

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО КЛОПИДОГРЕЛА (ПЛАВИКС) И ЕГО ДЖЕНЕРИЧЕСКОЙ КОПИИ (ЭГИТРОМБ) РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Якусевич^{1*}, А.С. Петроченко¹, В.А. Симонов¹, Н.Ю. Левшин¹, А.Д. Деев²

¹ Ярославская государственная медицинская академия.
150000, Ярославль, ул. Революционная, д.5

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб). Результаты сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования

В.В. Якусевич^{1*}, А.С. Петроченко¹, В.А. Симонов¹, Н.Ю. Левшин¹, А.Д. Деев²

¹ Ярославская государственная медицинская академия. 150000, Ярославль, ул. Революционная, д.5

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

Цель. Изучить терапевтическую эквивалентность (эффективность, безопасность и переносимость) оригинального (Плавикс) и воспроизведенного (Эгитромб) препаратов клопидогрела у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. У 31 больного ишемической болезнью сердца с показаниями к назначению клопидогрела выполнено рандомизированное перекрестное слепое исследование. Половине пациентов последовательно назначали оригинальный препарат клопидогрел (75 мг/сут) с заменой его на дженерик через 2 нед; оставшиеся больные получали препараты сравнения в обратном порядке. Деагрегационную активность Плавикса и Эгитромба оценивали по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов исходно и через 2 нед лечения каждым из препаратов. Слепение исследования проводилось за счет того, что клиническое наблюдение и выдачу препаратов осуществляли врачи-исследователи кардиологической клиники, зашифрованные образцы крови обрабатывались в независимой лаборатории центра тромбозов, а статистическая обработка результатов проводилась в отделе биостатистики ГНИЦ ПМ.

Результаты. Двухнедельный приём каждого препарата вызывал выраженное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое поддерживалось при замене оригинального клопидогрела на дженерик и наоборот. Динамика агрегации была идентичной независимо от стартового препарата. Статистические различия показателей агрегации в ходе лечения оригинальным и воспроизведенным лекарственным средством не выявлены. Не выявлены также нежелательные явления, ассоциированные с приемом изученных препаратов.

Заключение. Дженерический препарат Эгитромб (Egis, Венгрия) и оригинальный клопидогрел Плавикс (Sanofi-Aventis, Франция) эквивалентны по деагрегационному эффекту.

Ключевые слова: клопидогрел, агрегация тромбоцитов, оригинальный препарат, дженерик.

РФК 2011;7(1):19-25

Therapeutic equivalence of original clopidogrel (Plavix) and its generic (Egitromb). Results of comparative randomized cross-over blind study

V.V. Yakusevich^{1*}, A.S. Petrochenko¹, V.A. Simonov¹, N.Yu. Levshin¹, A.D. Deev²

¹ Yaroslavl State Medical Academy. Revolutsionnaya 5, Yaroslavl, 150000 Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study therapeutic equivalence (efficacy, safety and tolerability) of original clopidogrel (Plavix) and its generic (Egitromb) in patients of high cardiovascular risk.

Material and methods. Thirty one patients with coronary heart disease and indications for clopidogrel therapy were involved into the randomized cross-over blind study. Half of the patients received original clopidogrel (75 mg daily) during the first 2 weeks and then they received generic clopidogrel in the same dose during next 2 weeks. Another half of the patients received the drugs in reverse order. Antiplatelet activity of Plavix and Egitromb was estimated by effects on ADP-induced platelet aggregation initially and after 2 weeks of treatment with each drug. Study blinding was provided by the following approach: doctors of cardiology clinic performed clinical monitoring and drug distribution; coded blood samples for platelet aggregation assessment were studied in independent laboratory of thrombosis; statistical data analysis was performed by biostatistics expert in other research center.

Results. 2-week therapy with each drug led to a significant decrease of ADP-induced platelet aggregation which remained low after switching from original drug to generic and vice versa. Aggregation dynamics did not depend on the first administered drug. There were no significant differences between aggregation changes as a result of treatment with original or generic drug. No one adverse event was observed in association with both drugs therapy.

Conclusion. Generic drug Egitromb (Egis, Hungary) and original clopidogrel Plavix (Sanofi-Aventis, France) have equivalent antiplatelet effect.

Key words: clopidogrel, platelet aggregation, original drug, generic drug.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):19-25

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yakusevich@yandex.ru

Агрегация тромбоцитов является своеобразным «спусковым крючком», который запускает каскад про-

цессов, завершающихся формированием тромба в резистивных сосудах. Хотя термин «атеротромбоз» не включен в Международную классификацию болезней в качестве диагноза, разделение понятий «атеросклероз» и «тромбоз» представляется невозможным. Разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки, адгезия и агрегация клеток крови, включение в процесс плазменных факторов свертывания с формированием тромба представляют единый путь возникновения кардиоваскулярных катастроф [1,2]. Последние, как известно, превалируют в структуре смертности и инвалидизации во всем мире. Поэтому антиагрегантная те-

Сведения об авторах:

Якусевич Владимир Валентинович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ЯГМА

Петроченко Александр Сергеевич — к.м.н., ассистент той же кафедры

Симонов Владислав Альфредович — к.м.н., ассистент той же кафедры

Левшин Николай Юрьевич — к.м.н., ассистент кафедры лабораторной диагностики ЯГМА

Деев Александр Дмитриевич — заведующий отделом биостатистики ГНИИЦ ПФ

рапия играет важную роль в профилактике и лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом [3,8].

Препараты тиенопиридиновой группы, к которым относится клопидогрел, наряду с ацетилсалициловой кислотой (АСК) являются важнейшей составляющей этой терапии. Клопидогрел в настоящее время имеет стойкую репутацию высокоэффективного и достаточно безопасного лекарственного средства [4,5]. Выступая в качестве альтернативы АСК при ее непереносимости, клопидогрел одновременно может быть и ее дополнением у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Все современные рекомендации по лечению больных, перенесших острый коронарный синдром, мозговой (ишемический) инсульт, эпизод критической ишемии нижних конечностей, предполагают назначение клопидогрела совместно с АСК на срок не менее 12 мес [6-8]. При этом в ряде случаев предусматривается удвоение первой нагрузочной и последующей поддерживающей дозы препарата для больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию [9].

Вместе с тем, лечение оригинальным клопидогрелом связано со значительными материальными расходами, которые в большинстве случаев несёт сам пациент. По данным опроса 138 больных, перенесших острый коронарный синдром, терапию клопидогрелом в течение рекомендуемых 12 мес получали только 22 (15,9%) из них (неопубликованные данные).

Ведущей причиной отказа от дальнейшего приема препарата была его достаточно высокая стоимость. Еще более удручающую картину демонстрирует анализ лекарственных назначений терапевтов и кардиологов РФ в 2009 г., согласно которому комбинированную антиагрегантную терапию АСК и клопидогрелом получили не более 5% пациентов с острым инфарктом миокарда [10]. Выход из создавшейся ситуации может быть найден только за счет широкого использования препаратов-дженериков. Тенденция нарастания назначений дженерических копий инновационных лекарственных средств четко прослеживается во всем мире. В частности, в США, по данным Generic Pharmaceutical Association group, дженерики составляют 66% назначений (\$286,5 – 2007 г.), хотя в структуре затрат на выписанные препараты они занимают менее 15% [11]. При этом речь может идти только о качественных дженериках, то есть препаратах с подтвержденной фармацевтической, фармакокинетической и фармакотерапевтической эквивалентностью оригиналу. Подтверждение последней в клинических исследованиях не является обязательным условием для регистрации воспроизведенного препарата, однако, по мнению большинства специалистов, именно она служит основой, которая подтверждает правомерность замены оригинального препарата на дженерик [12,13]. При этом наиболее адекватным протоколом такого исследования,

согласно рекомендациям секции рациональной фармакотерапии ВНОК, является рандомизированное перекрестное сравнение оригинального препарата с воспроизведенным. Поскольку сравнительные испытания в отличие от проспективных проводятся на небольших выборках, важно также определить наиболее значимые конечные точки. Для сравнительного изучения дезагрегантов такой точкой является уровень агрегации тромбоцитов, а конкретно для клопидогрела – агрегация, индуцированная активностью специфического АДФ-зависимого тромбоцитарного P2Y12 рецептора.

Цель нашей работы – изучение клинической эквивалентности (эффективности, безопасности и переносимости) оригинального и воспроизведенного препаратов клопидогрела у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основные задачи исследования формулировались следующим образом:

1. Сравнить антиагрегантную эффективность оригинального и воспроизведенного препаратов клопидогрела у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

2. Сравнить переносимость и безопасность оригинального и воспроизведенного препаратов клопидогрела у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование было одобрено Этическим Комитетом Ярославской государственной медицинской академии.

Материал и методы

Для решения поставленных задач в базе данных исследовательского центра клинической больницы скорой медицинской помощи г. Ярославля были подобраны больные, соответствующие следующим критериям:

1. в наличии подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
2. возраст старше 18 лет;
3. стабильное состояние в течение 2 мес до включения в исследование и наличие показаний к применению клопидогрела (ишемическая болезнь сердца (ИБС), церебральный и периферический атеросклероз);
4. для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции.

К критериям невключения относились:

1. тяжелая артериальная гипертензия (САД \geq 180 мм рт.ст. и/или ДАД \geq 110 мм рт.ст.), не контролируемая приемом гипотензивных препаратов;
2. наличие серьезных сопутствующих заболеваний, требующих активного медикаментозного лечения;
3. эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в анамнезе;

4. выраженные нарушения функций почек и печени;
5. геморрагический синдром;
6. авитаминоз К;
7. отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость, повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов;
8. прием более чем 10 ед алкоголя в нед или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
9. участие в любых клинических испытаниях лекарственных препаратов за последние 30 дней;
10. любые другие медицинские или хирургические состояния, которые, по мнению Исследователя, противоречат критериям включения, увеличивают степень риска для больного, могут стать причиной досрочного прекращения его участия в исследовании или затруднят трактовку результатов последнего;
11. беременность и период лактации.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии.

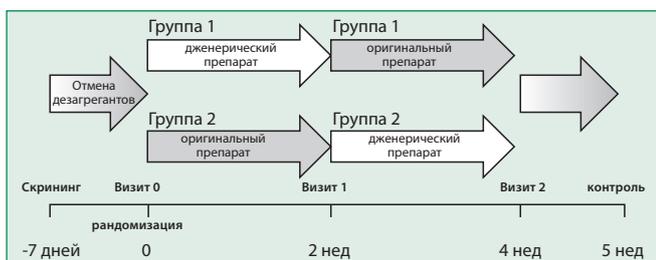


Рисунок 1. Дизайн исследования

После подписания информированного согласия, один экземпляр которого был выдан пациенту на руки, проводился скрининг, направленный на уточнение соответствия больных критериям включения и не-включения. Были отобраны 30 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия 2-3 функционального класса). Далее пациенты были рандомизированы в две группы. Пациентам группы 1 после периода отмывания назначался дженерический препарат клопидогрела (Эгитромб, Egis, Венгрия) в дозе 75 мг ежедневно в течение 2 нед, после чего препарат заменялся на оригинальный препарат (Плавикс, Sanofi-Aventis, Франция) в аналогичной дозировке, принимаемый в течение следующих 2 нед. Пациенты группы 2 получали указанные препараты в обратной последовательности. Следует отметить, что период отмывания 7 дней соответствовал периоду средней жизни тромбоцитов. Предусмотренный в первой версии протокола второй период отмывания перед сменой препарата был исключен в связи с пожеланием Этического комитета. Поскольку один из пациентов, пройдя весь курс лечения каждым препаратом, не явился на заключительный визит (был вне Ярославля),

дополнительно в группу «плавикс» был добавлен еще один больной. Заслепление исследования проводилось следующим образом: клиническое наблюдение и выдачу препаратов осуществляли врачи-исследователи кардиологической клиники, зашифрованные образцы крови обрабатывались в независимой лаборатории центра тромбозов, а статистическая обработка результатов проводилась в отделе биостатистики ГНИЦ ПМ.

В ходе посещения больными центра на каждом из визитов проводились процедуры, указанные в табл. 1.

Спустя 4 нед терапии пациентам было рекомендовано продолжить прием препаратов, а через 5 недель после начала лечения был проведен контрольный опрос пациентов в виде телефонного контакта, направленный на выявление нежелательных реакций.

Для контроля эффективности назначения блокаторов АДФ-рецепторов тромбоцитов (P2Y12) использовался метод оптической агрегатометрии богатой тромбоцитами плазмы по методике Born [14].

Исследование проводилось на оптическом двухканальном агрегометре Chrono-log 490 (США), определяющем степень изменения светопропускания инфракрасного луча богатой тромбоцитами плазмой по мере развития агрегации после добавления к ней индуктора (спектрофотометрия с фиксированной длиной волны богатой тромбоцитами плазмы при температуре образца 37°C, метод Born); программное обеспечение AGGRO/LINK 5.2.3. В качестве индуктора агрегации использовался АДФ (аденозин-5`-дифосфорная кислота динатриевая соль, м.м. 471,2) («Технология–Стандарт», Россия) в конечной концентрации при агрегатометрии 5 мкг/мл [15].

В норме после добавления индуктора к богатой тромбоцитами плазме развивается агрегация тромбоцитов, что приводит к изменению светопропускания плазмы, фиксирующемуся прибором в режиме реального времени. Исходно светопропускание богатой тромбоцитами плазмы принимается за 0%, бедной тромбоцитами плазмы – за 100%. Степень изменения светопропускания плазмы пропорциональна активности тромбоцитов пациента.

Кровь пациента забиралась в вакуумные системы с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении плазма/цитрат 9:1. Для получения богатой тромбоцитами плазмы (platelets rich plasma, PRP) выполнялось центрифугирование полученной у пациента цельной крови при 100 g в течение 10 мин. После отбора из первичной пробирки PRP образец цельной крови пациента вновь центрифугировался при 2400 g в течение 20 мин, в результате получалась бедная тромбоцитами плазма (platelets poor plasma, PPP).

Плазма переносилась в одноразовые кюветы агрегометра, в кювету с богатой тромбоцитами плазмой добавлялась одноразовая магнитная мешалка (во время

Таблица 1. Выполнение процедур на визитах

Процедуры визита	Скрининг -7 дней	Первый курс		Второй курс	
		Визит 0 Рандомизация	Визит 1 2 неделя Завершение лечения первым препаратом	Визит 2 4 неделя Завершение лечения	Контроль 5 неделя Завершение исследования
Подписание информированного согласия	x				
Анамнез	x				
Учет антитромботической терапии	x				
Учет сопутствующей терапии	x	x	x	x	
Физикальный осмотр, общий анализ крови, анализ мочи на скрытую кровь	x	x	x	x	
Тест на беременность		x			
Измерение роста, веса	x				
Измерение АД и ЧСС	x	x	x	x	
Ан. крови на агрегацию тромбоцитов	x	x	x		
ЭКГ	x				
Выдача исследуемых препаратов		x	x		
Оценка комплайнса			x	x	
Возврат исследуемых препаратов			x	x	
Учет нежелательных явлений		x	x	x	x

исследования вращается в магнитном поле с частотой 1200 об/мин). Перед исследованием образцы плазмы нагревались до температуры 37°C. Объем исследуемой плазмы составлял 500 мкл. Исследование проводилось в течение 6 минут.

Получаемые в режиме реального времени кривые изменения светопропускания после добавления АДФ к богатой тромбоцитами плазме выражались в процентах от исходного светопропускания богатой тромбоцитами плазмы, учитывалась форма получаемых кривых (первая (обратимая) и вторая (необратимая) волны агрегации).

После добавления АДФ к богатой тромбоцитами плазме и взаимодействия с АДФ-рецептором тромбоцитарной мембраны происходит активация частиц и опосредованное увеличение экспрессии рецепторов GPIIb/IIIa на мембране тромбоцитов, что в свою очередь приводит к усилению их взаимодействия между собой и развитию агрегации в кювете агрегометра. Таким образом, стимулирующее действие АДФ на тромбоциты и блокирующее действие на них препаратов клопидогрела реализуется через один тип тромбоцитарных рецепторов (АДФ-рецепторы), поэтому степень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, напрямую зависит от выраженности эффекта принимаемого пациентом клопидогрела.

Ввод и редактирование данных и их статистический анализ проводился в системе SAS. Производилось

описание распределений переменных с помощью вычисления средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок средних для непрерывных характеристик, а также частот и их ошибок для бинарных (двоичных) переменных. Для демонстрации «успеха» рандомизации применялись стандартные критерии сравнения: критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Для демонстрации эффектов воздействия в ходе клинического испытания применялись модели дисперсионного анализа (ДА) с повторными измерениями с учетом статуса рандомизации, действующего препарата и индивидуума (случайные эффекты). Использовался критерий ДА Фишера и парный t-тест.

Результаты исследования

Среди включенных в исследование больных у 6 выявлены цереброваскулярные нарушения. Двое из них имели в анамнезе перенесенный ишемический инсульт, четверо — транзиторную ишемическую атаку. Предшествующую антиагрегантную терапию получали 5 пациентов, которым понадобилось проведение периода отмывания.

Данные рандомизации представлены в табл. 2, из которой следует, что группы пациентов не различались по возрасту, гемодинамическим параметрам, индексу массы тела и исходной агрегационной активности тромбоцитов. Контроль показателей гемодинамики в ходе исследования не выявил значимого колебания ЧСС

Таблица 2. Результаты рандомизации

Параметр	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=16)
Возраст, лет	61,1±2,2	63,4±1,6
ИБС (стенокардия 2-3 ФК), n	15	16
ЧСС, уд/мин	68,8±1,9	66,9±2,0
САД, мм рт.ст.	134,8±3,1	134,3±3,3
ДАД, мм рт.ст.	81,4±1,8	82,2±1,9
Индекс массы тела, кг/м ²	30,6±1,2	29,3±1,3
Агрегация тромбоцитов (прирост светопропускания после добавления 5 мкг/мл АДФ, %)	48,7±5,5	58,8±5,7
по всем показателям p>0,05		

и АД на протяжении всего периода наблюдения. Не менялась также сопутствующая терапия пациентов.

Основной изучаемый параметр – агрегационная активность тромбоцитов – выраженно снижался после первых двух недель лечения каждым из препаратов (рис. 2). Показатель прироста светопропускания после нагрузки крови пациентов АДФ для группы 1 составил 24,9±7,8% (исходно 48,7±7,2%; p<0,001), а для группы 2 – 27,6±6,0 (исходно 58,7±5,3%; p<0,001). При этом как исходные, так и определяемые в конце второй недели показатели агрегации в группах достоверно не отличались (p=0,10 и p=0,34, соответственно). Последующие 2 нед с переводом каждой группы больных на приём альтернативного препарата агрегация тромбоцитов практически оставалась неизменной и при завершении второго лечебного периода показатели АДФ-индуцированной агрегации (прироста светопропускания) определялись как 21,0±2,9% и

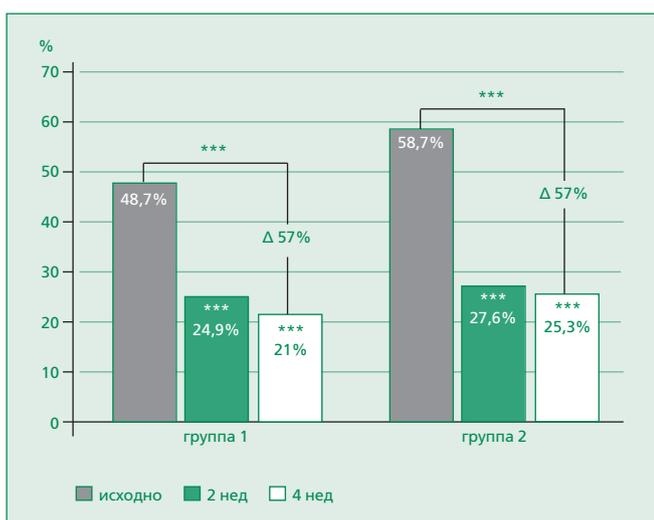


Рисунок 2. Влияние изучаемых препаратов на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкг/мл АДФ, при последовательном назначении препаратов в 2-х группах больных ИБС

*** p<0,001 относительно исходных значений

25,3±3,9% для групп 1 и 2, соответственно (рис. 2). Динамика агрегации тромбоцитов за время исследования в обеих группах оказалась равноценной (Δ57%). Следует отметить, что у двух пациентов группы 2 не было зафиксировано снижение уровня агрегации через первые 2 нед лечения, при этом у одного из них отмечен адекватный ответ в последующие 2 нед. У второго пациента после замены препарата реакции тромбоцитов также не наблюдалось. В группе 1 один пациент не реагировал снижением уровня агрегации на оба препарата.

При контрольном телефонном опросе пациентов через неделю после завершения второго этапа приема препаратов выяснилось, что прием препаратов продолжили 24 человека. В ходе исследования не было выявлено ни одно нежелательное явление, ассоциированное с принимаемыми препаратами в обеих группах.

Обсуждение

Несмотря на появление в последнее время группы новых лекарственных средств, блокирующих P2Y₁₂ рецепторы (prasugrel, ticagrelor), клопидогрел остается основным препаратом, дополняющим или заменяющим традиционную антиагрегантную терапию АСК у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [8, 16]. В нашей работе в качестве модели для сравнительного изучения двух препаратов клопидогрела была выбрана стабильно протекающая ишемическая болезнь сердца. Это мотивировалось желанием минимизировать изменения в сопутствующей терапии на протяжении достаточно короткого периода исследования. Последний определялся относительно короткой продолжительностью жизни тромбоцитов (7-10 дней), что позволяло с уверенностью считать достигнутый антиагрегантный эффект достаточным для оценки через 2 нед регулярного приема лекарственного средства.

Неуклонное возрастание роли препаратов-дженериков предьявляет к их качеству всё более высокие требования. В настоящее время для регистрации воспроизведенного препарата и включения его в арсенал лекарств, разрешенных к применению, требуется подтверждение его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности инновационному лекарственному средству. При этом подразумевается, что в этом случае и терапевтические свойства дженерика будут идентичны оригиналу. В то же время, большинство исследователей в России и за рубежом придерживаются точки зрения, что сравнительные клинические испытания оригинальных и воспроизведенных препаратов служат существенным дополнением двух первых параметров и позволяют более объективно судить о возможности замены оригинала его дженерической копией [10, 17-19]. Естественно, что такие исследования не носят характер длительных проспективных с определением твёрдых конечных точек. Их задача – установить со-

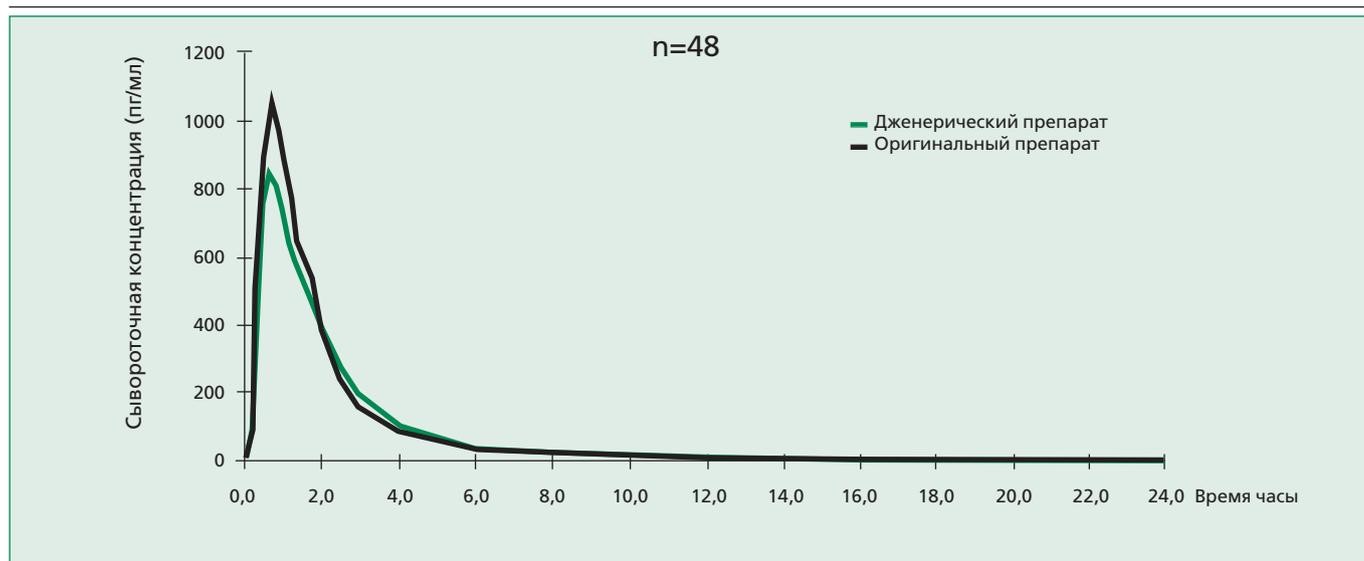


Рисунок 3. Фармакокинетические кривые, полученные в группах здоровых добровольцев при приеме оригинального и дженерического препаратов клопидогрела [10]

ответствие сравниваемых лекарственных средств по легко определяемым суррогатным конечным точкам, которые демонстрировали бы равный терапевтический эффект оригинального и дженерического препаратов в небольших выборках. При получении указанного соответствия правомерность экстраполяции результатов проспективных исследований бренда на дженерик становится более объективной. При этом на сравнительные исследования должны распространяться все правила качественной клинической практики (GCP). Приоритет отдается рандомизированным перекрестным в идеале слепым сравнениям, которые позволяют проследить эффективность и безопасность сравниваемых лекарств в двух (нескольких) группах больных в один и тот же период времени и сравнить фармакодинамику двух препаратов последовательно в каждой из групп пациентов.

В нашей работе, выполненной по этому дизайну, изучена антиагрегантная сопоставимость оригинального клопидогрела и его дженерика (Эгитромб). Их биоэквивалентность была установлена ранее в канадской лаборатории Anapharm (рис. 3). Полученные нами результаты свидетельствуют об идентичности антиагре-

гантного эффекта этих препаратов. С учетом того, что многократно подтвержденное позитивное влияние оригинального клопидогрела на исходы сердечно-сосудистых заболеваний связывают с влиянием препарата на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, можно полагать, что, на основании полученных нами данных, такое же влияние должен оказывать и препарат-дженерик.

Отмеченные нами единичные случаи неэффективности изучаемых препаратов, по-видимому, могут быть объяснены генотипическими особенностями некоторых больных, что согласуется с последними литературными сообщениями о зависимости антиагрегантного действия клопидогрела с геномом конкретного больного [20,21].

Заключение

Препарат Эгитромб является качественным дженериком с подтвержденной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному клопидогрелу, что позволяет широко использовать его по показаниям, обозначенным для оригинального клопидогрела.

Литература

1. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy –I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308(6921):811-106.
2. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
3. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7):494-502.
4. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038):1329-1339.
5. Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110(10):1202-8.
6. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19):2411-20.
7. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Guideline Revision. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):e1-15.
8. National guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(6), prilozhenie 6: 1-28. Russian (Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6), приложение 6: 1-28).
9. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31(20):2501-55.
10. The use of clopidogrel at ACS. *Kardiologiya* 2009; 49(12):8-9. Russian (Применение клопидогрела при ОКС. Кардиология 2009; 49(12):8-9).
11. Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(21):2514-26.
12. Verbeeck R.K. Bioequivalence, therapeutic equivalence and generic drugs. *Acta Clin Belg* 2009; 64(5):379-83.
13. Yakusevich V.V. Assessment of quality of generic drugs in cardiology: realities and possibilities. *Rational Pharmacother Cardiol* 2005; 1:13-18. Russian (Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005; 1:13-18).
14. Born G.V.R. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J Physiol (London)* 1962; 162: 67.
15. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders. М.: N'yudiamed; 2008. Russian (Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2008).
16. Dankovtseva E.N., Zateyshchikov D.A. Modern Aspects of clopidogrel. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010; 6(2):185-191. Russian (Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А. Современные аспекты применения клопидогрела. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(2):185-191).
17. Dronova E.P., Lopatin Yu.M. Clinical and economic analysis of original and generic forms of clopidogrel in coronary artery disease after endovascular interventions. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2010; 1:1-8. Russian (Дронова Е.П., Лопатин Ю.М. Клико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после эндоваскулярных вмешательств. Качественная клиническая практика 2010; 1:1-8).
18. Poponina T.M., Poponina Yu.S., Kapilevich N.A., Efimova E.V. Current approaches to prevention of thrombotic complications in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation ST. *Aktualnye voprosy bolezney serdtsa i sosudov* 2009; 4: 4-9. Russian (Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А., Ефимова Е.В. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2009; 4: 4-9).
19. Shalnova S.A., Martsevich S.Yu. Russian clinical research in cardiology. Yesterday, today and tomorrow. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010; 6(4):434-437. Russian (Шальнова С.А., Марцевич С.Ю. Российские клинические исследования в кардиологии. Вчера, сегодня, завтра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(4):434-437).
20. Meshkov A.N. Pharmacogenetics of clopidogrel. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010; 6(4):569-572. Russian (Мешков А.Н. Фармакогенетика клопидогрела. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(4):569-572).
21. Sirotkina O.V., Bogdanova E.V., Bogankova N.A. et al. The effectiveness of antiplatelet therapy, clopidogrel in patients with myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(1):51-5. Russian (Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(1):51-5).

Поступила 27.12.2010

Принята в печать 01.02.2011