



Клопидогрел: оригинальный препарат или дженерик?

А.В. Андреева¹, Е.В. Филиппов²

¹ ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер»; Россия, г. Рязань

² ФБГОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Рязань

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ исследований, посвященных оценке терапевтической эквивалентности оригинального клопидогрела и его воспроизведенных препаратов.

Основные положения. В большинстве работ при оценке терапевтической эквивалентности (влияния на агрегационную способность тромбоцитов и на риск развития инфаркта миокарда) оригинального и воспроизведенных клопидогрелов доказана их взаимозаменяемость. Однако в основном данные получены в небольших наблюдательных исследованиях, поэтому к их результатам стоит относиться с осторожностью.

Заключение. Для окончательного подтверждения терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенных клопидогрелов необходимо проведение более крупных клинических исследований.

Ключевые слова: клопидогрел, оригинальный препарат, дженерик, терапевтическая эквивалентность.

Вклад авторов: Андреева А.В. — сбор и обработка материалов, написание текста статьи; Филиппов Е.В. — создание концепции обзора, редактирование и утверждение текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Андреева А.В., Филиппов Е.В. Клопидогрел: оригинальный препарат или дженерик? Доктор.Ру. 2020; 19(11): 17–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-17-21

Clopidogrel: An Original Drug or a Generic?

A.V. Andreeva¹, E.V. Filippov²

¹ Regional Clinical Cardiology Dispensary; 96 Stroykova Str., Ryazan, Russian Federation 390026

² Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Voskovoltnaya Str., Ryazan, Russian Federation 390026

ABSTRACT

Objective: To analyse studies assessing the therapeutic equivalence of the original Clopidogrel and its generics.

Key Points. Most studies assessing the therapeutic equivalence (impact on the platelets aggregation and the risk of myocardial infarction) of the original Clopidogrel and its generics demonstrated their interchangeability. Still, most of the results were generated in small observational studies, therefore they are not reliable enough.

Conclusion. For the final confirmation of the therapeutic equivalence of the Clopidogrel and its generics, larger studies are required.

Keywords: Clopidogrel, original drug, generic, therapeutic equivalence.

Contributions: Andreeva, A.V. — collection and processing of materials, manuscript preparation; Filippov, E.V. — concept, article editing, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Andreeva A.V., Filippov E.V. Clopidogrel: An Original Drug or a Generic? Doctor.Ru. 2020; 19(11): 17–21. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-17-21

Клопидогрел является представителем второго поколения ингибиторов аденозиндифосфата (АДФ) рецепторов тромбоцитов (P2Y₁₂) и одним из наиболее часто назначаемых антиагрегантов в настоящее время. В крупных клинических многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях он доказал свою эффективность в снижении риска развития повторных ишемических событий при ишемическом инсульте, первичном инфаркте миокарда

и периферическом атеросклерозе артерий [1], а также в уменьшении риска осложнений (повторного инфаркта или инсульта) и смерти при назначении в комбинации с ацетилсалициловой кислотой при инфаркте миокарда [2, 3].

По данным на 15 июня 2020 года, в Российской Федерации зарегистрированы 32 торговых наименования клопидогрела: 1 оригинальный (референтный) препарат и 31 воспроизведенный препарат (дженерик)¹.

Андреева Анна Викторовна — врач-кардиолог ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер». 390026, Россия, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96. eLIBRARY.RU SPIN: 6809-4395. <https://orcid.org/0000-0002-2941-9679>. E-mail: andreeva_anna76@mail.ru

Филиппов Евгений Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины ФБГОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 2809-2781. <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>. E-mail: dr.philippov@gmail.com

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Клопидогрел. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=Клопидогрел&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=0&order=RegDate&orderType=desc&RegType=1&pageSize=10&pageNum=1> (дата обращения — 15.06.2020).



Согласно Российскому Федеральному закону «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ и Федеральным законам от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ и от 27.12.2019 г. № 475-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”», под оригинальным лекарственным препаратом подразумевают препарат с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован в Российской Федерации или в иностранных государствах на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность (п. 10.1 в редакции Федерального закона от 27.12.2019 г. № 475-ФЗ).

Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) — это препарат для медицинского применения, который имеет эквивалентный референтному лекарственному препарату качественный и количественный состав действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме, либо лекарственный препарат для ветеринарного применения, который имеет тот же, что и референтный, качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме; их биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность референтному препарату подтверждена соответствующими исследованиями (п. 12 в редакции Федерального закона от 27.12.2019 г. № 475-ФЗ).

При этом оригинальный лекарственный препарат и дженерики могут быть взаимозаменяемы (п. 12.3 введен Федеральным законом от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ). Принципиальным моментом является то, что для регистрации дженериков необходимо подтвердить только биоэквивалентность (достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения), а терапевтическая эквивалентность (достижение клинически сопоставимых показателей эффективности и безопасности) необязательна [4].

В то же время два дженерика не обязательно должны быть биоэквивалентны друг другу. При переходе с одного дженерика на другой может появиться так называемый дженерический shift or drift, означающий, что дженерики, которые биоэквивалентны оригинальному препарату, не биоэквивалентны друг другу, что может привести к снижению терапевтической эффективности и/или увеличению частоты побочных эффектов [5].

На данный момент прямые сравнения биоэквивалентности воспроизведенных клопидогрелов не проводились. Однако был выполнен не прямой математический анализ, который показал, что Agregex (Actavis), Clopidogrel Teva (Teva), Perclod (Pharmathen) и Zyllt (KRKA) биоэквивалентны друг другу [6].

Клопидогрел является пролекарством и требует комплексной метаболической активации в печени. Карбоксилэстеразы гепатоцитов могут превращать до 85% абсорбированного препарата в карбоновую кислоту клопидогрела. Это основной метаболит клопидогрела, циркулирующий в крови и не обладающий фармакологической активностью. Только 15% всосавшейся дозы клопидогрела превращается изоферментами цитохрома P450 (CYP) вначале в 2-оксо-клопидогрел (CYP 2C19, CYP 1A2, CYP 2B6) и далее в фармакологически активный тиоловый метаболит (CYP 2C19, CYP 2C9, CYP 2B6, CYP 3A) [7]. Более того, клопидогрел является субстратом белка-транспортера Р-гликопротеина (ABCB1-белка), препятствующего его всасыванию в тонком кишечнике [8].

Активность изоферментов CYP и Р-гликопротеина может существенно варьировать вследствие воздействия лекарственных препаратов, применяемых совместно с клопидогрелом, а также в результате однонуклеотидных замен в генах, кодирующих данные белки [8, 9].

С учетом вышесказанного и того, что биоэквивалентность оригинального клопидогрела и его дженериков оценивалась по основному действующему веществу [10], а не по активному метаболиту, особую актуальность приобретает исследование терапевтической эквивалентности данного вещества.

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО КЛОПИДОГРЕЛА И ЕГО ДЖЕНЕРИКОВ

В настоящее время выполнен ряд исследований, посвященных изучению фармакотерапевтической эквивалентности оригинального клопидогрела и его дженериков. В некоторых из них анализировалось влияние клопидогрела на агрегационную способность тромбоцитов, в других же оценивалось воздействие препарата на риск развития инфаркта миокарда.

В популяционном обсервационном исследовании у пациентов с ОКС старше 65 лет сравнивалось влияние оригинального клопидогрела и дженериков на риск инфаркта миокарда и рецидива ОКС в течение 1 года наблюдения. Всего в исследование включены 24 530 больных с ОКС, из них 12 643 получали оригинальный клопидогрел, а 11 887 — дженерики. Средний возраст пациентов — 77 лет, 57% составили мужчины, у 21% зафиксирован инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Через год у 17,6% участников на фоне приема оригинального клопидогрела и у 17,9% пациентов, которым назначали дженерики клопидогрела, наблюдались оцениваемые исходы (отношение рисков (OR) = 1,02; 95%-ный ДИ: 0,96–1,08; p = 0,005). Никаких существенных различий между показателями смертности, частоты рецидивов ОКС, развития инсульта, транзиторной ишемической атаки или кровотечений не было [11].

В другом проспективном одноцентровом открытом исследовании у пациентов с ОКС оценивалась эффективность оригинального и воспроизведенных препаратов клопидогрела. В исследование вошли 95 пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которые планировали пройти коронарографию. Больных наблюдали в течение 1 месяца, они были рандомизированы на группу оригинального препарата и группу дженерика. Завершили исследование 90 человек (62 мужчины, 28 женщин, средний возраст — 58 лет).

Смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация, тромбоз стента, тромбозис при инфаркте миокарда и кровотечения во время пребывания в стационаре или в течение 1 месяца наблюдения у участников обеих групп не зарегистрированы [12].

В одноцентровом проспективном исследовании оценивалась частота возникновения острого и подострого тромбоза стента в начальный период применения дженерического клопидогрела (80 дней). В качестве контроля использовались данные по назначению оригинального клопидогрела при таких же коронарных вмешательствах за 3 предыдущих года до начала исследования.

Во время назначения дженериков клопидогрела выполнены 1054 чрескожных коронарных вмешательства, из них в 4 (0,38%) случаях в течение 30 суток наблюдался тромбоз стента. Для сравнения: выявлены 2 случая (из 1114)

30-дневного тромбоза стента в течение 80 дней, непосредственно предшествовавших использованию дженерика клопидогрела, а за 3 года, предшествовавших исследованию, тромбоз стента в течение 30 суток наблюдался у 0,14% больных (20 из 14 432), то есть в 2,7 раза реже, чем при применении дженериков ($p = 0,076$).

Исключение из анализа лиц с тромбозом стента (некомплаентность, выраженный тромбоцитоз) в течение 3 лет приводило к увеличению различий до 3,2 раза ($p = 0,05$). В то же время алгоритм прогнозирования тромбоза стента не показал различия в вероятности наступления события у пациентов, получавших оригинальный или воспроизведенный препарат [13].

У 30 больных со стабильной стенокардией, подвергшихся плановому чрезкожному коронарному вмешательству, изучалась эффективность еще одного дженерика клопидогрела. В ходе исследования установлено, что дженерический клопидогрел обладал клинической эффективностью, выражающейся в отсутствии ранних тромбозов стентов и рецидивов стенокардии в течение первого месяца лечения. Показано статистически значимое снижение агрегации тромбоцитов при дозе АДФ 1,25 мкг/мл у 87,33% больных. Побочных явлений терапии, геморрагических осложнений во время лечения не было [14].

В исследовании Y.M. Park и соавт. оценивалась сравнительная эффективность оригинального клопидогрела и его дженерика у пациентов с ИБС и имплантированным стентом с лекарственным покрытием. В период с июля 2006 года по февраль 2009 года в исследование включили 428 человек, которым были имплантированы стенты для лечения ИБС и которые находились больше года под врачебным наблюдением. Пациенты были разделены на группу оригинального клопидогрела ($n = 217$) и группу дженерика ($n = 211$).

Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в течение одного года наблюдения составила 9% (2 случая смерти, 4 инфаркта миокарда, 2 инсульта и 11 реваскуляризации сосудов-мишеней) в группе дженерика против 7,4% (4 смерти, 1 инфаркт миокарда, 2 инсульта и 9 реваскуляризации) в группе оригинального клопидогрела ($p = 0,66$). Частота тромбоза стента за весь период наблюдения в группе дженерика составила 0,5%, в группе оригинального препарата его не было вовсе ($p = 0,49$) [15].

В другом исследовании анализировалось влияние оригинального и воспроизведенного клопидогрела на агрегацию тромбоцитов и на развитие сердечно-сосудистых осложнений. В нем участвовали 250 больных (50,4% с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, 41,2% с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и 8,4% с мультифокальным атеросклерозом). Их рандомизировали на две группы: оригинального препарата ($n = 184$) и дженерика ($n = 66$). За пациентами наблюдали в течение года.

Показано, что у больных, принимавших оригинальный клопидогрел, сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) возникали значимо реже (8%), чем у пациентов, получавших дженерик (15%, $p < 0,05$). При этом агрегационная активность тромбоцитов в группах значимо не различалась [16].

В метаанализе исследований, выполненных до мая 2012 года, анализировались эффективность и безопасность оригинального препарата и его дженериков. Всего в анализ вошли три исследования, включавшие 760 пациентов: два рандомизированных контролируемых и одно когортное. ОР для основных сердечно-сосудистых событий составило 1,01 (95%-ный ДИ: 0,67–1,52). Частота нежелательных

явлений была одинаковой при применении оригинального препарата и дженериков (ОР = 0,85; 95%-ный ДИ: 0,49–1,48). Риск смерти, кровотечения и прекращения приема лекарств в группах также не различался [17].

В открытом проспективном когортном исследовании оценивалась остаточная агрегация тромбоцитов после перехода от воспроизведенного клопидогрела на оригинальный у пациентов мужского пола после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В исследование вошли 33 пациента. Все они получали двойную антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут) и одним из шести препаратов клопидогрела (Thrombonet, Clopidogrel-P, Noklot, Zilt, Pharmagrel, Reodar) в суточной дозе 75 мг. Через 2 недели все пациенты были переведены на оригинальный клопидогрел. Агрегацию тромбоцитов, вызванную адреналином и АДФ, оценивали дважды: на 14-й день (до смены) и на 21-й день (после 1 недели терапии оригинальным препаратом).

В ходе исследования показано, что адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов не различалась при приеме разных препаратов клопидогрела. Напротив, остаточная агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в концентрации 5 мкМ, после приема оригинального клопидогрела отличалась от таковой после использования дженериков на 14% ($28,0 \pm 2,5\%$ против $23,9 \pm 2,1\%$; $p = 0,03$). Когда в качестве агониста использовали 20 мкМ АДФ, разница была меньше ($36,2 \pm 2,9\%$ против $34,6 \pm 2,8\%$), но все еще значимая ($p = 0,04$), в пользу оригинального препарата [18].

В аналогичном исследовании оценивалась агрегация тромбоцитов у 20 пациентов, получавших оригинальный клопидогрел, а затем они переводились на терапию воспроизведенным препаратом. Реакционную способность тромбоцитов определяли исходно и через 30 дней после переключения, используя обычную агрегометрию и анализ VerifyNow P2Y₁₂. Максимальная до и после смены терапии и поздняя агрегация тромбоцитов при стимуляции 5 мкМ АДФ не различалась. Аналогично агрегация тромбоцитов, вызванная АДФ в концентрации 20 мкМ, у пациентов, получавших терапию дженериком, была сопоставима с таковой у больных, принимавших оригинальный препарат [19].

В параллельном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивались эффективность и безопасность оригинального клопидогрела и еще одного дженерика у пациентов с ИБС, у которых планировалось выполнение коронарографии. В исследование включены 49 больных: 24 получали оригинальный клопидогрел, а 25 — дженерик в дозе 600 мг. Агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкМ и 20 мкМ АДФ, измеряли с помощью светопропускной агрегометрии в начале исследования и через 6 часов после приема 600 мг клопидогрела.

Не найдены статистически значимые различия в снижении агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозином в дозах 5 и 20 мкМ, между исследуемыми группами. Паховая гематома обнаружена в одном случае (4,2%) в группе оригинального препарата [20].

При анализе частоты неблагоприятных (нежелательных) реакций после приема оригинального клопидогрела и его дженериков, по данным US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, получены следующие результаты. Среди общих нежелательных явлений ($n = 9\ 466\ 679$) с приемом оригинального клопидогрела связаны 88 863, а с приемом дженериков — 36 559. При этом 18 328 нежелательных явлений ассоциировались с оригинальным клопидогрелом и лишь 3 987 — с дженериками.

На фоне приема дженериков отмечалось снижение смертности пациентов по сравнению с таковой при приеме оригинального препарата (ОР = 0,38; 95%-ный ДИ: 0,32–0,43; $p < 0,0001$ за все время наблюдения и ОР = 0,40, 95%-ный ДИ: 0,37–0,45; $p < 0,004$ за 2010–2017 годы). Напротив, сердечные (ОР = 1,12; 95%-ный ДИ: 1,0–1,25; $p < 0,06$), геморагические (ОР = 1,45; 95%-ный ДИ: 1,33–1,57, $p < 0,0001$) и кожные (ОР = 1,20; 95%-ный ДИ: 1,00–1,44; $p < 0,05$) нежелательные явления чаще развивались на фоне назначения дженериков. Тромботические/эмболические осложнения регистрировались с одинаковой частотой.

Авторы связывают большую смертность на фоне приема оригинального клопидогрела с тем, что производители дженериков неохотно сообщали о летальных случаях [21].

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ СОЛЕЙ КЛОПИДОГРЕЛА

Клопидогрел по своей химической структуре представляет собой нестабильное основание из-за лабильного протона в хиральном центре, подверженное рацемизации и гидролизу группы метилового эфира. Кроме того, клопидогрел имеет низкую растворимость в воде, и его трудно очистить, поскольку он не образует твердую кристаллическую фазу [22]. Для улучшения физико-химических свойств клопидогрела были приготовлены его различные соли, такие как гидросульфат, бесилат, гидрохлорид, резинат и нападизилат.

Конкретный состав соли клопидогрела может влиять на степень его абсорбции, распределения и выведения из организма, следовательно, он определяет фармакокинетические свойства препарата и его фармакодинамическую активность. Таким образом, изменение состава соли клопидогрела может потенциально изменить его физико-химические свойства и повлиять на клиническую эффективность и безопасность [23].

Оригинальный клопидогрел представляет собой гидросульфат. Он находится в кристаллической форме и обладает улучшенной растворимостью по сравнению с основанием клопидогрела [24]. На данный момент в Российской Федерации все зарегистрированные дженерики клопидогрела являются клопидогрелом гидросульфатом. Однако в других странах разрабатываются и другие соли, проводятся исследования их фармакотерапевтической эквивалентности оригинальному клопидогрелу гидросульфату.

В проспективном двухэтапном многоцентровом открытом клиническом исследовании сравнивались эффективность и безопасность клопидогрела бесилата и клопидогрела гидросульфата (оригинальный клопидогрел). Скрининг прошли 1864 пациента, из них 1800 рандомизировали в группу клопидогрела гидросульфата и группу клопидогрела бесилата. В анализ включили 1557 больных. Первичная конечная точка эффективности была составной и включала инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сосудистых причин, а за первичную конечную точку безопасности принималась частота кровотечений.

Через 12 месяцев наблюдения не выявлены различия между клопидогрелом бесилатом ($n = 759$) и клопидогрелом гидросульфатом ($n = 798$) в первичных конечных точках эффективности и безопасности (ОШ = 0,70; 95%-ный ДИ: 0,41–1,21 и ОШ = 0,81; 95%-ный ДИ: 0,51–1,29 соответственно). Анализ эффективности и безопасности в подгруппах, которые были определены в соответствии с квалификационным диагнозом, также не показал значимые различия [25].

В другом исследовании сравнивалось антиагрегантное действие клопидогрела бесилата и клопидогрела

гидросульфата у пациентов со стабильной ИБС. Больные со стабильным заболеванием коронарной артерии ($n = 101$) (стеноз поражения коронарных артерий, определяемый ангиографически, 30–70%) рандомизированы в группу клопидогрела гидросульфата ($n = 50$) и группу клопидогрела бесилата ($n = 51$). После рандомизации была назначена нагрузочная доза препарата 600 мг, а мониторинг антиагрегантного эффекта проводился через 12–14 ч с помощью теста VerifyNow. В ходе исследования не обнаружены различия в антиагрегантном ответе между группами [26].

В исследовании М. Oberhänsli и соавт. сравнивалась терапевтическая эффективность разных солей клопидогрела: клопидогрела бисульфата, клопидогрела гидрохлорида, клопидогрела бесилата и прасугрела. Пациенты с ИБС после имплантации стентов в случайной последовательности получали тестируемые вещества. Функцию тромбоцитов оценивали с помощью анализатора после начальной нагрузки (600 мг) и на 10-й день после каждого периода лечения. В исследование вошли 60 пациентов (средний возраст — 69 ± 10 лет; 50 мужчин).

Разные соли клопидогрела вызывали аналогичное ингибирование реактивности тромбоцитов, а прасугрел обеспечивал лучшее подавление функции тромбоцитов (10 ± 11 Ед против 31 ± 25 Ед для бисульфата клопидогрела, $p < 0,001$) [27].

В ходе многоцентрового проспективного открытого рандомизированного исследования сравнивали антиагрегантную эффективность и переносимость дженерического препарата клопидогрела Нападизилата (соль 2-нафталинсульфоновой кислоты) и оригинального клопидогрела. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 20 до 85 лет, перенесшие чрезкожное коронарное вмешательство с имплантацией стента с лекарственным покрытием в течение более 3 месяцев до начала исследования. Пациенты были рандомизированы на группу оригинального клопидогрела ($n = 56$) и группу дженерика ($n = 59$). Все больные одновременно дополнительно получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут. Антиагрегантная активность изучена с использованием теста VerifyNow.

В ходе исследования не получены статистически значимые различия в антиагрегантной активности оригинального и воспроизведенного клопидогрела, а также в частоте случаев смерти, госпитализации по поводу повторного инфаркта миокарда и серьезных неблагоприятных событий [28].

В другом исследовании 86 пациентов с ОКС в анамнезе через месяц после обострения были рандомизированы на две группы для продолжения приема клопидогрела гидросульфата (оригинальный препарат) ($n = 41$) или для перехода на клопидогрела бесилат в дозе 75 мг/сут ($n = 45$). До рандомизации и через 6 месяцев после лечения у пациентов определяли агрегацию тромбоцитов, фосфорилирование сосудорасширяющего фосфопротеина, экспрессию Р-селектина и конъюгаты тромбоцитов с лейкоцитами. Никакой разницы ни в одном из изученных параметров тромбоцитов в группах не наблюдалось ни до рандомизации, ни после 6 месяцев лечения [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве исследований при оценке терапевтической эквивалентности (влияния на агрегационную способность тромбоцитов и на риск развития инфаркта миокарда) оригинального и воспроизведенных клопидогрелов доказана их взаимозаменяемость. Однако стоит обратить внимание, что в ряде случаев данные получены в небольших наблюдательных исследованиях, поэтому к их результатам

стоит относиться с осторожностью. Для окончательного подтверждения терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенных клопидогрелов необходимо проведение более крупных клинических исследований.

оригинального и воспроизведенных клопидогрелов необходимо проведение более крупных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gent M., Beaumont D., Blanchard J. et al. A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
- Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. Effects of pretreatment with Clopidogrel and Aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE Study. *Lancet*. 2001; 358(9281): 527–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05701-4
- Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Eng. J. Med.* 2005; 352(12): 1179–89. DOI: 10.1056/NEJMoa050522
- Щулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы. *Наука молодых (Eruditio juvenum)*. 2016; 2: 30–5. [Shulkin A.V., Popova N.M., Chernykh I.V. The original and generic drugs: current state of the problem. *Science of the Young (Eruditio juvenum)*. 2016; 2: 30–5. (in Russian)]
- Anderson S., Hauck W.W. The transitivity of bioequivalence testing: potential for drift. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 34(9): 369–74.
- Pejić Z., Vučićević K., García-Arieta A. et al. Adjusted indirect comparisons to assess bio-equivalence between generic Clopidogrel products in Serbia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019; 85(9): 2059–65. DOI: 10.1111/bcp.13997
- Farid N.A., Kurihara A., Wrighton S.A. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs Ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 50(2): 126–42. DOI: 10.1177/0091270009343005
- Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-P в рациональной фармакотерапии в кардиологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9(6): 701–7. [Shulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(6): 701–7. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-6-701-707
- Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. и др. Метаболизм лекарственных средств. *Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 304 с. [Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A. et al. *Drugs metabolism. Science behind personalized medicine: manual for medical professionals*. М.: GEOTAR-Media; 2008. 304 p. (in Russian)]
- Di Girolamo G., Czerniuk P., Bertuola R. et al. Bioequivalence of two tablet formulations of Clopidogrel in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label crossover study. *Clinical Therapeutics*. 2010; 32(1): 161–70. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.01.010
- Ko D.T., Krumholz H.M., Tu J.V. et al. Clinical outcomes of Plavix and generic Clopidogrel for patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018; 11(3): e004194. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004194
- Seo K.-W., Tahk S.-J., Yang H.-M. et al. Point-of-care measurements of platelet inhibition after Clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome: comparison of generic and branded clopidogrel bisulfate. *Clin. Ther.* 2014; 36(11): 1588–94. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.07.018
- Kovacic J.C., Mehran R., Sweeny J. et al. Clustering of acute and subacute stent thrombosis related to the introduction of generic Clopidogrel. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2014; 19(2): 201–8. DOI: 10.1177/1074248413510605
- Лоенко В.Б., Сорокина Е.А., Файль И.Л. и др. Оценка клинической и антиагрегационной эффективности генерического клопидогрела «Эгитромб» в рентгенохирургической практике. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; 19(1): 19–23. [Loenko V.B., Sorokina E.A.,
- Fail I.L. et al. Assessment of clinical and antiaggregation efficacy of generic clopidogrel Egithromb in roentgenosurgical practice. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013; 19(1): 19–23. (in Russian)]
- Park Y.M., Ahn T., Lee K. et al. A comparison of two brands of clopidogrel in patients with drug-eluting stent implantation. *Korean Circ. J.* 2012; 42(7): 458–63. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.7.458
- Меситская Д.Ф., Никитина Ю.М., Ломакин О.В. и др. Влияние на прогноз оригинального и генерического клопидогрела в зависимости от различных полиморфизмов генов. *Терапевтический архив*. 2014; 86(9): 77–82. [Mesitskaia D.F., Nikitina Yu.M., Lomakin O.V. et al. Effect of original and generic clopidogrel on prognosis in relation to different gene polymorphisms. *Therapeutic Archive*. 2014; 86(9): 77–82. (in Russian)]
- Caldeira D., Fernandes R.M., Costa J. et al. Branded versus generic Clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013; 61(4): 277–82. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31827e5c60
- Syvolap V.V., Franskavichene L.V., Golukhova E.Z. et al. Switching from generic to brand Clopidogrel in male patients after ST-elevated myocardial infarction. *Cardiology*. 2014; 129(2): 103–5. DOI: 10.1159/000365140
- Jeong Y.H., Koh J.S., Kang M.K. et al. The impact of generic clopidogrel bisulfate on platelet inhibition in patients with coronary artery stents: results of the ACCEL-GENERIC study. *Korean J. Intern. Med.* 2010; 25(2): 154–61. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.2.154
- Srimahachota S., Rojnuckarin P., Udayachalerm W. et al. Comparison of original and generic clopidogrel 600 mg loading dose in the patients who planned undergoing coronary angiography. *J. Med. Assoc. Thai.* 2012; 95(12): 1495–500.
- Serebruany V.L., Hall T.S., Atar D. et al. Mortality and adverse events with brand and generic clopidogrel in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2019; 5(4): 210–15. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvy035
- Zupančič V., Smrkolj M., Benkič P. et al. Preformulation investigation of some clopidogrel addition salts. *Acta Chim. Slov.* 2010; 57(2): 376–85.
- Davies G. Changing the salt, changing the drug. *Pharm. J.* 2001; 266(7138): 322–3.
- Di Girolamo G., Czerniuk P., Bertuola R. et al. Bioequivalence of two tablet formulations of clopidogrel in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label crossover study. *Clin. Ther.* 2010; 32(1): 161–70. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.01.010
- Ntalas I.V., Kalantzi K.I., Tsoumani M.E. et al. Salts of clopidogrel: investigation to ensure clinical equivalence: a 12-month randomized clinical trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016; 21(6): 516–25. DOI: 10.1177/1074248416644343
- Hamilos M., Saloustris I., Skalidis E. et al. Comparison of the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogenosulfate and clopidogrel besylate in patients with stable coronary artery disease. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2015; 40(3): 288–93. DOI: 10.1007/s11239-015-1173-y
- Oberhänsli M., Lehner C., Puricel S. et al. A randomized comparison of platelet reactivity in patients after treatment with various commercial clopidogrel preparations: the CLO-CLO trial. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012; 105(11): 587–92. DOI: 10.1016/j.acvd.2012.06.001
- Kim S.H., Sung J.H., Shin J. et al. Assessment of the efficacy and tolerability of clopidogrel Napadisilate in Korean patients with coronary stenting: a multicenter, prospective, open-label, randomized trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015; 31(3): 449–57. DOI: 10.1185/03007995.2015.1006726
- Tsoumani M.E., Kalantzi K.I., Dimitriou A.A. et al. Antiplatelet efficacy of long-term treatment with clopidogrel besylate in patients with a history of acute coronary syndrome: comparison with clopidogrel hydrogen sulfate. *Angiology*. 2012; 63(7): 547–51. DOI: 10.1177/0003319711427697

Поступила / Received: 08.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.11.2020