

Сравнение оригинального и дженерического клопидогрела (кардутола) у больных с острыми коронарными синдромами

С.Г. Канорский, А.Г. Старицкий, С.Н. Таргонский¹, С.В. Усова¹

ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздравсоцразвития России, Краснодар

¹Закрытое акционерное общество «Вектор-Медика» (п. Кольцово Новосибирской обл.)

В работе продемонстрирован опыт применения препаратов кардутола и плавикса. Не отмечено статистически значимых различий по степени подавления агрегации тромбоцитов при приёме кардутола и плавикса у больных с ОКС. Применение кардутола при лечении ОКС клинически и экономически обосновано.

Ключевые слова: клопидогрел, острый коронарный синдром, подавление агрегации тромбоцитов.

Клопидогрел – первый антитромбоцитарный препарат, получивший убедительные доказательства превосходства перед аспирином в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений. На основании результатов исследования CAPRIE [1] в 1997 г. Food and Drug Administration США одобрила клопидогрел по показанию «снижение сердечно-сосудистых событий у пациентов с недавно перенесенным инсультом, инфарктом миокарда или заболеванием периферических артерий». В дальнейшем благодаря успешно проведенным исследованиям CURE [2], CREDO [3], COMMIT [4] и CLARITY [5] клопидогрел стал первым препаратом, показанным различным категориям пациентов для уменьшения риска инфаркта миокарда и смертности при добавлении к терапии аспирином.

В течение многих лет клопидогрел занимал второе место среди самых коммерчески успешных препаратов в мире. Сумма его продаж в 2010 г. превышала 9 млрд долл. США. Расширение спектра показаний для клопидогрела на пациентов с любым вариантом острого коронарного синдрома (ОКС) и любой стратегией его лечения, увеличение продолжительности рекомендованной терапии до 12 месяцев [6–10] сопровождалось снижением приверженности к ней в первую очередь из-за высокой стоимости оригинального препарата (плавикса), что приводило к повышенному риску тромбообразования [11, 12].

Превосходство новых антитромбоцитарных препаратов, таких как прасугрел и тикагрелор, в сравнительных исследованиях с клопидогрелом [13, 14] подвергается критике [15]. Однако основной проблемой остается стоимость лечения, которая не может снижаться при внедрении в клиническую практику новых оригинальных препаратов. В такой си-

туации назначение доступных дженерических препаратов клопидогрела способно повысить качество медицинской помощи больным, перенесшим ОКС. Между тем врач и пациент должны быть уверены в не меньшей эффективности дженерического препарата, которая может устанавливаться в ходе сравнительных клинических исследований.

Цель исследования – сравнить влияние приёма оригинального клопидогрела (плавикс фирмы Sanofi-Winthrop, Франция) и дженерического аналога клопидогрела (кардутол фирмы Apotex Inc., Канада) на степень подавления агрегации тромбоцитов.

Материалы и методы

В работу включались мужчины и женщины в возрасте до 75 лет, госпитализировавшиеся в реанимационный блок кардиологического отделения № 1 МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» Краснодара с диагнозом ОКС (с подъемами или без подъемов сегмента ST) давностью до 24 часов от начала симптомов.

Критерии исключения: наличие тяжелых заболеваний печени и почек; противопоказания к применению ацетилсалициловой кислоты и/или клопидогрела; признаки кровотечения.

Основной критерий оценки эффективности – различие между группами по степени подавления агрегации тромбоцитов через 6 и 24 часов после приёма нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг, а также через 7 дней приёма клопидогрела по 75 мг в сутки. Дополнительный критерий оценки эффективности и безопасности – частота развития рецидива инфаркта миокарда, смертельного исхода и большого кровотечения (требовавшего дополнительного лечения).

Дизайн исследования – проспективное открытое рандомизированное с продолжительностью наблюдения 10 дней.

После первичного обследования больных рандомизированно распределяли в группы применения кардотол (группа 1) или плавикса (группа 2). В обеих группах в первые сутки больные принимали исследуемые препараты по 300 мг (нагрузочная доза), а затем продолжали лечение в поддерживающей дозе 75 мг один раз в сутки. Другие лекарственные препараты назначались в соответствии с современными рекомендациями. Все больные получали ацетилсалициловую кислоту (нагрузочная доза 250 мг на догоспитальном этапе, затем поддерживающая доза 100 мг раз в сутки), гепарин (внутривенно болюсно 60 ЕД/кг, но не более 5000 ЕД на догоспитальном этапе, затем внутривенная инфузия под контролем активированного частичного тромбопластинового времени). Пациентам с подъемами сегмента ST проводилась стандартная фибринолитическая терапия альтеплазой с учетом показаний и противопоказаний. Кроме того, максимально возможному числу больных назначались препараты, улучшающие прогноз, – ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторы и статины.

Агрегация тромбоцитов определялась методом светопропускания на аппарате «Биола-220LA» до приёма исследуемого препарата, через 6 и 24 часов после приёма, а затем через 7 суток после рандомизации. В качестве индуктора агрегации использовался раствор аденозиндифосфата в концентрации 20 мкмоль/л. Забор цельной венозной крови для анализа агрегации тромбоцитов проводили в вакуумные пробирки с цитратом натрия, исследование выполняли в течение часа после забора крови. Для получения бедной тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали в течение 15 мин. при скорости вращения 3000 об/мин. Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали в течение 7 мин. при скорости вращения 1000 об/мин. Светопропускная способность бедной тромбоцитами плазмы принималась за 100 %. В богатую тромбоцитами плазму добавляли индуктор агрегации (раствор аденозиндифосфата) и проводили запись изменения светопропускной способности. За конечное значение агрегации принималось значение светопропускной способности плазмы через 5 мин. после добавления индуктора (аденозиндифосфат в концентрации 20 мкмоль/л). Светопропускная способность плазмы до приёма исследуемого препарата принималась за 100 %. Степень подавления агрегации тромбоцитов рассчитывали по её изменению в сравнении с исходной в процентах.

Статистический анализ данных выполняли в зависимости от фактически применявшегося лечения. Полученные результаты представляли в виде среднего плюс-минус стандартного отклонения. Сравнение исходных характеристик больных между груп-

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики больных, включенных в исследование

Параметры	Первая группа (n = 93)	Вторая группа (n = 91)
Возраст, годы, $M \pm u$	69,3 $\pm$ 7,0	68,1 $\pm$ 6,5
Пол, м/ж	67/26	63/28
Индекс массы тела, кг/м ² , $M \pm u$	28,5 $\pm$ 1,7	27,8 $\pm$ 1,9
ОКС с подъемами сегмента ST, n (%)	33 (35,5)	30 (33,0)
ОКС без подъёмов сегмента ST, n (%)	60 (64,5)	61 (67,0)
Острая сердечная недостаточность по Killip, $M \pm u$	1,5 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,4
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (66,7)	59 (64,8)
Сахарный диабет, n (%)	18 (19,4)	20 (22,0)
Курение, n (%)	43 (46,2)	39 (42,9)
Фибринолитическая терапия, n (%)	17 (18,3)	14 (15,4)
Ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов к ангиотензину II, n (%)	79 (84,9)	76 (83,5)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	80 (86,0)	77 (84,6)
Статины, n (%)	91 (97,8)	88 (96,7)
Нитраты, внутривенная инфузия, n (%)	32 (34,4)	30 (33,0)

пами выполняли с помощью критерия χ^2 . Для сравнения степени подавления агрегации тромбоцитов на фоне приёма исследуемых препаратов использовали критерий t Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ для двустороннего критерия. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics версия 17.0.

Результаты исследования

В 1 и 2 группы было включено 93 и 91 больных соответственно. Образовавшиеся группы оказались сопоставимыми по ряду демографических и клинических характеристик (табл. 1). В обеих группах все больные принимали исследуемый препарат в точном соответствии с протоколом в течение всего периода наблюдения.

В группе принимавших кардотол и в группе получавших плавикс агрегация тромбоцитов после приёма нагрузочной дозы исследуемого препарата (300 мг) через 6 часов в среднем снижалась на $36,5 \pm 11,7$ и $38,4 \pm 10,9$ %, через 24 часа – на $56,3 \pm 16,8$ и $55,1 \pm 15,7$ %, а через 7 суток – на $40,6 \pm 13,4$ и $42,7 \pm 15,0$ % соответственно. Все различия агрегации тромбоцитов между группами через 6 и 24 часа, а также 7 суток после приёма исследуемых препаратов не достигали статистической значимости; $p > 0,05$ для всех показателей.

За период наблюдения 10 дней частота развития рецидива инфаркта миокарда, смертельного исхода и большого кровотечения в сравнивавшихся группах существенно не различалась (табл. 2). Однако малая статистическая мощность исследования и короткий срок контролируемой терапии являются ограничением проведённой работы.

Таблица 2. Основные осложнения за период контролируемой терапии кардутолом или плавиксом

Осложнение	Первая группа (n = 93)	Вторая группа (n = 91)
Рецидив инфаркта миокарда, n (%)	3 (3,2)	4 (4,4)
Смерть от любой причины, n (%)	6 (6,5)	6 (6,6)
Большое кровотечение, n (%)	1 (1,1)	2 (2,2)

В последние годы признается, что эффективность клопидогрела может снижаться при сочетании применения с другими препаратами, в частности с ингибиторами протонного насоса [16], а также под влиянием генетического полиморфизма [17]. Эти данные требуют учета в клинической практике. Предлагается проводить оценку агрегации тромбоцитов в ходе терапии [18, 19] и даже выполнять дорогостоящее генотипирование пациентов [20, 21]. Однако указанная проблема, характерная для любого клопидогрела – оригинального или дженерического, преодолевается путём удвоения дозы препарата [22]. Назначение при сниженном ответе на клопидогрел тикагрелора, не требующего преобразования в активное вещество путём метаболизма в печени, представляется другой возможной альтернативой. При этом если пациент хорошо реагирует на клопидогрел, то назначение нового более дорогого антиагрегантного средства вряд ли обосновано. Если аналогичный результат лечения может быть достигнут с помощью дженерического клопидогрела, то последний предпочтительнее из-за более низкой стоимости лечения.

Таким образом, нами не отмечено статистически значимых различий по степени подавления агрегации тромбоцитов при приёме кардутола и плавикса у больных с ОКС. Применение кардутола при лечении ОКС клинически и экономически обосновано.

Литература

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet 1996; 348: 1329–1339.
2. 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: 494–502.
3. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // JAMA 2002; 288: 2411–2420.
4. Chen Z., Jiang L. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial // Lancet 2005; 366: 1607–1621.
5. 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 Engl J Med 2005; 352: 1179–1189.
6. 2012 Writing Committee Members, Jneid H., Anderson J.L., Wright R.S. et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Update)

**Пероральный препарат липосомального интерферона для профилактики и лечения ОРВИ и всех видов гриппа
Рекомендован Минздравсоцразвития**

www.lipint.ru

Рег. № ЛСР-000011 от 20.03.07, 00082101 от 19.03.07.



Взрослая и детская формы

Профилактика ОРВИ и гриппа. По результатам клинических испытаний ГУ НИИ гриппа РАМН, прием препарата два раза в неделю во время эпидемии гриппа снижает заболеваемость в 2-3 раза.

Лечение ОРВИ и гриппа. По результатам исследования Военно-Медицинской академии, применение препарата у больных среднетяжелыми формами гриппа приводит к уменьшению длительности объективных признаков синдрома общей инфекционной интоксикации, продуктивного кашля и снижает частоту развития осложнений в 5 раз.

Реклама. Дистрибьютор ООО "Вектор-Фарм".

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ К ПРЕПАРАТУ.

Рибавирин-ЛИПИНТ® липосомальный рибавирин

Превосходство липосомальной формы



- Низкая токсичность
- Низкая концентрация в крови
- Высокая концентрация в печени

Механизм адресной доставки



www.vector-medica.ru

Уникальная нанотехнология позволила заключить рибавирин в мельчайшие, искусственно созданные био-контейнеры – липосомы. Препарат высвобождается постепенно, в нужных дозах, и самое главное – в определенных органах-мишенях. Адресная доставка в липосомах позволяет достичь максимальной концентрации рибавирина в печени и минимальной – в крови. Это снижает токсичность препарата и позволяет увеличивать дозировку.

Реклама. Рег. № ЛТ-000634 от 26.09.2011. ЗАО "Вектор-Медика".

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ К ПРЕПАРАТУ.



- ing the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation* 2012; 126: 875–910.
7. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
 8. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. 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). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.
 9. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–2945.
 10. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr. et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205–2241.
 11. Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C. et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry // *Circulation* 2006; 113: 2803–2809.
 12. Rossini R., Capodanno D., Lettieri C. et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation // *Am J Cardiol* 2011; 107: 186–194.
 13. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
 14. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes // *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
 15. Serebruany V.L., Atar D. Viewpoint: Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials. Common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? *Thromb Haemost.* 2012; 108 [Epub ahead of print].
 16. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents // *Circulation* 2010; 122: 2619–2633.
 17. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; Writing Committee Members, Holmes D.R. Jr., Dehmer G.J., Kaul S. et al. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association // *Circulation* 2010; 122: 537–557.
 18. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation // *JAMA* 2010; 303: 754–762.
 19. Sofi F., Marcucci R., Gori A.M. et al. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity: an updated meta-analysis // *Thromb Haemost* 2010; 103: 841–848.
 20. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // *JAMA* 2009; 302: 849–857.
 21. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N Engl J Med* 2009; 360: 363–375.
 22. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W. et al.; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial // *Lancet* 2010; 376: 1233–1243.

Comparison of original and generic clopidogrel (kardutol) at patients with acute coronary syndromes

S.G. Kanorsky, A.G. Staritsky, S.N. Targonsky¹, S.V. Usova¹

Kuban state medical university (Krasnodar)

¹Joint-Stock Company «VECTOR-MEDICA» (Koltsovo, Novosibirsk region)

In work has demonstrated the application of preparations clopidogrel – Kardutol and Plavix for treatment acute coronary syndromes. The statistically significant the distinctions on extent of inhibition of platelets aggregation on application Kardutol and Plavix didn't note. Application Kardutol for treatment acute coronary syndromes is prove by clinically and economically.

Keywords: clopidogrel, acute coronary syndrome, inhibition of platelets. aggregation.

