

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 611.018.52

Е.В. Вышлов, В.А. Марков

E-mail: ewv@cardio.tsu.ru

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АДФ-ИНДУЦИРОВАННАЯ АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПЛАВИКСА И ЗИЛТА

НИИ кардиологии Томского научного центра
СО РАМН

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке присутствуют два препарата клопидогрела: оригинальный препарат Плавикс (Sanofi-Aventis) и дженерик Зилт (КРКА). Все большие международные исследования по применению клопидогрела, на основании результатов которых он вошел в рекомендации по лечению больных разных нозологий, были проведены с использованием Плавикса. Актуальным представляется вопрос о сравнительной эффективности этих двух торговых марок клопидогрела.

Цель исследования: сравнить антиагрегационную активность Плавикса и Зилта на здоровых добровольцах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 10 здоровых добровольцев: 8 мужчин и 2 женщины, средний возраст $32,8 \pm 2,9$ г. Использовался рандомизированный «перекрестный» метод исследования. У всех добровольцев исходно проведено исследование агрегатограммы для исключения лиц с тромбоцитопатией. Затем они были рандомизированы на 2 группы по 5 человек для приема Плавикса или Зилта. Испытуемые принимали препарат по утрам по 1 таблетке (75 мг) в день в течение 7 дней. На следующее утро после приема последней дозы препарата исследовалась агрегатограмма. В течение последующих 4 недель продолжался «отмывочный» период. После него добровольцы в течение 7 дней принимали другой препарат соответственно, после чего вновь исследовалась агрегатограмма. Исследование агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре «Биола-230ЛА». В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 1,5; 2,5 и 5 мкг/мл. Оценивали максимальные значения светопропускания плазмы по Вогн (%) и размеры формирующихся тромбоцитарных агрегатов (у. е.). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0» с использованием теста Манна-Уитни. Данные представлены в виде «среднее \pm ошибка среднего».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из представленной таблицы, средние исходные показатели агрегации тромбоцитов у добровольцев были в пределах нормальных значений. После приема и Плавикса, и Зилта размеры формирующихся тромбоцитарных агрегатов и степень агрегации тромбоцитов по светопропусканию плазмы закономерно снижаются, но после приема Плавикса снижение этих показателей несколько более выражено, чем после приема Зилта. Различие между группами по светопропусканию плазмы при концентрации АДФ 1,25 мкг/мл достигли статистической значимости: $8,9 \pm 3,2$ против $14,9 \pm 2,9\%$ ($p=0,04$). Различия по размерам формирующихся агрегатов при концентрациях АДФ 1,25 мкг/мл ($4,3 \pm 1,3$ против $6,9 \pm 0,8$), 2,5 мкг/мл ($5,1 \pm 1,1$ против $7,3 \pm 1,1$) и 5 мкг/мл

Таблица

**Показатели агрегации тромбоцитов при разных концентрациях АДФ
у обследованных добровольцев**

Концентрации АДФ и показатели агрегации	1,25 мкг/мл		2,5 мкг/мл		5 мкг/мл	
	Размер (у.е.)	Светопропускание (%)	Размер (у.е.)	Светопропускание (%)	Размер (у.е.)	Светопропускание (%)
Исходно	$5,6 \pm 1,3$	$44,5 \pm 12,8$	$5,6 \pm 1,2$	$62,4 \pm 9,8$	$5,4 \pm 1,3$	$80,4 \pm 6,0$
после Плавикса	$4,3 \pm 1,3$	$8,9 \pm 3,2$	$5,1 \pm 1,1$	$22,9 \pm 4,5$	$4,9 \pm 0,9$	$39,7 \pm 6,2$
после Зилта	$6,9 \pm 0,8$	$14,9 \pm 2,9$	$7,3 \pm 1,1$	$33,9 \pm 6,8$	$7,5 \pm 1,1$	$49,9 \pm 7,1$
P между Пл. и Зилтом	0,08	0,04	0,08	0,2	0,07	0,4

($4,9 \pm 0,9$ против $7,5 \pm 1,1$) имеют тенденцию к статистической значимости ($0,05 < p \leq 0,08$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении оригинальных препаратов («брендов») и их дженериков обычно используется критерий биоэквивалентности. Два лекарственных вещества считаются биоэквивалентными, если они обеспечивают их одинаковую биодоступность. Относительная биодоступность – это относительное количество лекарственного средства, которое достигает системного кровотока (степень всасывания), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания). В идеале сравнение двух препаратов должно проводиться по критерию терапевтической эквивалентности, однако такие исследования проводятся редко, поскольку существующие правила регистрации дженериков не предусматривают обязательного проведения клинических испытаний [1]. Поэтому часто открытым остается вопрос о том, насколько заявленная биоэквивалентность обеспечивает реальную терапевтическую эквивалентность, на что как раз хотя и надеяться и врачи, и пациенты. В литературе мы обнаружили только одно сообщение о сравнении Плавикса и Зилта в клинической практике [2]. В этой работе проводилось исследование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у 260 больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Больные принимали Плавикс или Зилт или комбинацию одного из этих препаратов с аспирином. О сопутствующей терапии не сообщается. При сравнении агрегации тромбоцитов в группах Плавикса и Зилта различия не обнаружено. Но надо предполагать, что эти больные получали и другие препараты, которые могут влиять на агрегацию тромбоцитов: гепарин, антагонисты Ca^{2+} , β -блокаторы, анальгетики, диуретики, НПВП и др. Поэтому обнаружить различие в эффективности двух антиагрегантов на таком фоне представляется достаточно проблематичным, особенно если различие небольшое. Наше исследование проводилось на здоровых добровольцах, без сопутствующей терапии, что надо рассматривать как идеальные условия для сравнения антиагрегационной эффективности этих препаратов. При этом обнаружено небольшое, но статически значимое преимущество Плавикса по сравнению с Зилтом. Как целесообразно использовать этот результат нашего исследования для клинической практики? Мы считаем, что в ситуациях, когда необходим быстрый и полноценный антиагрегационный эффект (подготовка к стентированию коронарной артерии, особенно экстренному и первое время после этой процедуры, у больных с острым коронарным синдромом), однозначно необходимо использовать Плавикс. При длительном приеме препарата у больных после стентирования коронарных артерий или после острого коронарного синдрома возможно применение Зилта. Основанием для такой возможности служат данные,

что при длительном приеме Плавикса возможно уменьшение его дозы в 2 раза без уменьшения антиагрегационного эффекта [3, 4]. Поэтому логично предположить, что полная доза Зилта может быть заменой Плавикса в такой ситуации. Кроме этого, эти пациенты, как правило, принимают не только клопидогрел, но и аспирин, а также другие препараты, которые могут снижать активность тромбоцитов: антагонисты Ca^{2+} , НПВП и др. При какой комбинированной антиагрегантной терапии различие в эффективности Плавикса и Зилта может нивелироваться. Но эти предположения требуют доказательств, то есть дополнительных исследований. Наиболее остро выбор между этими препаратами стоит у материально не обеспеченных пациентов, так как Плавикс значительно дороже Зилта. Безальтернативное назначение Плавикса у таких больных может привести к отказу от лечения из-за материальных проблем, а назначение Зилта – повысить приверженность к лечению.

ВЫВОДЫ

1. Плавикс более эффективно, чем Зилт, снижает АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов у здоровых добровольцев после 7 дней ежедневного приема 75 мг препарата.
2. Подтвержден антиагрегационный эффект Зилта, что дает основания для его назначения, в частности, у пациентов, которые из-за материальных проблем не могут принимать Плавикс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата// Российский кардиологический журнал 2005 – № 2 (52). – С. 76-78.
2. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Хадыко Ю.А., Симонова Н.М., Капелевич Н.А. Сравнение эффективности Зилта и Плавикса у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST//Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2008; 7(6). Приложение 1. – С. 298.
3. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Цыпкина Л.П., Мамаев А.Н. Влияние тиапиридиновых антиагрегантов на тромбоцитарное, коагулянтное и антикоагулянтное звенья гемостаза при лечении тромбозов и тромбофилий// Тромбоз, гемостаз и реология – №3 (23) – октябрь 2005 г. – С. 10-15.
4. Вышлов Е.В., Сергиенко Т.Н., Марков В.А. Влияние разных режимов назначения клопидогрела в комбинации с аспирином на функцию тромбоцитов у больных острым инфарктом миокарда// Клиническая фармакология и терапия – 2007, 16 (2). – С. 47-49.

**COMPARISON OF ADF-INDUCED
PLATELET AGGREGATION
IN HEALTHY VOLUNTEERS WHO TOOK
PLAVIX AND ZILT**

Ye.V. Vyshlov, V.A. Markov

SUMMARY

The aim of this study was to compare anti-aggregation efficacy of Plavix and Zilt. Ten healthy volunteers

were randomized into two groups. The first group took Plavix and the second one took Zilt (75 mg/day) during a week. The study results revealed that Plavix is more effective in decreasing ADF-induced platelet aggregation compared to Zilt.

Key words: aggregation of thrombocytes, Plavix, Zilt.