

О РОЛИ СОВРЕМЕННОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОТРОМБОЗА: МЕСТО КЛОПИДОГРЕЛА И ЕГО ДЖЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

О.В. Гайсёнок*

Объединенная больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации.
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

О роли современной антитромбоцитарной терапии в профилактике атеротромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов

О.В. Гайсёнок*

Объединенная больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации. 119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

Обсуждаются актуальные вопросы профилактики атеротромбоза и оптимизации лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при использовании антитромбоцитарной терапии. Отражена роль клопидогрела как современного антиагрегантного препарата, особенно в аспекте проблемы резистентности к аспирину. Представлена хронология появления дженерических препаратов клопидогрела и перспективы их использования.

Ключевые слова: атеротромбоз, антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, дженерические препараты.

РФК 2011;7(1):89-93

The role of modern antiplatelet therapy in prevention of atherothrombosis: the importance of clopidogrel and its generic drugs

O.V. Gaisenok*

Joint Hospital and Polyclinic, Department of Affairs of the President of Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow 119285, Russia

Current issues of atherothrombosis prevention and treatment optimization with antiplatelet therapy in patients with cardiovascular diseases are discussed. Role of clopidogrel in contemporary antiplatelet therapy is focused on, especially in the aspect of the problem of aspirin resistance. Chronology of the clopidogrel generics appearance and prospects of their use is presented.

Key words: atherothrombosis, antiplatelet therapy, clopidogrel, generics.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):89-93

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovg.07@bk.ru

Введение

Лидирующее место сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей структуре смертности во всем мире заставляет уделять огромное внимание внедрению профилактических мер и оптимизации медицинской помощи пациентам с ССЗ. По обобщенным данным ряда статистических исследований в России, смертность от ССЗ составляет более 1,2 млн человек ежегодно [1].

Как известно, в прогрессировании и обострении ишемической болезни сердца (ИБС) большую роль играет не только развитие атеросклеротического процесса в сосудистой стенке, но и нарушение реологических свойств крови, проявляющихся гипервязкостью, а также изменение функции эндотелия. В рамках синдрома гипервязкости повышается вероятность развития тромбообразования. Примерно у одной трети больных, умерших внезапно от коронарной патологии, не находят разрывов в атеросклеротических бляшках, а обнаруживают лишь поверхностные эрозии в плотных фиброзных бляшках, стенозирующих просвет коронарных артерий [2]. В этих случаях роль системных тромбогенных факторов, а также гиперкоагуляции и собственно гиперагрегации тромбоцитов представляется особенно важ-

ной. Конечный этап агрегации тромбоцитов и собственно формирования тромба одинаков при всех возможных путях стимуляции тромбоцитов (как при циклооксигеназном пути вследствие активизации тромбоксана A_2 — мощного индуктора агрегации тромбоцитов, так и при АДФ-индуцированном пути). Агрегация тромбоцитов завершается путем формирования мостиков между адгезивными белками (фибриноген, фактор фон Виллебранда) и активированными рецепторами IIb/IIIa тромбоцитов [3].

Профилактика атеротромбоза

Основными направлениями в профилактике развития атеротромбоза являются агрессивная гиполипидемическая терапия (ведущее место в которой отводится статинам) и адекватная антиагрегантная терапия (одним из основных представителей которой после ацетилсалициловой кислоты является клопидогрел).

Антиагреганты могут быть классифицированы в соответствии с их механизмом действия, как представлено в табл. 1.

Возможности применения клопидогрела

С целью профилактики атеротромбоза и его осложнений стали особенно широко применять антиагреганты, влияющие на образование тромбоксана A_2 (аспирин) и блокирующие АДФ-рецепторы тромбоцитов (тиенопиридины). В последние годы большое внимание при

Сведения об авторе:

Гайсёнок Олег Владимирович — врач-кардиолог

Объединенной больницы с поликлиникой Управления Делами Президента РФ

Таблица 1. Классификация антиагрегантов по механизму действия

Антиагрегант	Механизм действия
1. Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	Блокирует циклооксигеназу, предотвращая образование тромбоксана A_2
2. Дипиридамол	Блокирует фосфодиэстеразу, увеличивает концентрацию циклических нуклеотидов и влияет на концентрацию АДФ, тромбина, арахидоновой кислоты
3. Тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел)	Необратимо ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, блокируя аденозиновые рецепторы тромбоцитов
4. Антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa	Предотвращают образование межтромбоцитарных фибриногеновых мостиков

исследовании проблем атеротромбоза уделяется вопросу резистентности больных к антиагрегантам, в частности к аспирину (неспособность аспирина угнетать синтез тромбоксана A_2 и подавлять агрегацию тромбоцитов). По данным разных авторов, частота выявления резистентности к аспирину у пациентов может колебаться в широких пределах от 2 до 60% [4–9].

Одним из простых и надежных тестов контроля за этим состоянием, на который в будущем можно возлагать большие надежды, является исследование агрегации-деагрегации тромбоцитов. Однако в настоящее время этот тест не рекомендован для широкого применения в популяции, согласно существующим стандартам и рекомендациям, в связи с тем, что данные методики не имеют общей стандартизации. Но если вспомнить о прогрессе, установившемся в контроле за терапией антикоагулянтами после стандартизации одного из основных показателей (протромбина) и появления его международного нормализационного отношения (МНО), то на дальнейший прогресс за контролем в терапии антиагрегантами тоже можно возлагать большие надежды.

Таким образом, основной альтернативой в случае непереносимости или резистентности к аспирину является клопидогрел.

Клопидогрел (INN – Clopidogrel, код АТХ – B01AC04) – современный антиагрегант, который селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без их повреждения), препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Ингибирование агрегации регистрируется спустя 2 ч при приеме начальной дозы 300 мг. Максимальный эффект (60% подавления агрегации) наблюдается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 75 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней). Поэтому при наличии атеросклеротического поражения сосуда он препятствует развитию атеротромбоза независимо от характера сосудистого процесса (при цереброваскулярных, кардиоваскулярных или периферических поражениях сосудов).

В международном исследовании CAPRIE, проводившемся в 384 клинических центрах 16 стран, сравнивали влияние терапии аспирином в дозе 325 мг/сутки и клопидогрелом 75 мг/сут на прогноз у 19 185 больных, недавно перенесших ишемический инсульт или инфаркт миокарда (ИМ), а также у пациентов с синдромом перемежающейся хромоты. Результаты исследования CAPRIE показали, что лечение 1000 больных клопидогрелом в течение 1 года позволяет предотвратить 24 сердечно-сосудистых осложнения, а терапия аспирином – 19. При лечении клопидогрелом в сравнении с аспирином относительный суммарный риск ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти снижается на 8,7% [10].

В 2006 г. в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA), основываясь на результатах исследований COMMIT и CLARITY (50 тыс пациентов), одобрило использование клопидогрела (совместно с аспирином) в лечении пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, которым не планируется выполнение ангиопластики. Таким образом, комбинация аспирина и клопидогрела в острой ситуации (острый коронарный синдром, острый ИМ, выполнение баллонной ангиопластики с последующим стентированием коронарных артерий) может обеспечить более высокую эффективность в предупреждении серьезных кардиоваскулярных событий, чем монотерапия аспирином. В отсутствие острых клинических ситуаций наиболее обоснованным представляется использование комбинации клопидогрела и аспирина в тех случаях, когда имеется выраженное атеросклеротическое поражение сонных и других мозговых артерий у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, при сочетанном поражении артерий, а также при возникновении повторных сердечно-сосудистых событий на фоне приема аспирина [11].

Применение дженериков клопидогрела

Однако стоит заметить, что в России процент пациентов, страдающих ССЗ и строго приверженных рекомендованной медикаментозной терапии, крайне низок.

По данным Государственного Научно-Исследовательского Центра Профилактической Медицины, не более 18% женщин и 6% мужчин с АГ лечатся эффективно [12]. Если обсуждать вопрос приверженности лечению современными дорогостоящими препаратами, которым, в частности, является оригинальный препарат клопидогрела, то, безусловно, в отечественной популяции вряд ли этот процент будет выше.

Бремя международного и национального экономического кризиса подтверждает важность правильной оценки медико-экономических аспектов в реальной врачебной практике в направлении ССЗ. Эти заболевания — основная причина смертности, инвалидизации и причин нетрудоспособности населения, в связи с чем общество и государство несут колоссальные потери, в т.ч. финансовые. Как же минимизировать затраты при сохранении максимальной точности диагностики и эффективности лечения и в связи с этим оптимизировать затраты на них?

Ежегодно во всем мире на службы здравоохранения расходуется 4,1 триллиона долларов США [13], из которых 750 миллиардов тратится на глобальном рынке фармацевтических препаратов [14]. Однако 10-25% расходов на государственные закупки (включая закупки фармацевтических средств) теряется из-за коррупции [15]. Прежде чем попасть к потребителю лекарства несколько раз переходят из одних рук в другие. Из-за многочисленных звеньев в лекарственной цепи возникает множество возможностей для неэтичной практики.

Учитывая, что все оригинальные препараты стоят дорого, в большинстве развитых стран мира с целью уменьшения затрат государства и населения на лекарственное обеспечение большое внимание уделяют применению дженериков. Однако требования к экспертизе

дженериков должны оставаться на высоком уровне, чтобы в погоне за снижением стоимости лекарственного препарата не страдало его качество. В то же время, немало фармацевтических фирм добились высокого качества производства дженериков.

Несмотря на это, многие врачи назначают пациентам оригинальные препараты. Почему? В том числе из-за боязни встретиться с некачественным и недостаточно эффективным препаратом (см. табл. 2-3).

В условиях реальной клинической практики вопрос идентичности действия и взаимозаменяемости дженерических препаратов по сравнению с оригинальными встает достаточно остро как у врачей, так и у пациентов, поскольку неодинаковая эффективность и безопасность разных версий одного и того же препарата подтверждается в ряде случаев проведенными клиническими исследованиями.

У оригинального препарата клопидогрела (Плавикс, Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb, Франция) как у востребованного представителя своего класса появился ряд дженериков. К настоящему моменту количество препаратов клопидогрела, зарегистрированных в РФ, достигло уже 10 (табл. 4).

Проблема эквивалентности дженерических лекарственных средств стоит достаточно остро ввиду большого количества доступных препаратов и явного переизбытка зарегистрированных наименований. Все дженерики должны иметь доказанную биоэквивалентность, поскольку теоретически только биоэквивалентные лекарственные препараты могут обладать сходными клинической эффективностью и профилем безопасности. Однако до настоящего времени остается немало нерешенных вопросов, связанных с этой проблемой.

Несомненно, совместные усилия врачей, ученых, па-

Таблица 2. Рейтинг зарубежных производителей лекарственных средств по объему забракованной продукции за период с 01.01.2009 по 30.06.2009 [16]

№ п/п	Наименование производителя	Страна	Кол-во серий забракованных ЛС	Кол-во ТН забракованных ЛС
1.	«Здоровье», фармацевтическая компания ООО	Украина	12	2
2.	Новартис Фарма АГ, произведено Р.П.Шерер ГмБХ и Ко.КГ, упаковано ЗАО «Скопинский фармацевтический завод»	Германия	7	1
3.	Сагмел Инк	США	5	4
4.	Варшавский фармацевтический завод Польфа АО	Польша	5	1
5.	Шрея Лайф Сайенсиз Pvt.Лтд	Индия	4	3
6.	Сишуи Ксирканг Фармасьютикал Ко.Лтд	Китай	4	2
7.	Лаборатория Роза-Фитофарма	Франция	4	1
8.	Белмедпрепараты РУП	Республика Беларусь	2	2
9.	Борисовский завод медпрепаратов РУП	Республика Беларусь	2	2
10.	Ипка Лабораториз Лимитед	Индия	2	2
11.	Фармак ОАО	Украина	2	2

ЛС — лекарственное средство; ТН — торговое наименование

Таблица 3. Рейтинг отечественных производителей лекарственных средств по объему забракованной продукции за период с 01.01.2009 по 30.06.2009 [16]

№ п/п	Наименование производителя	Кол-во серий забракованных ЛС	Кол-во ТН забракованных ЛС
1.	Сотекс ФармФирма ЗАО	100	3
2.	Флора Кавказа ОАО	10	4
3.	Новосибхимфарм ОАО	9	4
4.	Государственный завод медицинских препаратов ГУП, дочернее предприятие ГУП «ГосНИИОХТ»	9	1
5.	Йодные технологии и маркетинг ООО	9	1
6.	Вифитех ЗАО	6	5
7.	Дальхимфарм ОАО	5	5
8.	Татхимфармпрепараты ОАО	5	5
9.	Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко ФГУП	4	4
10.	Ростовская фармфабрика ЗАО	4	4
11.	Ярославская фармфабрика ЗАО	4	1

ЛС — лекарственное средство; ТН — торговое наименование

Таблица 4. Хронология появления дженериков клопидогрела

Дата регистрации	Торговое название	Производитель
05.08.2005	Зилт	КРКА-РУС ООО (Россия)
14.03.2008	Агрегаль	Оболенское фармацевтическое предприятие ЗАО (Россия)
02.09.2008	Лопирел	Actavis Group Hf (Исландия)
02.09.2008	Листаб 75	Replekpharm AD (Румыния)
30.10.2008	Трокен	Laboratorios Bago S.A. (Аргентина)
16.02.2009	Эгитромб	Эгис Фармацевтический завод ОАО (Венгрия)
19.06.2009	Клопидогрел	Канонфарма продакшн ЗАО (Россия)
17.07.2009	Плагрил	Dr.Reddy's Laboratories Ltd (Индия)
07.09.2009	Детромб	Vizag Pharmaceuticals (P) Ltd. (Индия)

циентов, регуляторных органов должны быть направлены на создание таких требований к регистрации, внедрению и мониторингу дженерических лекарственных средств, которые будут обеспечивать уверенность в качестве, безопасности и терапевтической эквивалентности дженериков.

Заключение

Залогом успешной терапии является приверженность пациента фармакотерапии. Для большинства населения мира, включая Россию, большую роль в приверженности назначенному лечению играет цена лекарственного средства. Однако доступная цена должна сочетаться с высоким качеством препарата. Для фармацевтического рынка России и стран СНГ, где около 80% всех лекарств — воспроизведенные ле-

карственные средства, проблема качества весьма насущна. При этом крайне важно, чтобы дженерическое лекарственное средство было произведено по стандартам GMP (Good Manufacturing Practice), а эффективность и безопасность его были подтверждены в клинических исследованиях, в т.ч. по биоэквивалентности оригинального и дженерического препаратов. Немаловажным фактором является регистрация данного препарата в США и странах Евросоюза, где контролируемые организации и регуляторы рынка строго следят за этим (что можно проверить на сайтах FDA и EMEA). Доступная цена и высокое качество — основные достоинства дженерических препаратов, которые позволят оптимизировать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- Oshchepkova E.V. Five-year results of implementation of the federal target program Prevention and Treatment of Arterial Hypertension in Russian Federation (2002-2006). *Ter Arkh.* 2007;79(9):25-30. Russian (Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации" (2002–2006 гг)). *Тер архив* 2007; 9: 25–30).
- Burke A.P., Farb A., Tang A.L. et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid score. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden cardiac death. *Circulation* 1996; 93(7): 1354-1363.
- Mamontova N.V., Kirichuk V.F. Blood rheology and their abnormalities in patients with coronary heart disease (literature review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2007; 3(1): 16-24. Russian (Мамонтова Н.В., Киричук В.Ф. Реологические свойства крови и их нарушения у больных ишемической болезнью сердца (обзор литературы). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2007; 3(1): 16-24).
- Mueller M.R., Salat A., Stangl P. et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78(3): 1003–7.
- Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin resistance and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk of cardiovascular outcomes. *Circulation* 2002; 105(14): 1650–5.
- Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Reviews* 2003; 2(1): 15–28.
- Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6): 961–5.
- Ushkalova E.A. Aspirin resistance: mechanisms of development, methods of detection and clinical significance. *Farmateka* 2006; 13: 35–41. Russian (Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. *Фарматека* 2006; 13: 35–41).
- Ainetdinova D.H., Udovichenko A.E., Sulimov V.A. Antiplatelet therapy resistance in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation. *Rational Pharmacother Card* 2008;2:23-29. Russian (Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антиромбоцитарным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *РФК* 2008;2:23-29).
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329 - 39.
- Baryshnikova G.A. Role of Clopidogrel in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Consilium Medicum* 2009; 11(10): 130-137. Russian (Барышникова Г.А. Роль клопидогрела в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum* 2009; 11(10): 130-137).
- Shalnova S.A., Deev A.D., Vikhrova O.V. et al. The prevalence of hypertension in Russia: the awareness, treatment, control. *Profilaktika zabozevaniy i ukreplenie zdorovya* 2001; 2: 3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирова О.В. и др. Распространенность АГ в России: информированность, лечение, контроль. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2001; 2: 3-7).
- Spending on health: a global overview. *WHO Fact Sheet* 2007; 319. Available on <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs319.pdf>
- IMS Health lowers 2009 global pharmaceutical market forecast to 2.5–3.5 percent growth. *IMS Press Releases*. Available on <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnextoid=1e61fa8adbec0210VgnVCM100000ed152ca2RCRD.htm>
- Kenneth K, editor. Handbook for curbing corruption in public procurement. Berlin: Transparency International; 2006.
- Report of the Regional Centre for Monitoring Drug Safety in the Northwestern Federal District and the city of St. Petersburg. Rating domestic and foreign leaders among the pharmaceutical manufacturers in terms of poor-quality products according to the Federal Service for Supervision of Health and Social Development in the first half of 2009. Available on: http://labclinpharm.ru/rating_mp.html. Russian (Отчет Регионального Центра мониторинга безопасности лекарственных средств в Северо-Западном федеральном округе РФ и городе Санкт-Петербурге. Рейтинг отечественных и зарубежных лидеров среди фармацевтических производителей по объемам недоброкачественной продукции по данным Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития за первое полугодие 2009 года. Доступно на: http://labclinpharm.ru/rating_mp.html).

Поступила 06.08.2010

Принята в печать 23.11.2010