M}=0,857$
	Мин–макс	1,00–53,0	1,00–54,0	
	Медиана	15,0	18,0	
5 мМ АДФ, дезагрегация	n (%)	36 (83,7%)	30 (71,4%)	$p\chi^2=0,174$
1 мМ арахидоновой кислоты по Борну, %	Среднее ± СО	12,4±18,8	13,6±20,1	$p_{U-M}=0,616$
	Мин–макс	0,0–66,0	0,0–56,0	
	Медиана	2,00	2,00	
P ₂ Y ₁₂ (PRU)	Среднее ± СО	115,4±62,7	138,9±60,6	$p_{ANOVA}=0,083$
	Мин–макс	5,00–239,0	2,00–240,0	
	Медиана	101,0	137,0	
Аспирин (ARU)	Среднее ± СО	490,7±79,2	500,3±79,3	$p_{U-M}=0,562$
	Мин–макс	350,0–624,0	350,0–637,0	
	Медиана	493,0	518,5	

Примечание. U–M – непараметрический критерий Манна–Уитни, СО – стандартное отклонение.

грела пропускали только 5% больных (рис. 3). В отношении терапии с использованием полипилью отказ от отдельного препарата был невозможен в силу фиксированной комбинации, что выразилось в большей приверженности соблюдению терапии, чем при назначении раздельного приема.

Обсуждение

Согласно Междисциплинарным рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов по управлению лечением на основе приверженности, этот термин означает соответствие поведения больного рекомендациям врача в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни. В документе определено, что недостаточная приверженность лечению является глобальной проблемой и зависит от возраста больного, уровня образования, экономического положения,

частоты приема таблеток в сутки и их количества. Однократный прием препаратов (в том числе в форме фиксированной комбинации) сопровождается максимальной приверженностью лекарственной терапии [19].

В китайском проспективном рандомизированном исследовании была сделана попытка повысить приверженность приему препаратов больными с ОКС с помощью проведения клиническими фармакологами разъяснительной работы о пользе назначенного лечения и телефонного контроля в течение 12 мес. Однако такой подход не привел к положительному результату. Среди 120 больных, находившихся под активным контролем, было сходное число лиц, отказавшихся от приема антитромбоцитарных препаратов, как и в группе из 120 больных, с кем такую работу не проводили. В исследовании не выявлено статистически достоверных различий между группами в отношении первичных

конечных точек (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная госпитализация) [20].

В исследовании КОБРА больные реже отказывались от приема полипилюль по сравнению с раздельным приемом лекарств (6,7 и 18,8% соответственно, $p=0,008$) в течение 6 нед после выписки из клиники, и эта разница возрастала к 16-й неделе (2,3 и 26,2% соответственно, $p=0,002$). Данный факт свидетельствует о повышении приверженности терапии антиагрегантами при назначении полипилюль.

Обсуждению подвергается вопрос гендерных различий в приверженности приему АСК. Женщины, ранее перенесшие ОКС или инсульт, чаще прекращают прием АСК, чем мужчины. Особенно это касается лиц старше 65 лет [21]. В нашем исследовании женщины составляли 35%. Средний возраст всех участников исследования составлял $68,3 \pm 10,6$ года, а отдельно для женщин – $69,7 \pm 10,1$ года, причем 74,3% были старше 65 лет. Уже на визите через 6 нед 48,6% женщин не соблюдали прием препаратов, в то время как среди мужчин таких было 32,3%. Действительно, 28,6% женщин отказывались от АСК, что происходило гораздо чаще, чем у мужчин, среди которых только 15,4% делали пропуски ($p=0,001$). Через 16 нед такая тенденция сохранялась и 42,8% женщин пропускали прием препаратов, в подавляющем большинстве случаев это была АСК в группе раздельного приема. Отсутствие приверженности терапии действительно более выражено среди женщин старше 65 лет. Именно среди них наблюдался более частый отказ от приема препаратов.

Немаловажным фактором продолжения длительного приема рекомендованных препаратов больным служит экономическая составляющая. Более низкая цена на комбинированные с фиксированной дозой препараты приводит к повышению на 10% приверженности их приему. Особенно выраженное снижение затрат на приобретение таких препаратов относится к категории качественных генериков, которые могут входить в состав полипилюль. Это еще больше повышает возможность для больных придерживаться предписания врача [22].

Клопидогрел относится к препаратам, имеющим большое количество копий – воспроизведенных препаратов. Это объясняется несомненными достоинствами данного средства – доказанной эффективностью в составе ДАТТ, серьезным значением при лечении больного в предотвращении осложнений коронарной болезни, запросами общества на средства борьбы с ИБС. Однако сравнительные исследования воспроизведенных препаратов (копий) для проведения ДАТТ немногочисленны. В медицинском сообществе и среди населения существует достаточно устойчивое мнение о более низких терапевтических возможностях воспроизведенных препаратов [23]. Эти представления во многом основаны на психологическом аспекте проблемы: копия – всего лишь повтор произведения. Специально проведенное недавно по этому вопросу исследование свидетельствует, что претензии к воспроизведенным препаратам в большинстве своем не обоснованы [24]. На популярность воспроизведенных препаратов, несомненно, влияет и ценовой фактор.

Сравнительные клинко-фармакологические исследования с привлечением оценки фармакокинетики весьма сложны из-за необходимости привлечения дорогостоящих тонких химических технологий для повторных определений концентрации препаратов, наличия физиологически обусловленного существенного размаха значений рассматриваемых показателей, трудности доказательств эффекта с использованием статистических различий на выборках малого размера, необходимости оценки эффекта препарата на достаточно протяженном отрезке времени и т.д. Сопоставимый эффект оригинального препарата и его копии – биоэквивалентность, определяются через идентичность фармакокинетических показателей у здоровых добровольцев. При определении терапевтической эквивалентности оригинального препарата и его копии (воспроизведенного препарата)

Рис. 2. Приверженность терапии фиксированной комбинации и раздельному приему препаратов клопидогрела и АСК у больных с ОКС и ХКС после стентирования.

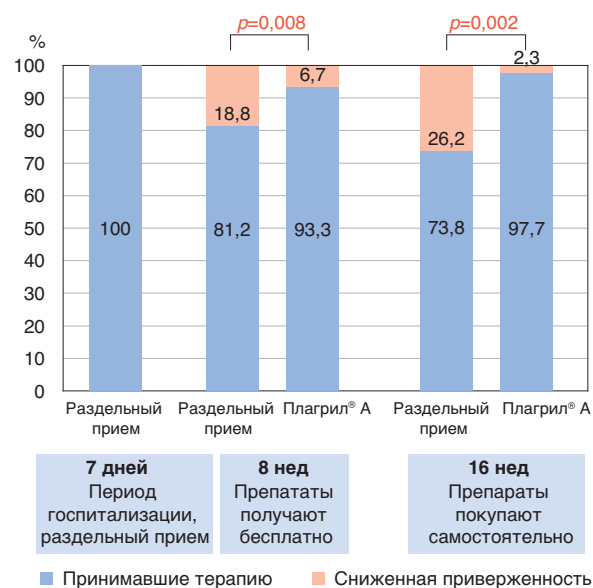
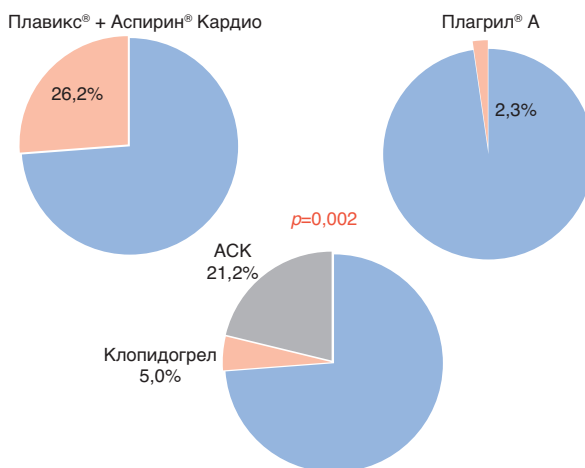


Рис. 3. Доля пациентов, отменявших препараты во временном промежутке 8–16 нед, и анализ типа препарата при раздельном приеме.



у больных встает целый ряд дополнительных проблем: влияние возраста, сопутствующей патологии (гипертония, патология почек, желудочно-кишечного тракта, депрессия) на интенсивность метаболизма препарата, факторы образа жизни больного (курение, физическая активность и т.д.), влияние действующих извне социальных факторов (степень информированности о препарате как больного, так и врача, всего медицинского сообщества, политика фармацевтического бизнеса).

В метаанализе, посвященном сравнению и обобщению сведений об эффективности и безопасности брендовых препаратов с воспроизведенными антиагрегантами, примененными при ССЗ, упоминается о 17 исследованиях, опубликованных в 2003–2014 гг. [25]. Необходимо отметить, что значительная часть этих работ касалась вопроса изучения биоэквивалентности, которое проводится при участии здоровых добровольцев. Среди рассмотренных исследований сравнительной эффективности брендового препарата-антиагреганта и воспроизведенного препарата преобладали работы с продолжительностью наблюдения больного в течение нескольких дней. Лишь в двух работах период наблюдения за больным превышал 1 мес [26, 27].

Таблица 3. Лабораторные показатели уровня TXB_2 , содержания производного АСК салициловой кислоты и карбоксильного метаболита клопидогрела в крови больных с ОКС и ХКС после стентирования на фоне раздельного приема оригинальных препаратов клопидогрела и АСК или фиксированной комбинации Плагрил® А на разных сроках лечения

Показатель	Статистические показатели	Плагрил® А	Плавикс® + Аспирин® Кардио	Достоверность
Исходно: при рандомизации		n=50	n=50	
TXB_2 , нг/мл	Среднее $\pm$ СО	0,453 $\pm$ 0,594	0,427 $\pm$ 0,427	$p_{U-M}=0,524$
	Мин–макс	0,056–2,85	0,068–3,16	
	Медиана	0,138	0,166	
Карбоксильный метаболит клопидогрела, нг/мл	Среднее $\pm$ СО	795,2 $\pm$ 860,7	669,1 $\pm$ 667,1	$p_{U-M}=0,537$
	Мин–макс	52,7–3628,0	12,7–3046,0	
	Медиана	503,5	387,4	
Салициловая кислота, нг/мл	Среднее $\pm$ СО	647,6 $\pm$ 1192,1	638,1 $\pm$ 1052,8	$p_{U-M}=0,634$
	Мин–макс	4,72–6139,0	6,49–4732,0	
	Медиана	113,0	134,5	
Через 8 нед		n=46	n=44	
TXB_2 , нг/мл	Среднее $\pm$ СО	0,096 $\pm$ 0,047	0,203 $\pm$ 0,227	$p_{U-M}<0,001^*$
	Мин–макс	0,020–0,308	0,010–0,976	
	Медиана	0,094	0,111	
Карбоксильный метаболит клопидогрела, нг/мл	Среднее $\pm$ СО	1444,0 $\pm$ 928,3	1048,3 $\pm$ 691,7	$p_{U-M}=0,054$
	Мин–макс	82,4–3963,0	58,0–2660,0	
	Медиана	1430,1	1005,0	
Салициловая кислота, нг/мл	Среднее $\pm$ СО	656,9 $\pm$ 1470,7	800,4 $\pm$ 970,9	$p_{U-M}=0,266$
	Мин–макс	6,80–7441,0	3,71–3040,0	
	Медиана	108,5	301,7	
Через 16 нед		n=46	n=44	
TXB_2 , нг/мл	Среднее $\pm$ СО	0,283 $\pm$ 0,564	0,435 $\pm$ 0,485	$p_{U-M}=0,006^*$
	Мин–макс	0,030–3,640	0,012–2,130	
	Медиана	0,130	0,224	
Карбоксильный метаболит клопидогрела, нг/мл	Среднее $\pm$ СО	1026,9 $\pm$ 1045,7	1132,6 $\pm$ 985,6	$p_{U-M}=0,343$
	Мин–макс	32,4–5082,0	43,8–3989,0	
	Медиана	761,4	761,4	
Салициловая кислота, нг/мл	Среднее $\pm$ СО	776,2 $\pm$ 2063,1	730,4 $\pm$ 1212,1	$p_{U-M}=0,388$
	Мин–макс	6,71–12780,0	3,09–4501,0	
	Медиана	298,9	127,8	

Среди крупномасштабных работ, в которых бы изучалось действие комбинированного антиагрегантного препарата для проведения ДАТТ на протяжении длительного отрезка времени, можно указать на сравнительное исследование оригинального клопидогрела (Плавикс®) с 15 различными воспроизведенными препаратами клопидогрела [28]. Результаты годовичного наблюдения говорят об отсутствии расхождений в частоте исходов ИБС на большой (свыше 24 тыс.) когорте больных старше 65 лет, перенесших инфаркт миокарда. В течение 1 года после индексного события не было получено различий в частоте летальных исходов между группами больных, принимавших разные варианты ДАТТ: умерли 17,6% больных в группе принимавших Плавикс®, и 17,9% – в группе принимавших воспроизведенные препараты. Отсутствовали различия в частоте повторных госпитализаций, ОКС, случаев инсульта и транзиторных ишемических атак, а также кровотечений.

В разных странах проводят проверку биоэквивалентности и эффективности воспроизведенных препаратов клопидогрела, присутствующих на региональном рынке [14, 15, 29]. В Российской Федерации ранее проведено несколько исследований по сравнению воспроизведенного клопидогрела Плагрил® с оригинальным Плавикс®, в которых были показаны их биоэквивалентность и сходная лабораторная эффективность [30, 31]. Препарат Плагрил® зарегистриро-

ван Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в Orange Book, в группе терапевтической эквивалентности А, что указывает на соответствие по био- и терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [32].

Проведенное нами исследование ожидаемо подтвердило отсутствие значимых различий в лабораторных показателях и в отношении комбинированной формы этого препарата. Четырехмесячное наблюдение за больными, получавшими ДАТТ в виде полипилюль Плагрил® А, показало, что упрощение режима терапии (уменьшение числа принимаемых таблеток) ведет к улучшению выполнения предписаний врача, что в итоге сказывается на результате. Исследование выявило наличие устойчивого агрегационного эффекта и хорошую биодоступность обоих составляющих ДАТТ вне зависимости от того, оригинальные это препараты или воспроизведенные.

В проведенном исследовании отмечен 1 случай маточного кровотечения, расцениваемый как большое, которое было устранено. Это наблюдение указывает на необходимость тщательного отслеживания жалоб больных, которые не всегда укладываются в область компетенции данного специалиста.

В качестве недостатков исследования можно говорить о его одноцентровом характере и небольших размерах

выборки, что объясняется большим числом примененных методов. Однако наше исследование носило описательный характер, и проверка статических гипотез не ставилась в качестве задачи.

Заключение

Больные, принимавшие фиксированную комбинацию воспроизведенного препарата клопидогрел + АСК (препарат Плагрил® А), показали более высокую приверженность терапии по сравнению с находившимися на раздельном приеме препаратов (Плавикс® и Аспирин® Кардио) как на этапах бесплатного лечения, так и при самостоятельной покупке препаратов. Оба варианта проведения ДАТТ показали свою терапевтическую эквивалентность, что подтверждается сопоставимыми лабораторными результатами эффекта препарата при отсутствии различий в частоте нежелательных явлений, в том числе серьезных, между сравниваемыми группами во время проведения терапии. Плагрил® А сопоставим по эффективности с оригинальными препаратами клопидогрел + АСК по воздействию на агрегацию тромбоцитов и уровню присутствия карбоксильного метаболита клопидогрела и производного АСК салициловой кислоты в крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf. Ссылка активна на 24.02.2021 [Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf. Accessed: 24.02.2021 (in Russian)].
2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf. Ссылка активна на 24.02.2021 [Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf. Accessed: 24.02.2021 (in Russian)].
3. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf. Ссылка активна на 24.02.2021. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf. Accessed: 24.02.2021 (in Russian)].
4. Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (5): 567–73 [Puchinyan NF, Dovgalevskiy YP, Dolotovskaya PV, Furman NV. The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii 2011; 7 (5): 567–73 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-5-57-61
5. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey E, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2014; 174: 186–93. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12944
6. Castaneda-Amado Z, Calixto-Aguilar L, Loza Munarriz C, Medina Palomino FA. Medical compliance to evidence-based clinical guidelines on secondary prevention of coronary heart disease in a hospital from Lima, Peru: a retrospective study. Medwave 2017; 17: e6989. DOI: 10.5867/medwave.2017.05.6989
7. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013; 34: 2940–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd295
8. Solomon M, Leong T, Levin E, et al. Cumulative adherence to secondary prevention guidelines and mortality after acute myocardial infarction. J Am Heart Assoc 2020; 9 (6): e014415. DOI: 10.1161/JAHA.119.014415
9. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003; 326: 1419–24. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1419
10. Ageev Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? Сердечная недостаточность. 2011; 12 (4–6): 238–43 [Ageev FT, Smirnova MD, Fofanova TV. Increased adherence to therapy: “a matter of technology”? Serdechnaya nedostatochnost'. 2011; 12 (4–6): 238–43 (in Russian)].
11. Webster R, Patel A, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication (“polypills”) compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. Int J Cardiol 2016; 205: 147–56. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.12.015
12. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. New Engl J Med 2020; 383 (21). DOI: 10.1056/NEJMoa2028220
13. Deharo P, Quilici J, Bonnet G, et al. Fixed-dose aspirin-clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2014; 172 (1): e1–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.194
14. Oh P, Ahn T, Kim D, et al. Comparative effect on platelet function of a fixed-dose aspirin and clopidogrel combination versus separate formulations in patients with coronary artery disease: A phase IV, multicenter, prospective, 4-week non-inferiority trial. Int J Cardiol 2016; 202: 331–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.09.024
15. Li Y, Ming J, Kong F, et al. Bioequivalence Study Comparing Fixed-Dose Combination of Clopidogrel and Aspirin with Co-administration of Individual Formulations in Chinese Subjects Under Fed Conditions: A Phase I, Open-Label, Randomized, Crossover Study. Adv Ther 2020; 37 (11): 4660–74. DOI: 10.6084/m9.figshare.12859856
16. Jung JA, Kim TE, Kim JR, et al. The pharmacokinetics and safety of a fixed-dose combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel compared with the concurrent administration of acetylsalicylic acid and clopidogrel in healthy subjects: a randomized, open-label, 2-sequence, 2-period, single-dose crossover study. Clin Ther 2013; 35 (7): 985–94. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.05.015
17. Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Золин Д.А., Казей В.И. Проспективное инициативное одностороннее открытое пострегистрационное сравнительное исследование лабораторной эффективности различных форм ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе с различным составом вспомогательных веществ: результаты исследования СФАЙРОС. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (3): 348–55 [Lomakin NV, Buryachkovskaya LI, Zolin DA, Kazey VI. A Prospective, Initiative, Single-Center Open Post-Registration Comparative Study of Laboratory Efficacy of Various Forms of Acetylsalicylic Acid in a Cardioprotective Dose with Different Composition of Excipients: Results of the SFAIROS Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020; 16 (3): 348–55 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-06
18. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. J Eur Communities 2001; L121: 33–44.
19. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скиренко Ю.П., и др. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОПР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 9–18 [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirenko YuP, et al. Management of treatment on the basis of adherence. Consensus document – Clinical recommendations. RSMSIM, SSGR, NATH, SEBN, GS RAS, RSH, RSP. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 9–18 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200078
20. Xu H, Zou J, Ye X, et al. Impacts of clinical pharmacist intervention on the secondary prevention of coronary heart disease: a randomized controlled clinical study. Front Pharmacol 2019; 10: 1112–2020. DOI: 10.3389/fphar.2019.01112
21. Huffman M, Ali MK, Narayan KV. Should there be a different cardiovascular prevention polypill strategy for women and men? Curr Cardiovasc Risk Rep 2011; 5: 280–6. DOI: 10.1007/s12170-011-0161-9
22. Singh K, Crossan C, Laba T, et al. Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial. Int J Cardiol 2018; 262: 71–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.082
23. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systemic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300 (21): 2514–26. DOI: 10.1001/jama.2008.758
24. Desai R, Sarpatwar A, Dejene S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims. PLoS Med 2019; 16 (3): e1002763. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002763
25. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. Eur J Epidemiol 2016; 31: 351–68. DOI: 10.1007/s10654-015-0104-8
26. Khosravi AR, Pourmoghadas M, Ostovan M, et al. The impact of generic form of clopidogrel on cardiovascular events in patients with coronary artery stent: results of the OPCEs study. J Res Med Sci 2011; 16 (5): 640–50. PMID: 22091287
27. Tsoumani M, Kalantzi K, Dimitriou A, et al. Effect of clopidogrel besylate on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Comparison with clopidogrel hydrogen sulfate. Expert Opin Pharmacother. 2012; 13 (2): 149–58. DOI: 10.1177/0003319711427697
28. Ko D, Krumholz H, Tu J, et al. Clinical outcomes of plavix and generic clopidogrel for patients hospitalized with an acute coronary syndrome. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2018; 11 (3): e004194. DOI: 10.1161/circoutcomes.117.004194

29. Hajizadeh R, Ghaffari S, Ziaee M, et al. In vitro inhibition of platelets aggregation with generic form of clopidogrel versus branded in patients with stable angina pectoris. J Cardiovasc Thorac Res 2017; 9 (4): 191–5. DOI: 10.15171/jcvtr.2017.33
30. Якусевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.С., и др. Влияние на дезагрегационную активность тромбоцитов оригинального и дженерического препаратов клопидогрела: результаты рандомизированного сравнительного перекрестного исследования. Клиницист. 2011; 4: 64–70 [Jakusevich VV, Petrochenko AS, Simonov VS, et al. Vliianie na dezagregatsionnuu aktivnost' trombositov original'nogo i dzhenericheskogo preparatov klopidoгрела: rezul'taty randomizirovanogo sravnitel'nogo perekrestnogo issledovaniia. Klinitsist. 2011; 4: 64–70 (in Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2011-4-64-70
31. Ломоносова А.А., Мазур Н.А., Золозова Е.А., и др. Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (2): 168–72 [Lomonosova AA, Mazur NA, Zolozova EA, et al. Ostatochnaia reaktivnost' trombositov na terapii ingibitorami tsiklooksigenazy ili retseptorov adenozindifosfata. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2012; 8 (2): 168–72 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-2-12-25
32. Orange Book Preface. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>. Accessed: 24.02.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ломак Никита Валерьевич – д-р мед наук, гл. внештатный специалист-кардиолог
УД Президента РФ, рук. отд-ния неотложной кардиологии и кардиореанимации
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». E-mail: lomakinnikita@gmail.com

Бурячковская Людмила Ивановна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии».
E-mail: livbur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6186-4190

Сеничкина Анастасия Александровна – врач отд-ния неотложной кардиологии и кардиореанимации
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»

Сумароков Александр Борисович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии».
E-mail: vokoramus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8115-851X

Доценко Юлия Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии».
E-mail: docenko_ulia@mail.ru

Казей Василий Игоревич – канд. биол. наук, ген. дир. ООО «ЭКЗАКТЭ ЛАБС».
ORCID: 0000-0003-2032-6289

Nikita V. Lomakin – D. Sci. (Med.), Central Hospital with Outpatient Department.
E-mail: lomakinnikita@gmail.com

Liudmila I. Buryachkovskaya – D. Sci. (Biol.), National Medical Research Center of Cardiology.
E-mail: livbur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6186-4190

Anastasya A. Senichkina – doctor, Central Hospital with Outpatient Department

Alexander B. Sumarokov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology.
E-mail: vokoramus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8115-851X

Ulia V. Docenko – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology.
E-mail: docenko_ulia@mail.ru

Vasily I. Kazey – D. Sci. (Biol.), EXAKTE LABS. ORCID: 0000-0003-2032-6289

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU