

Проспективное инициативное одноцентровое открытое пострегистрационное сравнительное исследование лабораторной эффективности различных форм ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе с различным составом вспомогательных веществ: результаты исследования СФАЙРОС

Никита Валерьевич Ломакин¹, Людмила Ивановна Бурячковская^{2*},
Денис Анатольевич Золин¹, Василий Игоревич Казей³

¹ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ
Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

³ ООО «ЭКЗАКТЭ ЛАБС». Россия, 117246, Москва, Научный проезд, 20 стр. 2

Цель. Сравнить кинетику растворения *in vitro*, некоторые фармакодинамические и фармакокинетические показатели буферных дженерических препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиопротективных дозах [АСК 75 мг+Mg(OH)₂ 15,2 мг], отличающихся разным составом вспомогательных веществ, с референсным лекарственным средством.

Материал и методы. В одноцентровое открытое пострегистрационное сравнительное нерандомизированное исследование последовательно были включены 75 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имевшие показания к монотерапии АСК. Больные были разделены на 3 группы по 25 человек для получения одного из трех изучаемых препаратов АСК 75 мг+Mg(OH)₂ 15,2 мг Кардиомагнил® (препарат сравнения; группа 1), Тромбитал® (группа 2) и Фазостабил® (группа 3). Проведено исследование кинетики растворения изучаемых препаратов *in vitro* в условиях pH 1,2. Также в сравниваемых группах изучена агрегация тромбоцитов в ответ на арахидоновую кислоту, концентрация салициловой кислоты и уровень тромбосана В₂ в сыворотке крови.

Результаты. Кинетика растворения изучаемых препаратов показала, что усредненный профиль высвобождения АСК к 30-й минуте из Кардиомагнил® оказался выше, чем соответствующие значения для Тромбитал® и Фазостабил® (95,7%, 84,8%, 76,5% соответственно). Фактор подобия (f_2) высвобождения АСК из Тромбитал® составил 39,3 и для Фазостабил® – 34,2. Показатель $f_2 < 50$ свидетельствует о неэквивалентном высвобождении АСК при сопоставлении с препаратом сравнения. Через 2 ч после приема первой дозы препарата уровень салициловой кислоты в крови больных группы 1 составил 2657,3±648,4 нг/мл, в группе 2 – 2637,0±740,0 нг/мл ($p=0,03$), а в группе 3 соответствовал 2632,1±666,0 нг/мл ($p=0,002$). Через 3 суток агрегация тромбоцитов больных снижалась, и в группах 1, 2 и 3 соответствовала 7,6%, 32,2% ($p=0,000$) и 16,3% ($p=0,009$). К 7-м суткам исследования различия в отношении дезагрегационного эффекта между группами сохранялись (7,9%, 9,1% и 20,5% соответственно; $p=0,04$ для последнего). Уровень тромбосана В₂ к 3-м суткам приема снижался по сравнению с показателями до приема препаратов в группе 1 до 15,5%, группе 2 до 21,1%, а в группе 3 до 20,0% ($p=0,05$ для обоих). К 7 суткам тенденция сохранялась.

Заключение. Несмотря на одинаковую действующую субстанцию, кинетика растворения, фармакодинамические и фармакокинетические показатели изучаемых препаратов статистически значимо различались в пользу препарата сравнения.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, лабораторная эффективность.

Для цитирования: Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Золин Д.А., Казей В.И. Проспективное инициативное одноцентровое 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):348-355. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-06

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

Nikita V. Lomakin¹, Lyudmila I. Buryachkovskaya^{2*}, Denis A. Zolin¹, Vasily I. Kazey³

¹ Central Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation
Marshala Tymoshenko ul. 15, Moscow, Russia 121359

² National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

³ LLC "EXAKTE LABS". Nauchnij pr. 20-2, Moscow, 117246 Russia

Aim. To compare the kinetics of dissolution (*in vitro*) and some pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of branded generic preparations of acetylsalicylic acid (ASA) in buffered form in cardioprotective doses [ASA 75 mg+Mg(OH)₂ 15.2 mg], which differ in the composition of excipients, with a reference drug.

Material and methods. Patients with cardiovascular diseases who had indications for ASA monotherapy ($n=75$) were included in a one-center open post-registration comparative non-randomized study. Patients were divided into 3 groups for treatment with one of the three studied drugs: Cardiomagnyl® (comparison drug; group 1; $n=25$), Trombital® (group 2; $n=25$) and Fazostabil® (group 3; $n=25$). A study of the kinetics of dissolution of the studied drugs

in vitro under conditions of pH 1.2 has been performed. Also, platelet aggregation in response to arachidonic acid, the concentration of salicylic acid and the level of serum thromboxane B₂ were studied in the compared groups.

Results. The average release profile of ASA by the 30th minute from Cardiomagnyl® was higher than for Trombital® and Fazostabil® (95.7%, 84.8%, 76.5% respectively). The similarity factor (f_2) of ASA release for Trombital® was 39.3, and for Fazostabil® – 34.2. An index of $f_2 < 50$ indicates a nonequivalent release of ASA compared with the reference drug. The serum level of salicylic acid 2 hours after taking the first dose of the drug in patients of group 1 was 2657.3 ± 648.4 ng/ml, in group 2 – 2637.0 ± 740.0 ng/ml ($p=0.03$) and in group 3 it was 2632.1 ± 666.0 ng/ml ($p=0.002$). The platelet aggregation after 3 days decreased and in groups 1, 2 and 3 were respectively 7.6%, 32.2% ($p=0.000$) and 16.3% ($p=0.009$). Differences in the disaggregation effect between the groups persisted by the 7th day of the study (7.9%, 9.1% and 20.5% respectively; $p=0.04$ for the latter). The thromboxane B₂ level by the 3rd day of administration decreased compared to the initial level in group 1 to 15.5%, in group 2 to 21.1% and in group 3 to 20.0% ($p=0.05$ for both). The trend persisted by the 7th day.

Conclusion. The pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of the studied drugs differed statistically significantly with the advantage for the comparison drug despite the same active substance.

Keywords: antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, coronary heart disease, secondary prevention, laboratory efficacy.

For citation: Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I., Zolin D.A., Kazey V.I. 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):348-355. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-06

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): livbur@mail.ru

Received/Поступила: 19.05.2020

Accepted/Принята в печать: 08.06.2020

В последние годы все чаще используются воспроизведенные или дженерические препараты (дженерики). Дженерики считаются эквивалентными оригинальному препарату, если имеют одинаковую активную субстанцию, форму выпуска и при схожих медицинских показаниях являются биоэквивалентными по отношению к референсному или оригинальному препарату. Вместе с тем исследования последних лет показывают, что наличие биоэквивалентности не всегда подтверждает терапевтическую эквивалентность. Ряд исследований из разных областей медицины демонстрируют развитие побочных эффектов или клинической неэффективности при переключении пациентов с оригинального на дженерический препарат [1-7].

Одним из возможных объяснений такого феномена может быть разный состав вспомогательных веществ в дженерическом и оригинальном препаратах [8]. Различная характеристика вспомогательных веществ при одинаковой активной фармацевтической субстанции может влиять на гастроинтестинальный транзит препарата, абсорбцию, растворимость и стабильность активной субстанции. Эти положения закреплены в руководящем документе по биоэквивалентности Европейского медицинского агентства (ЕМА) [9].

Одним из самых часто назначаемых и отпускаемых препаратов в мире и России является ацетилсалициловая кислота (АСК). Исследование О. Filho с соавт., проведенное в Бразилии, продемонстрировало, что проблема качества препаратов существует в разных странах мира и также касается воспроизведенных вариантов АСК. Сравнительный анализ оригинального АСК и двух дженерических препаратов, произведенных в этой стране, показал их несоответствие по про-

филю растворимости и содержанию активного вещества по отношению к референсному препарату [10]. Сегодня значительную долю рынка занимает АСК, использующаяся в низких дозах для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Защита этих больных от развития тромботических событий налагает особую ответственность за соблюдение требований к качеству производимых препаратов. При большом разнообразии форм выпуска АСК в реальной клинической практике используются «простая» или «непокрытая» форма и содержащая в своем составе антацидное средство буферная форма, по сути, близкая к «простой», так как покрыта легко растворимой пленочной оболочкой, а также кишечнорастворимая форма, или энтерик. Исследования последних лет показали, что применение простых и буферных форм АСК обеспечивает максимальную эффективность препарата в связи с его высокой биодоступностью. С другой стороны, применение кишечнорастворимых форм АСК приводит к снижению биодоступности [11-18]. Эти положения нашли отражения в клинических рекомендациях [19].

Один из самых продаваемых в Российской Федерации препаратов АСК – буферная форма Кардиомагнил® (АСК 75/150 мг+15,2 мг Mg(OH)₂; «Такеда» ГмБХ, Германия/ООО «Такеда Фармасьютикалс» Россия). В последние несколько лет на отечественный рынок были выведены сразу несколько препаратов, содержащих АСК 75 мг+15,2 мг Mg(OH)₂. К ним относятся Фазостабил® (ООО «Озон») и Тромбитал® (ОАО «Фарм-стандарт-Лексредства»). При одинаковой заявленной активной фармацевтической субстанции препараты имеют разный состав вспомогательных веществ.

Целью нашего исследования явилось лабораторное сравнение эффективности желудочнорастворимых форм АСК препаратов Кардиомагнил®, Фазостабил® и Тромбитал® у взрослых пациентов, имеющих показания к их приему с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Нами была выдвинута научная гипотеза, согласно которой исследуемые препараты в связи с разным составом вспомогательных веществ и различной технологией производства могут обладать различной лабораторной эффективностью.

Материал и методы

В нерандомизированное исследование на протяжении 1,5 лет включались все последовательно поступавшие в стационар пациенты с показанием к приему кардиопротективных доз АСК и не получавшие препарат на протяжении не менее 30 дней до даты госпитализации. Исследование проведено в Центральной клинической больнице с поликлиникой Управления делами (УД) Президента РФ. Отбор больных проводился согласно критериям включения и исключения, представленным в табл. 1.

Исследование является пострегистрационным, неинтервенционным. Это означает, что все процедуры исследования в части использования фармакотерапии укладываются в рутинную клиническую практику. В соответствии с заявленными критериями пациенты, имеющие показания к приему кардиопротективных доз АСК, по усмотрению лечащего врача получали

один из трех доступных на момент исследования препаратов АСК: Кардиомагнил®, «Такеда» ГмБХ, Германия/ООО «Такеда Фармасьютикалс» Россия, АСК 75 мг+15,2 мг $Mg(OH)_2$ – группа 1; Фазостабил®, ООО «Озон», Россия, АСК 75 мг+15,2 мг $Mg(OH)_2$ – группа 2; Тромбитал®, ООО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, АСК 75 мг+15,2 мг $Mg(OH)_2$ – группа 3. Способ применения и режим дозирования препарата соответствовали информации, представленной в утвержденных инструкциях по медицинскому применению. Вся сопутствующая терапия назначалась и корректировалась по усмотрению лечащего врача.

В соответствии с дизайном в исследование включались пациенты, которые начинали прием АСК не позднее 24 ч с момента поступления в стационар. В итоге сформировано три группы больных в зависимости от разновидности принимаемого препарата АСК. Перед приемом первой дозы и через 1 ч, 2 ч, 4 ч, 72 ч и на 7-ые сутки исследования производился забор крови (рис. 1).

Всем пациентам во всех выбранных лабораторных точках производилось определение уровней тромбосана B_2 в крови, функциональной активности тромбоцитов и концентрации салициловой кислоты в крови. Кроме этого, было проведено подисследование *in vitro* кинетики растворения изучаемых препаратов.

Определение уровня тромбосана B_2 и функциональной активности тромбоцитов производилось в локальной лаборатории Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ. Уровень тромбосана B_2 определяли в сыворотке крови больных с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ELISA kit ADI-900-002 в соответствии с инструкцией, предложенной производителем. Функциональная активность тромбоцитов оценивалась в обогащенной тромбоцитами плазме, выделенной путем центрифугирования цельной крови при 170 g в течение 15 мин, по степени изменения светопропускания образца при образовании тромбоцитарных агрегатов. В качестве индуктора агрегации использовали 1,5 мкМ арахидоновой кислоты. Исследование проводили на автоматическом двухканальном лазерном компьютеризированном агрегометре модели АЛАТ-2 (НПФ «Биола», Россия) с применением программы AGGR, версия 4.0. Данные представлены в процентном отношении агрегации на фоне приема препарата по сравнению с показателем до его приема (точка 0), значение которого принято за 100%. Определение концентрации салициловой кислоты с использованием методики масспектрометрии и исследование кинетики растворения изучаемых препаратов производилось в сертифицированной для этих исследований лаборатории ООО «Экзактэ Лабс», Москва. Извлечение салициловой кислоты из плазмы

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for study patients
Таблица 1. Критерии включения и исключения больных в исследование

Критерии включения
• Возраст > 18 лет;
• Отсутствие проводимой в течение предшествующих 30 суток дезагрегантной терапии
• Наличие показаний к приёму АСК:
а) Высокое значение суммарного кардиоваскулярного риска на основании шкалы оценки SCORE, при котором польза от приема АСК превышает возможные риски;
б) Диагностированная ишемическая болезнь сердца стабильного течения с показаниями к приему АСК;
в) Баллонная ангиопластика или стентирование коронарных артерий в сроки более 12 мес;
г) Острый коронарный синдром в сроки более 12 мес;
• Отсутствие противопоказаний для приема дезагрегантных препаратов
Критерии исключения
• Беременные, кормящие или планирующие беременность женщины
• Участие в других клинических исследованиях во время проведения данного исследования
АСК – ацетилсалициловая кислота

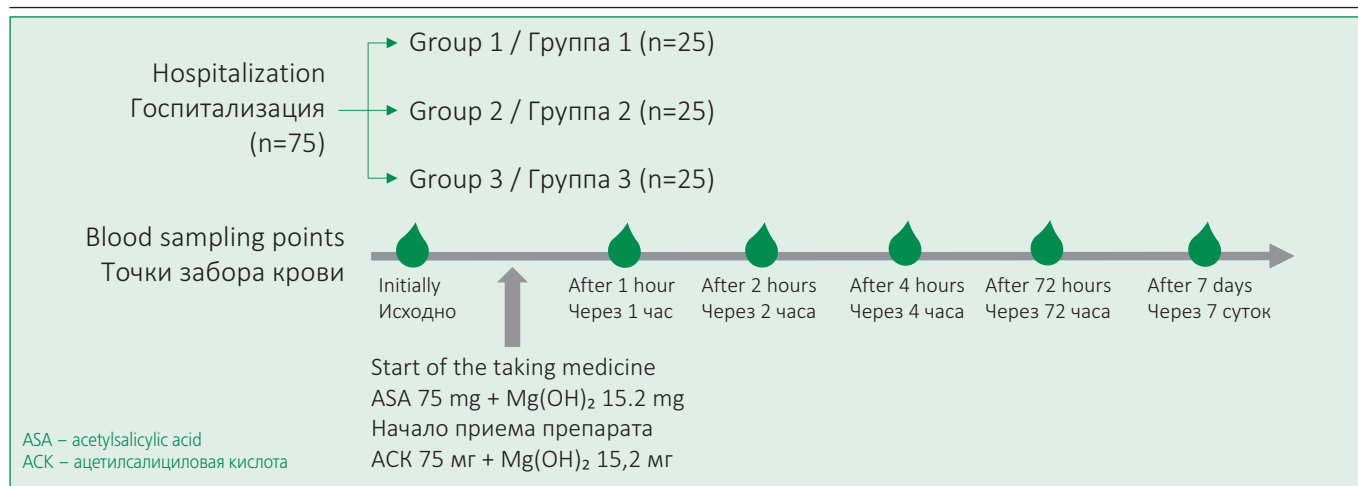


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

крови проводили посредством осаждения охлажденным и подкисленным ацетонитрилом. Концентрацию салициловой кислоты определяли с помощью валидированного ВЭЖХ-МС/МС метода с применением внутреннего стандарта. Детекция осуществлялась при ионизации в электроспрее в режиме MRM с регистрацией отрицательных ионов на хромато-масс-спектрометре Shimadzu 8040. Для проведения исследования сравнительной кинетики растворения препаратов АСК использовался тестер растворения Erweka DT 820, режим «лопастная мешалка», концентрацию АСК определяли на хроматографе Agilent 1100 с УФ-детекцией. Образцы лекарственных средств помещали в буферный раствор с pH=1,2, имитирующий кислую среду желудка, вращение лопаток тестера составляло 50 об/мин, температура 37°C. Образцы буферного раствора для определения концентрации АСК отбирали через 5, 10, 15, 20 и 30 мин после начала эксперимента.

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 Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ [20].

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.) с использованием как стандартных методов описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известных критериев значимости (t-критерий Стьюдента, Фи-

шера, Манна-Уитни и т.д.) методом параметрической статистики, т.к. число пациентов и правильность распределения это позволяли. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Результаты

Всего в исследование включено 75 пациентов (по 25 человек в каждой группе). Средний возраст больных составил $73,1 \pm 3,5$ лет. Статистических различий по возрастно-половому составу и антропометрическим показателям между группами не было. Проведенный анализ анамнеза больных по наличию артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сахарного диабета, атеросклероза коронарных и периферических артерий не выявил статистически значимых межгрупповых различий (табл. 2).

Кинетика растворения изучаемых препаратов показала, что усредненный профиль высвобождения АСК из лекарственного препарата Кардиомагнил® оказался выше, чем соответствующие значения для двух других препаратов (рис. 2).

Усредненные значения высвобождения АСК и значение фактора подобия f_2 для исследуемых лекарственных препаратов представлены в табл. 3. В среде буферного раствора с pH 1,2 высвобождение АСК из лекарственных препаратов Тромбитал® и Фазостабил® оказалось неэквивалентным высвобождению АСК из лекарственного препарата Кардиомагнил®, что следует из расчетов факторов подобия (f_2), который составил менее 50. Следует отметить, что расчет фактора подобия между препаратами Тромбитал® и Фазостабил® показал, что высвобождение АСК из них эквивалентно между собой, так как f_2 составил 64,5, что соответствует значению выше 50.

Table 2. Comparative characteristics of the studied patients

Таблица 2. Сравнительная характеристика включенных в исследование больных

Параметр	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=25)	p
Возраст, лет	73,1±3,5	71,3±3,1	74,6±3,6	0,44
Мужчины, n (%)	72	58	62	0,69
Рост, см	171,8±7,8	169,4±8,4	169,2±8,6	0,52
Масса тела, кг	78,4±17,2	81,6±16,6	80,1±16,8	0,49
Артериальная гипертензия, %	96	100	93	0,12
Ишемическая болезнь сердца, %	96	80	88	0,06
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	52	28	32	0,65
Сахарный диабет, %	36	32	20	0,55
Курение, %	4	0	4	0,99
Атеросклероз коронарных артерий, %	88	88	88	0,98
Атеросклероз периферических артерий, %	16	16	16	0,79

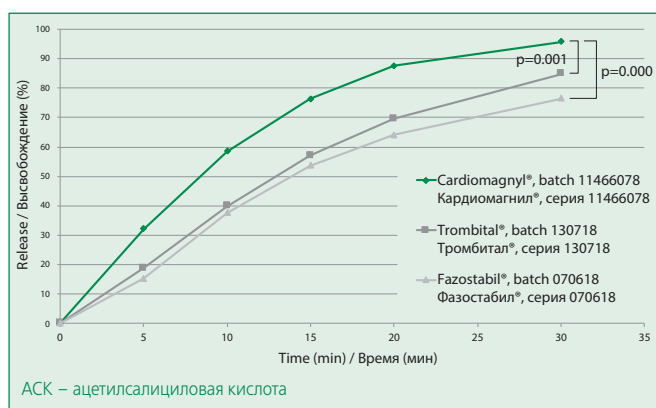


Figure 2. Averaged release profiles of acetylsalicylic acid from studied drugs (pH 1.2 buffer solution)

Рисунок 2. Усредненные профили высвобождения АСК из изучаемых лекарственных препаратов (буферный раствор pH 1,2)

Анализ лабораторных данных групп пациентов, получавших разные исследуемые препараты, показал, что есть различия в содержании салициловой кислоты в крови после приема первой дозы лекарства. Среднее значение концентрации салициловой кислоты через 2 ч после приема первой дозы препарата Кардиомагнил® составило 2657,3 нг/мл. Значение концентрации салициловой кислоты для препаратов Фазостабил® и Тромбитал® оказались ниже и составили 2632,1 нг/мл и 2637,0 нг/мл соответственно. Различия в концентрациях салициловой кислоты каждого из препаратов по сравнению с препаратом Кардиомагнил® статистически значимы ($p=0,002$; $p=0,03$ соответственно). Через 4 ч после приема первой дозы изучаемых препаратов повышенное содержание салициловой кислоты после приема Кардиомагнил® сохранялось по сравнению с препаратами Фазостабил® и Тромбитал® (1629,8 нг/мл, 1609,5 нг/мл, 1424,6 нг/мл соответственно; рис. 3).

Table 3. Averaged release values of acetylsalicylic acid (in %) and the similarity factor f_2 for the studied drugs of acetylsalicylic acid (pH 1.2 buffer solution)

Таблица 3. Усредненные значения высвобождения ацетилсалициловой кислоты (в %) и значение фактора подобия f_2 для изучаемых лекарственных препаратов АСК (буферный раствор pH 1,2)

Время (мин)	Кардиомагнил®	Тромбитал®	Фазостабил®
5	32,2±7,2	18,8±3,5	15,3±3,0
10	58,4±8,6	39,9±7,4	37,7±3,1
15	76,3±6,9	57,0±9,3	53,7±4,7
20	87,5±5,6	69,6±9,5	64,1±5,7
30	95,7±3,3	84,8±7,7	76,5±7,1
n	5	5	5
f_2		39,3	34,2

АСК – ацетилсалициловая кислота, n – число анализируемых проб;
 f_2 – значение фактора подобия

Через 3 суток приема препаратов АСК агрегация тромбоцитов больных снижалась. Отмечен статистически значимо более выраженный дезагрегационный эффект препарата Кардиомагнил® в сравнении с препаратами Фазостабил® и Тромбитал® (7,6%, 32,2% и 16,3% соответственно). К 7-м суткам исследования различия в отношении дезагрегационного эффекта между препаратами Кардиомагнил®, Фазостабил® и Тромбитал® сохранялись (7,9%, 9,1% и 20,5% соответственно). Отмечен более выраженный дезагрегационный эффект препарата Кардиомагнил® в сравнении с Тромбитал® (рис. 4).

Лабораторная картина динамики изменения уровня тромбосана B_2 на фоне приема препаратов в исследуемых группах сходна с данными по агрегации тромбоцитов. К 3-м суткам исследования отмечено

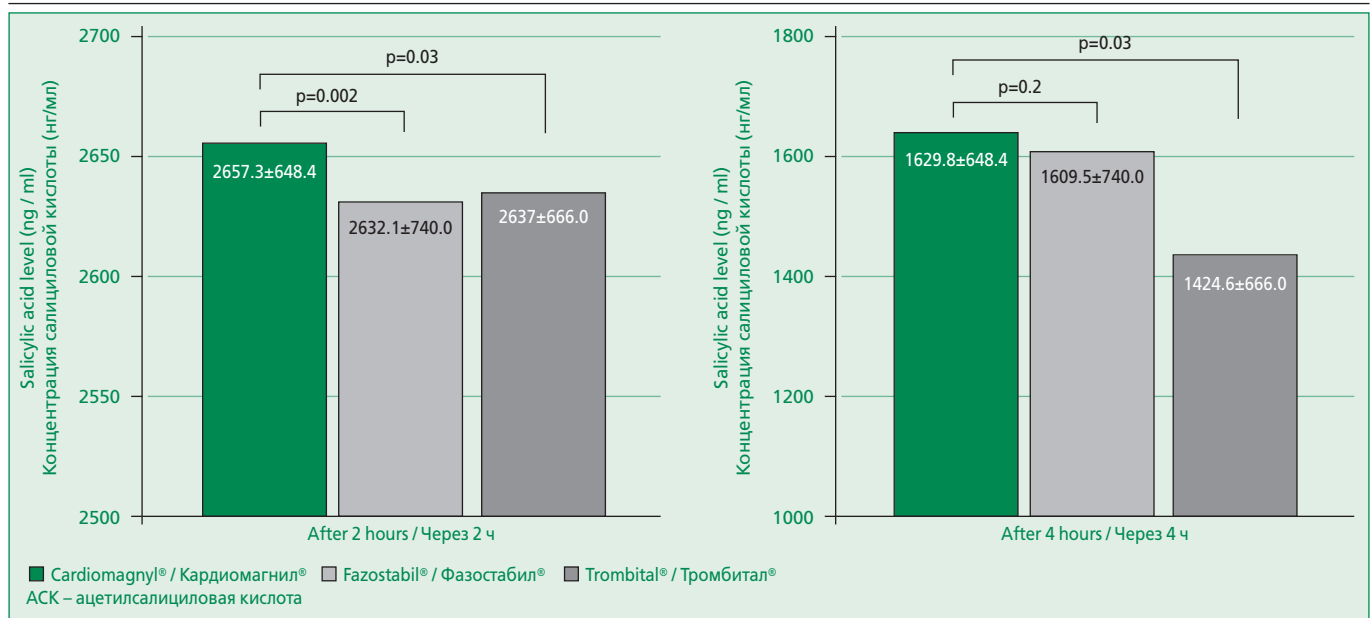


Figure 3. The average concentration of salicylic acid in the blood 2 hours and 4 hours after taking the studied preparations of acetylsalicylic acid

Рисунок 3. Средние значения концентрации салициловой кислоты в крови через 2 ч и 4 ч после приема изучаемых препаратов АСК

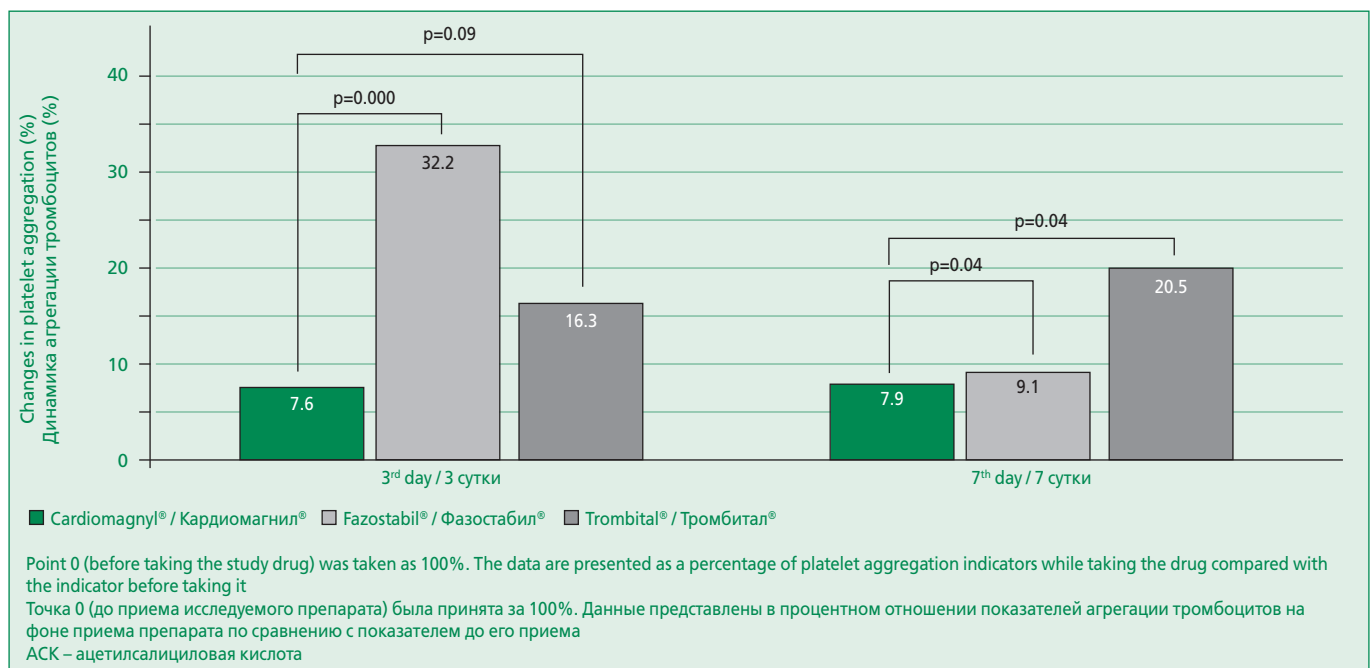


Figure 4. Changes in platelet aggregation induced by 1.5 μm arachidonic acid on the 3rd and 7th day of the study in the administration groups of the studied acetylsalicylic acid preparations

Рисунок 4. Динамика изменения агрегации тромбоцитов, индуцированной 1,5 мкМ арахионовой кислотой, на 3-й и 7-й день исследования в группах приема изучаемых препаратов АСК

статистически значимо более выраженное снижение уровня тромбоксана В₂ при использовании препарата Кардиомагнил® по сравнению с остальными препаратами. К 7-м суткам исследования тромбоксан В₂ снижался во всех группах наблюдения до сходных величин. Однако следует отметить сохранение тенденции к его более низким значениям на фоне Кардиомагнил®

по сравнению с другими изучаемыми препаратами, хотя в общем оно было статистически незначимым (рис. 5).

Обсуждение

Дженерические препараты широко используются во многих странах мира, что оправдывается более низ-

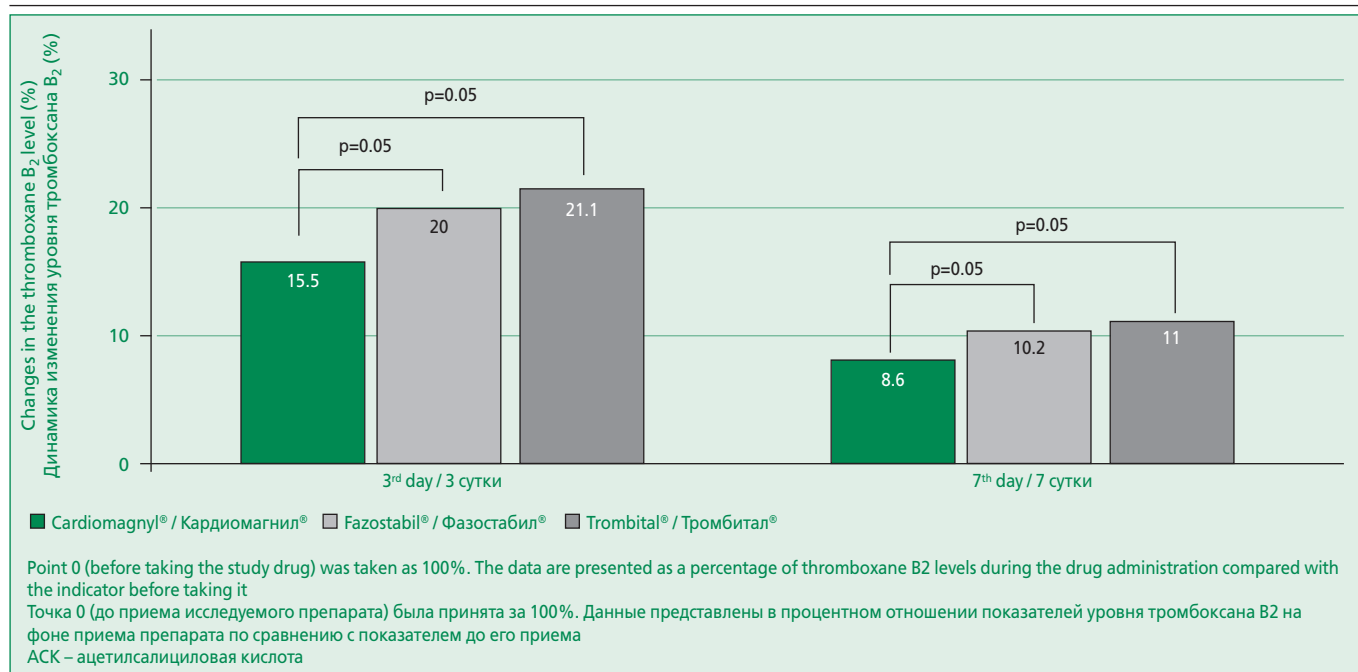


Figure 5. Changes in the level of thromboxane B₂ on the 3rd and 7th day of the study in the administration groups of the studied preparations of acetylsalicylic acid (decrease in % compared to point 0)

Рисунок 5. Динамика изменения уровня тромбосана В₂ на 3-и и 7-е сутки исследования в группах приема изучаемых препаратов АСК (снижение в % по сравнению с точкой 0)

кой ценой по сравнению с оригинальными лекарственными средствами. Однако сохраняется обеспокоенность относительно применения таких средств из-за отсутствия достаточной информации об их лабораторной и терапевтической эквивалентности [21,22]. Необходимость получения этой информации связана с тем, что при замене оригинального препарата на воспроизведенный необходимо быть уверенным в том, что больной получит лечение, которое будет характеризоваться сходной эффективностью. Хотя в отношении большинства дженерических препаратов заявлено, что они содержат сходный активный ингредиент, различия в составе вспомогательных веществ могут влиять на высвобождение действующего начала и его поступление в кровоток [23,24], поэтому в мире широко проводятся сравнительные исследования различных параметров лабораторной эффективности препаратов с одинаковой активной субстанцией, но с разными параметрами вспомогательных веществ и состава оболочки [25,26].

В выполненном нами сравнительном исследовании препаратов Кардиомагнил®, Фазостабил® и Тромбитал® выявлено, что первый уже через 5 мин показывает превосходство в способности к растворению в кислой среде, имитирующей условия желудочного сока. Это может быть связано с составом и весом вспомогательных веществ. Так, например, для препарата Фазостабил® вес вспомогательных веществ в 4 раза превышает вес таковых в препарате Кардиомагнил®, а оболочки

– в 5 раз. Всасывание АСК в кровь из желудочно-растворимых форм препарата происходит уже через 30 мин после приема лекарства, однако АСК присутствует в кровотоке не более 12-15 мин, осуществляя свое воздействие на тромбоциты и эндотелий сосудистой стенки, после чего происходит ее быстрый гидролиз под действием эстераз крови до салициловой кислоты [27]. Салициловая кислота может сохраняться в крови до 12-14 ч, поэтому именно по ее определению судят о вероятном поступлении АСК в кровь. В нашем исследовании концентрация салициловой кислоты через 2 ч после приема первой дозы желудочно-растворимого препарата АСК Кардиомагнил® была статистически значимо выше в сравнении с изучаемыми воспроизведенными препаратами, что свидетельствует о его более высокой биодоступности.

Препарат Кардиомагнил® на 3 сутки статистически значимо в большей степени подавляет синтез тромбосана В₂ и проявляет дезагрегационную активность, которую другие препараты не в полной мере достигают только к 7 дню, что может быть особенно важным в таких острых ситуациях, как острый коронарный синдром, когда на самых ранних этапах лечения необходима активная антитромбоцитарная терапия. Полученные результаты дают основание полагать, что состав вспомогательных веществ, технология производства, а, возможно, и особенности самой активной субстанции могут оказывать влияние на лабораторную эффективность препаратов. В итоге это может отразиться

на терапевтической эффективности, что требует подтверждения и проведения сравнительных клинических исследований.

Заключение

Препарат Кардиомагнил® продемонстрировал более высокую способность к высвобождению АСК по сравнению с остальными двумя препаратами, для которых показатель высвобождения оказался неэквивалентным указанному препарату. Последнее доказано на основании расчета фактора подобия (f_2). Концентрация салициловой кислоты через 2 ч после приема первой дозы препарата Кардиомагнил® оказалась ста-

тистически значимо выше в сравнении с другими учаруемыми препаратами. Препарат Кардиомагнил® к 3-м суткам приема привел к статистически значимо большему снижению функциональной активности тромбоцитов и уровня тромбосана B_2 по сравнению с остальными препаратами.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Штада, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Stada, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Jain K.K. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J R Soc Med.* 1993;86(3):133-6. PMID: PMC1293899.
2. Privitera M.D. Generic Antiepileptic Drugs: Current Controversies and Future Directions. *Epilepsy Currents.* 2008;8(5):11-17. DOI:10.1111/j.1535-7511.2008.00261.x.
3. Ringe J.D., Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int.* 2009;30:213-21. DOI:10.1007/s00296-009-0940-5.
4. Kanis J.A., Reginster J., Kaufman J., et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:213-21. DOI:10.1007/s00198-011-1796-6.
5. Diez-Perez A., Adachi J.D., Agnusdei D., et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:2769-74. DOI:10.1007/s00198-012-2093-8.
6. De Vuono A., Scicchitano F., Palleria C., et al. Lack of efficacy during the switch from brand to generic allopurinol. *J Forensic Leg Med.* 2013;20:540-2. DOI:10.1016/j.jflm.2013.02.007.
7. De Vuono A., Palleria C., Scicchitano F., et al. Skin rash during treatment with generic itraconazole. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(2):158-160. doi:10.4103/0976-500X.130086.
8. Versantvoort C.H., Maliepaard M., Lekkerkerker F. Generics: what is the role of registration authorities. *Neth J Med.* 2008;66(2):62-66. PMID: 18292608.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. London: European Medicines Agency (2010) [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1fin.pdf>.
10. Filho O., Melor E. Quality assessment of samples of generic and similar aspirin tablets (500 mg) marketed in Brazil. *Rev Bras Farm.* 2013;94(1):35-40.
11. Kiselev A.R., Akhobekov A.A., Schwartz V.A. Acetylsalicylic acid preparations in patients with cardiovascular diseases: important aspects of efficacy and safety. *Russian Medical Journal.* 2014;22(23):1670-2 (In Russ.) [Киселев А.Р., Ахобеков А.А., Шварц В.А. Препараты ацетилсалициловой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: важные аспекты эффективности и безопасности. *Русский Медицинский Журнал.* 2014;22(23):1670-2].
12. Lomakin N.V., Rusanova A.V., Buryachkovskaya L.I., et al. Comparison of the antiplatelet efficacy of various forms of acetylsalicylic acid. *Heart: A Journal for Practitioners.* 2014;13(4):206-15 (In Russ.) [Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И., и др. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2014;13(4):206-15].
13. Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Rusanova A.V., Vershinina M.G. Resistance to acetylsalicylic acid: causes and effect. *Heart: A Journal for Practitioners.* 2016;15(5):379-88 (In Russ.) [Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Русанова А.В., Вершинина М.Г. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: причины и следствие. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15(5):379-88]. DOI:10.18087/rhj.2016.5.2261.
14. Bhatt D.L., Grosser T., Dong J.F., et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus. *JACC.* 2017;69(6):603-12. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
15. Grosser T., Fries S., Lawson J.A., et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013;127(3):377-85. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
16. Karha J., Rajagopal V., Kottke-Marchant K., et al. Lack of effect of enteric coating on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation in healthy volunteers. *Amer Heart J.* 2006;151(5):976.e7-976.e11. DOI:10.1016/j.ahj.2006.02.017.
17. Leonards J.R., Levy G. Absorption and metabolism of aspirin administered in enteric-coated tablets. *JAMA.* 1965;193(2):99-104. DOI:10.1001/jama.1965.03090020013004.
18. Bland J.H. Absorption of Enteric-Coated Aspirin-Reply. *JAMA.* 1983;249(2):192-3. DOI:10.1001/jama.1983.03330260016012.
19. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320.
20. 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. *Off J Eur Communities.* 2001;L121:33-44.
21. Gohary O.M., Din K., Tahir H. Formulation of aspirin-magaldrate double-layer tablets: in vitro evaluation and cytoprotective activity in rats. *Bollettino Chimicofarmaceutico.* 1996;135(7):421-8. PMID: 9035555.
22. Abe T., Yanagihara Y., Uchino T., et al. Evaluation of the pharmaceutical characteristics of various enteric-coated aspirin tablets under different storage conditions. *Chem Pharm Bull.* 2014;62(7):617-26. DOI:10.1248/cpb.c13-00580.
23. Singh P., Kumar P., Prasad N. Formulation and evaluation of aspirin tablets by using different lubricants in combination for better kinetic drug release study by PCP. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2017;10(9):2934-8. DOI:10.5958/0974-360X.2017.00519.4.
24. Gohary O.M., Kassas R.S. Stability studies of aspirin-magaldrate double layer tablets. *Pharmaceutica Acta Helveticae.* 2000;74(4):351-60. DOI:10.1016/S0031-6865(99)00045-X.
25. Campanella L., Miceli V., Tomassetti M., et al. Kinetic investigation and predictive model for the isothermal degradation time in two commercial acetylsalicylic acid-based pharmaceutical tablet formulations. *Thermochimica Acta.* 2011;526(1-2):151-6. DOI:10.1016/j.tca.2011.09.008.
26. Mylrea M., Robertson S., Haywood A., et al. Stability of dispersible aspirin tablets repacked into dosette boxes. *Journal of Pharmacy Practice and Research.* 2012;42(3):204-7. DOI:10.1002/j.2055-2335.2012.tb00171.x.
27. Patrono C., García Rodríguez L., Landolfi R., et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005;353(22):2373-83. DOI: 10.1056/NEJMra052717.

About the Authors:

Nikita V. Lomakin – MD, PhD, Head of Cardiac Resuscitation Department, Central Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation
Lyudmila I. Buryachkovskaya – PhD (Biology), Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology
Denis A. Zolin – MD, Doctor, Cardiac Resuscitation Department, Central Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation
Vasily I. Kazey – PhD (Biology), Director, LLC "EXAKTE LABS"

Сведения об авторах

Ломакин Никита Валерьевич – к.м.н., руководитель отделения кардиореанимации, ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ
Бурячковская Людмила Ивановна – д.б.н., в.н.с., Институт экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии
Золлин Денис Анатольевич – врач, отделение кардиореанимации, ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ
Казей Василий Игоревич – к.б.н., директор ООО «ЭКЗАКТЭ ЛАБС»