

## АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ

Малинова Л. И., Фурман Н. В., Долотовская П. В., Пучиньян Н. Ф., Радаева И. Ю.

**Цель.** Оценить динамику функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) на фоне проведения антиагрегантной терапии, включающей как брендериванные, так и дженерические препараты, у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСнST) в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы.** Проведено открытое проспективное исследование, включавшее пациентов с ОКСнST, стратифицированных в зависимости от варианта проводимой в стационаре антиагрегантной терапии (сочетание оригинальных и/или дженерических препаратов). В качестве конечной точки использована суррогатная — функциональная активность тромбоцитов (ФАТ), определявшаяся методом импедансной и люминесцентной агрегатометрии в первые и на седьмые сутки с момента манифестации ОКСнST.

**Результаты.** На момент включения в исследование пациенты были сопоставимы по параметрам ФАТ. На фоне двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) к седьмым суткам течения ОКСнST достигнуто статистически значимое различие по всем параметрам АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в зависимости от варианта проводимой антиагрегантной терапии. Выявлены различия динамики параметров АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в зависимости от варианта ДАТ, включавшей в себя оригинальный препарат или дженерик.

**Заключение.** У больных с ОКСнST степень подавления агрегационной активности тромбоцитов значимо различается в зависимости от варианта проведения антиагрегантной терапии. Использование брендериванных и генерических форм одного и того же антиагреганта в одной и той же схеме сопровождается различной степенью и динамикой подавления агрегационной активности тромбоцитов.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, антиагрегантная терапия, функциональная активность тромбоцитов, дженерик, оригинальный лекарственный препарат.

НИИ кардиологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Малинова Л. И.\* — д.м.н., зав. отделом атеросклероза и хронических форм ИБС, Фурман Н. В. — к.м.н., зав. отделом неотложной кардиологии, Долотовская П. В. — к.м.н., н.с. отдела неотложной кардиологии, Пучиньян Н. Ф. — к.м.н., н.с. отдела атеросклероза и хронических форм ИБС, Радаева И. Ю. — к.м.н., зав. научно-организационным отделом.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
lidia.malinova@gmail.com

ААП — антиагрегантный препарат(ы), ААТ — антиагрегантная (антитромбоцитарная) терапия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы миокарда, МНО — международное нормализованное отношение, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ФАТ — функциональная активность тромбоцитов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 09.02.2016

Рецензия получена 01.03.2016

Принята к публикации 30.03.2016

Российский кардиологический журнал 2017, 1 (141): 82–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-82-88>

## ANTIPLATELET TREATMENT IN ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME UNDER REAL CLINICAL CIRCUMSTANCES: THE DYNAMICS OF THROMBOCYTE FUNCTION

Malinova L. I., Furman N. V., Dolotovskaya P. V., Puchinian N. F., Radaeva I. Yu.

**Aim.** To evaluate the dynamics of thrombocyte functional activity (TFA) under antiplatelet treatment conditions which include the branded, and generic compounds as well, in ST elevation acute coronary syndrome patients (STEACS) in routine clinical practice.

**Material and methods.** The open-label prospective study was done, including STEACS patients stratified according to the kind of antiplatelet in-patient treatment (original and/or generics). As an endpoint, we used the surrogate — functional activity of thrombocytes (TFA), measured by impedance and luminescent aggregatometry at 1 and 7 day from STEACS onset.

**Results.** By the inclusion, baseline point all patients were comparable by TFA. On double antiplatelet therapy (DAT) by the 7th day of STEACS there was statistically significant difference of all ADP-induced thrombocyte aggregation. There was difference in ADP-induced platelet aggregation depending on the DAT variant, which included the original drug and generic.

**Conclusion.** In STEACS patients the level of aggregation activity of platelets does significantly differ from the kind of antiplatelet treatment. Usage of the branded and generic compounds of the same antiplatelet agent by the same regimen does differ by different grade and dynamics of platelets activeness suppression.

**Russ J Cardiol 2017, 1 (141): 82–88**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-82-88>

**Key words:** ST elevation acute coronary syndrome, antiplatelet treatment, functional activeness of platelets, generics, original compound.

SRI of Cardiology of the V.I. Razumovskiy Research Institute of Cardiology of Saratov Medical University, Saratov, Russia.

Подавление агрегационной активности тромбоцитов при помощи антиагрегантных (антитромбоцитарных) препаратов (ААП) является строго обязательным компонентом лечения больных

острым коронарным синдромом (ОКС) независимо от выбранной терапевтической стратегии [1, 2]. При этом, в условиях реальной клинической практики кардиолог сталкивается с проблемой

обоснованного выбора конкретного ААП из ряда доступных.

С 1992г основную часть зарегистрированных в Российской Федерации лекарств составляют так называемые дженерики (генерики, воспроизведённые препараты), продукт ресинтеза инновационного (оригинального, брендированного) лекарственного препарата. Дженерики производятся в странах с различными уровнями экономического и технологического развития, а также государственного контроля фармпроизводства: от Республики Бангладеш до США и Германии [3, 4]. Как правило, их стоимость меньше, чем оригинального препарата, что зачастую приводит к замене оригинального лекарственного препарата дженериком в процессе лечения [5].

Учитывая различия в технологии производства, правомерным представляется вопрос о клинической (терапевтической) эквивалентности дженерика и оригинала [3, 4, 6, 7], который невозможно разрешить без специально организованных исследований [3, 6].

До настоящего времени многоцентровых проспективных исследований клинической эффективности дженериков довольно мало. В систематизированном обзоре и мета-анализе Manzoli L, et al., большинство сравнительных исследований дженериков и оригинальных кардиоваскулярных препаратов проводилось с участием практически здоровых добровольцев [8], полученные таким образом результаты трудно экспонировать на больных, особенно, острым коронарным синдромом (ОКС). Среди исследований кардиологического профиля преобладают включавшие пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца. Так, например, по данным многоцентрового открытого рандомизированного исследования КАРДИОКАНОН, включавшего 120 пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца из разных регионов России, был сделан вывод, что использование дженериков может обеспечить такую же эффективность и качество терапии, как и назначение оригинальных препаратов [9].

Однако, в ряде публикаций приводятся данные, которые заставляют с известной долей осторожности относиться к подобным утверждениям. Так, описаны различия фармакодинамики разных солей клопидогрела, большая частота высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне применения дженерика по сравнению с оригинальным препаратом [10], что, по мнению авторов, может служить причиной их разной клинической эффективности [11]. Применением дженерика клопидогрела может быть объяснено повышение частоты случаев тромбоза стентов, отмечавшееся Kovacic JC, et al. [12]. Syvolap VV, et al. описали статистически значимое снижение функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) в течение 2-х недель с момента замены дженерика на ориги-

нальный препарат клопидогрела у больных после интракоронарного стентирования, что также можно расценить как свидетельство не полной эквивалентности дженериков и оригинальных препаратов в особых клинических ситуациях [13]. Описаны значительная вариабельность содержания как активного вещества, так и “примесей” в дженериках клопидогрела, отличия профиля растворимости оригинального клопидогрела и его дженериков, существенное различие физико-химических свойств дженериков и оригинального клопидогрела после трёхмесячного хранения в фабричной упаковке [14].

Из 17 исследований, посвященных ААП, только три выполнены с участием небольших (n=44-51) выборок больных ОКС, причём два из них спонсировались компанией-производителем дженерика [15-17].

Таким образом, доказательная база клинической эквивалентности оригинальных антиагрегантов и их дженериков скудна, особенно при ОКС, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения фармакодинамики брендированных и дженерических ААП в условиях реальной клинической практики у больных с острым коронарным синдромом.

Все указанное определило цель исследования: оценить динамику ФАТ на фоне антиагрегантной (антитромбоцитарной) терапии (ААТ) оригинальными (брендированными) и воспроизведёнными (дженериками) ААП у больных ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в условиях реальной клинической практики.

### Материал и методы

**Дизайн исследования.** Проведено открытое проспективное исследование, в которое были включены пациенты, последовательно поступавшие в отделение неотложной кардиологии специализированного кардиологического стационара за период с января 2013 по июнь 2015гг. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и Надлежащей клинической практики (GCP). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были: 1) ОКСпST на момент включения пациента в исследование, 2) изучение ФАТ минимум в двух точках (при поступлении и на 7 день с момента манифестации ОКС).

Больные с гематологической патологией (кроме анемии 1 и 2 степени тяжести) и онкологическими заболеваниями в исследование не включались.

Среди пациентов, соответствующих критериям включения, проводилась стратифицированная рандомизация в зависимости от проводимой ААТ, начатой в стационаре. Минимальное количество пациен-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ОКСпST, включенных в исследование

Параметр	Группа 1 n=51	2 n=42	3 n=31	4 n=21	5 n=12	6 n=10	7 n=49	8 n=14	p level
Клинические параметры									
Возраст, годы	64 (58; 75,0)	57 (57; 63)	62 (47; 77)	65 (62; 77)	60 (58; 71)	70 (60; 73)	58 (50; 64,5)	60 (51; 68)	0,221
Мужской пол, n (%)	31 (60,8)	29 (69,0)	18 (58,1)	12 (57,1)	8 (66,7)	6 (60)	34 (69,4)	9 (64,3)	0,167
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (96,1)	38 (90,4)	28 (90,3)	19 (90,5)	9 (75)	8 (80)	36 (73,5)	11 (78,6)	0,105
Курение, n (%)	16 (31,4)	11 (26,2)	9 (29,0)	5 (23,8)	2 (16,6)	1 (10)	8 (16,3)	2 (14,3)	0,067
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	4 (7,8)	1 (2,4)	2 (6,5)	0	1 (8,3)	0	1 (2,0)	0	-
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (13,7)	2 (4,8)	4 (12,9)	1 (4,8)	1 (8,3)	1 (10)	5 (10,2)	1 (7,1)	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,3 (22,7; 30,5)	29,6 (23,0; 30,2)	27,6 (25,8; 29,5)	25,2 (25,0; 28,2)	29,8 (24,8; 30,5)	25,5 (22,2; 28,1)	28,4 (23,1; 31,6)	25,0 (20,5; 27,1)	0,829
Скрининговые параметры свертывающей системы крови									
АЧТВ, сек	26,2 (22,2; 27,7)	28,4 (24,9; 39,7)	26,6 (24,1; 29,1)	26,9 (20,4; 31,5)	29,5 (29,5; 29,5)	29,7 (29,7; 29,7)	26,4 (25,0; 29,8)	29,8 (26,8; 30,0)	0,699
МНО, у.е.	0,86 (0,85; 1,24)	1,06 (0,94; 1,18)	1,16 (0,91; 1,56)	1,26 (1,12; 1,61)	0,98 (0,89; 1,19)	1,00 (0,97; 1,15)	1,03 (1,00; 1,29)	1,00 (0,94; 1,16)	0,745
Фибринолиз, мин	11,5 (8,9; 12,8)	10,5 (9,0; 12,0)	9,0 (7,0; 12,0)	9,5 (8,5; 10,5)	10,3 (8,9; 11,8)	8,5 (7,9; 10,8)	9,5 (8,5; 10,5)	9,0 (7,0; 12,0)	0,421
Фибриноген, г/л	2,4 (1,8; 3,0)	4,3 (4,2; 4,3)	2,2 (2,0; 2,4)	3,1 (2,4; 4,5)	4,0 (3,4; 4,8)	4,2 (3,2; 4,4)	4,0 (3,8; 4,1)	4,0 (4,0; 4,2)	0,056
Характеристика тромбоцитов									
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	220 (141; 246)	238 (233; 274)	308 (298; 318)	177 (137; 178)	196 (186; 198)	196 (184; 216)	208 (193; 251)	221 (185; 236)	0,172
Тромбокрит, *10 <sup>-3</sup>	137 (138; 157)	154 (150; 195)	148 (150; 199)	130 (128; 141)	138 (126; 208)	159 (139; 189)	149 (134; 208)	152 (137; 169)	0,836
MPV, фл	7,6 (6,4; 8,6)	7,1 (6,6; 7,1)	7,0 (6,5; 7,9)	7,3 (6,1; 7,8)	7,1 (7,0; 7,3)	7,4 (7,2; 8,4)	7,5 (6,9; 8,3)	7,1 (6,9; 7,4)	0,587
Гематологические параметры									
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	10,9 (7,9; 13,2)	11,7 (8,2; 11,8)	11,0 (9,8; 12,2)	8,7 (8,3; 12,9)	7,3 (7,1; 9,3)	10,3 (9,1; 15,3)	10,2 (8,1; 11,6)	7,2 (6,7; 11,4)	0,554
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	4,52 (4,17; 5,08)	4,89 (4,85; 5,40)	4,51 (4,37; 5,01)	4,51 (3,50; 5,09)	4,31 (4,12; 5,14)	4,41 (3,41; 5,26)	4,82 (4,58; 5,17)	4,55 (2,90; 5,21)	0,557
Гемоглобин, г/л	127 (110; 148)	142 (137; 153)	118 (110; 127)	133 (114; 137)	127 (117; 136)	130 (129; 140)	145 (133; 155)	151 (146; 154)	0,176
Гематокрит, %	47 (39; 49)	44 (39; 46)	47 (40; 49)	43 (31; 55)	37 (35; 42)	39 (37; 46)	43 (37; 45)	40 (39; 42)	0,140
Скрининговые биохимические параметры									
Общий холестерин, ммоль/л	5,56 (4,68; 5,94)	5,37 (4,21; 6,31)	6,05 (3,55; 8,55)	5,60 (4,91; 6,80)	5,21 (4,97; 7,21)	4,98 (3,89; 7,21)	6,15 (4,21; 7,84)	5,61 (4,25; 6,98)	0,422
Триглицериды, ммоль/л	1,35 (0,94; 2,22)	2,05 (0,86; 2,74)	2,17 (1,36; 2,97)	1,27 (0,85; 2,31)	2,01 (0,98; 2,54)	1,78 (1,24; 2,60)	1,48 (1,06; 2,91)	2,18 (0,84; 2,91)	0,081
Креатинин, мкмоль/л	96,7 (70,5; 105,3)	111,0 (102,0; 114,0)	104,5 (96,0; 113,0)	89,0 (65,6; 108,0)	93,0 (87,3; 101,5)	80,0 (76,9; 91,5)	94,5 (87,5; 106,0)	94,0 (71,0; 99,0)	0,632
Глюкоза, ммоль/л	7,8 (6,5; 15,0)	7,7 (5,9; 8,0)	5,3 (5,1; 5,5)	6,2 (5,7; 6,5)	8,2 (8,2; 8,2)	6,5 (6,5; 6,5)	5,8 (4,5; 8,95)	4,1 (4; 4,3)	0,032

тов в стране было принято равным десяти. Более редко встречающиеся варианты проведения ААТ не анализировались. В качестве конечной точки выбрана суррогатная — ФАТ.

**Медикаментозная терапия, группы исследования.** Все препараты назначались лечащими врачами. Предварительный анализ ААТ, проводимой в сформированной выборке, выявил, что наиболее часто использовались препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК): АСК1 в поддерживающей дозе 125 мг/сут., АСК2 в поддерживающей дозе 75 мг/сут.; клопидо-

грела: клопидогрел 1 (оригинальный препарат), клопидогрел 2 (дженериковый препарат) в поддерживающей дозе обоих — 75 мг/сут.; и тикагрелора в поддерживающей дозе 90 мг 2 раза в сут., а также комбинированный препарат 100 мг АСК + 75 мг клопидогрела (далее — клопидогрел 3) в поддерживающей дозе 1 таблетка в сутки. Все больные на догоспитальном этапе получали нагрузочную дозу АСК.

Сформированы следующие группы: 1 группа — монотерапия АСК 1; 2 группа — АСК 1 + клопидогрел 1; 3 группа — АСК 1 + клопидогрел 2; 4 группа —

АСК 1 + тикагрелор; 5 группа — монотерапия тикагрелором; 6 группа — тикагрелор + клопидогрел 3; 7 группа — АСК 2 + тикагрелор; 8 группа — пациенты, у которых на фоне приема АСК 1 клопидогрел 1 или 2 был заменен на тикагрелор в течение первых двух-трех дней после манифестации ОКС (рис. 1). Используемые дозировки вышеперечисленных антиагрегантов соответствовали действующим на момент включения пациента в исследование рекомендациям по диагностике и лечению ОКС с подъемом сегмента ST [1, 3, 4].

**Характеристика пациентов, включенных в исследование.** Общая выборка исследования составила 230 пациентов. Типичным пациентом сформированной выборки был мужчина пожилого возраста, страдавший стенокардией напряжения II или III функционального класса до момента включения в исследование на протяжении 5-ти и более лет (в среднем 6,8 (5,2; 8,1) года), гипертоник, не курящий. Клинические характеристики, гематологические и биохимические параметры пациентов в базовой точке представлены в таблице 1.

**Исследование функциональной активности тромбоцитов.** Исследование ФАТ проводилось методом импедансной и люминесцентной агрегатометрии (Chrono-Log 700, Chrono-Log Corporation, США) в цельной крови с использованием АДФ (10 мМ) и коллагена (2 мМ) в качестве индукторов агрегации на первые и седьмые сутки с момента манифестации ОКСпST.

**Методы статистической обработки.** Статистический анализ проводился с использованием пакетов STATISTICA 7.0, StatSoftInc; EXCEL Microsoft Office профессиональный плюс 2010. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова. Средние значения количественных признаков представлены в виде медианы и квартильного разброса. Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием критериев Краскел-Уоллиса, Вилкоксона и критерия знаков, а также критерия Манна-Уитни для количественных переменных и расчета критерия Хи квадрат для качественных. Порог статистической значимости ( $\alpha$ ) был принят равным 0,05.

### Результаты

В первые сутки с момента манифестации ОКСпST в обследованной выборке в сравнении с референсными значениями выявлено существенное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Степень снижения агрегационной активности тромбоцитов была максимальной в группах пациентов, получавших в комплексе АТТ тикагрелор. Максимальная амплитуда агрегации ( $A_{max}$ , Ом) в базовой точке достоверно не различалась у пациентов разных групп, равно как и параметры наклона кривой агрега-



Рис. 1. Распределение пациентов с ОКСпST, включенных в исследование по частоте использования основных комбинаций ААП.

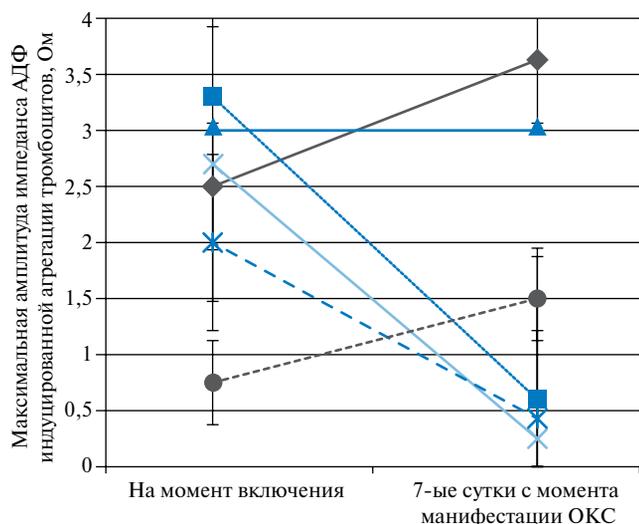
ции (Slope) и площади под кривой агрегации (AUC). Статистической достоверности достигали различия по времени задержки агрегации (Lag time) при поступлении больных в стационар ( $p=0,043$ ), при этом минимальным время было у больных, получавших “тройную” АТТ (0 сек; группа 6 — клопидогрел 3 + тикагрелор), а максимальным — у больных на монотерапии АСК 1 (89 (0;404) сек). Исходно все пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по параметрам реакции высвобождения тромбоцитов (АДФ-индуцированная агрегация).

При сопоставлении параметров коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов выявлены минимальные значения  $A_{max}$  в базовой точке у пациентов 4-ой группы (АСК 1 + тикагрелор), однако различия были статистически недостоверны ( $p=0,299$ ). Также не выявлялось достоверных различий по параметрам Slope ( $p=0,306$ ), Lag time ( $p=0,088$ ) и AUC ( $p=0,374$ ) при импедансной агрегатометрии, как и по параметрам реакции высвобождения тромбоцитов (коллаген-индуцированная агрегация) в первые сутки с момента манифестации ОКСпST.

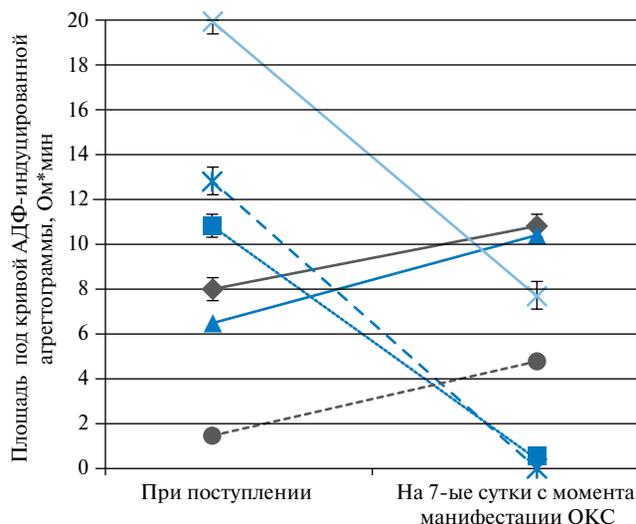
Таким образом, исходно пациенты всех анализируемых групп были сопоставимы по основным параметрам ФАТ. Выявленное снижение агрегационной активности тромбоцитов в первые сутки ОКС может быть объяснено использованием АСК в нагрузочной дозировке на догоспитальном этапе лечения.

К седьмым суткам ОКСпST выявлялось статистически значимое различие по всем параметрам АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с различными схемами лечения (рис. 2). Минимальные значения  $A_{max}$  были достигнуты в группах 2, 4 и 7, т.е. у пациентов, получавших АСК 1 в сочетании с клопидогрелом 1 или тикагрелором, а также АСК 2 и тикагрелором, соответственно ( $p=0,042$ ).

Параметр AUC был минимален во 2 и 7 группах (АСК 1 + клопидогрел 1 и АСК 2 + тикагрелор, соот-



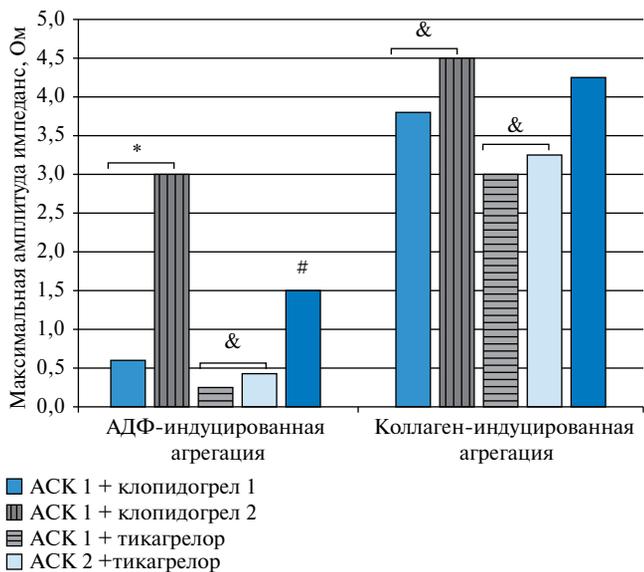
◆ АСК 1  
 ■ АСК 1 + клопидогрел 1  
 ▲ АСК 1 + клопидогрел 2  
 ✕ АСК 1 + тикагрелор  
 \* АСК 2 + тикагрелор  
 ● АСК 1 + клопидогрел 1 или 2 → тикагрелор



◆ АСК 1  
 ■ АСК 1 + клопидогрел 1  
 ▲ АСК 1 + клопидогрел 2  
 ✕ АСК 1 + тикагрелор  
 \* АСК 2 + тикагрелор  
 ● АСК 1 + клопидогрел 1 или 2 → тикагрелор

**Рис. 2.** Динамика максимальной амплитуды кривой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с ОКСпСТ.

**Рис. 3.** Динамика площади под кривой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с ОКСпСТ.



**Рис. 4.** Сопоставление параметров ФАТ на седьмой день лечения у пациентов с ОКСпСТ, получавших оригинальные и брендовые антиагреганты.

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , & —  $p > 0,05$ , # —  $p < 0,05$  при сравнении со всеми остальными группами.

значимые различия параметров АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в группах 2 vs 3 (АСК 1 + клопидогрел 1 vs АСК 1 + клопидогрел 2). Значимых различий при сопоставлении параметров ФАТ больных, ААТ которых включала тикагрелор, выявлено не было (рис. 4).

Особый интерес вызвала группа пациентов, у которых в силу тех или иных причин клопидогрел был заменен на тикагрелор. В этой группе, как и в группе монотерапии АСК, к седьмым суткам с момента манифестации ОКСпСТ происходила активация АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, достигавшая степени статистической значимости в сравнении с остальными группами (рис. 2, 3).

### Обсуждение

При анализе полученных данных обращает на себя внимание разнообразие схем ААТ, применявшихся на стационарном этапе лечения больных ОКСпСТ в условиях реальной клинической практики (рис. 1). Если выбор того или иного препарата клопидогрела можно объяснить с организационной точки зрения (назначено то, что было закуплено), то причина монотерапии АСК (22,2%), в том числе, с учетом данных медицинской документации, осталась не вполне ясной. Интерес вызвал и тот факт, что тикагрелор был назначен в 5,2% как монотерапия. Вероятно, сказывается относительная новизна

ответственно,  $p = 0,011$ ; рисунок 3). Статистически значимых различий по параметрам коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов выявлено не было.

При сравнении параметров ФАТ у пациентов с ОКСпСТ на седьмые сутки выявлены статистически

препарата для практических врачей и недостаточная на момент назначения лечения осведомленность о том, что тикагрелор в качестве монотерапии у больных ОКС ни в одном из рандомизированных исследований не применялся, и подобное назначение считается необоснованным [18]. В пользу предположения, что практические врачи пока недостаточно хорошо информированы о современных принципах ААТ, свидетельствует и то, что некоторым пациентам были назначены одновременно препараты клопидогрела и тикагрелора.

На наш взгляд, это заслуживает внимания Российского кардиологического общества, специалистов по неотложной кардиологии и клинических фармакологов в плане организации мероприятий (школ, семинаров), направленных на расширение информированности практических врачей о механизмах действия современных ААП и принципах проведения ААТ у кардиологических больных.

Выявленная в нашем исследовании “негативная” динамика параметров ФАТ на фоне монотерапии АСК, с одной стороны, указывает на необходимость проведения ДАТ у больных с ОКСпСТ, а с другой стороны, является подтверждением валидности полученных данных. Установленная активация агрегационной активности тромбоцитов в группе больных, у которых была произведена смена блокатора  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов заостряет внимание на проблеме “лекарственного свитчинга” (смены препарата). Смена блокаторов  $P_2Y_{12}$  рецепторов — потенциально опасная ситуация, требующая особо тщательного контроля. Описаны как развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) IV типа в результате тромбоза стента при переходе с тикагрелора на клопидогрел [19], так и повышение ФАТ и частоты случаев тромбоза стентов, ассоциированные с заменой оригинального препарата клопидогрела на дженерик [13, 14]. Таким образом, как собственные, так и лите-

ратурные данные свидетельствуют о том, что смена ААП (например, клопидогрела на тикагрелор и наоборот, и даже одного препарата клопидогрела на другой), должна проводиться с учетом клинической ситуации, наличием показаний/противопоказаний к препаратам, тщательным взвешиванием рисков развития нежелательных явлений.

Важным итогом проведенного нами исследования можно считать выявление статистически значимых различий динамики ФАТ к 7 суткам с момента манифестации ОКСпСТ не только у пациентов с различными комбинациями ААП, но и при использовании оригинального и дженерического препарата в одной схеме ААТ.

В некоторых отечественных работах была подтверждена клиническая эквивалентность препаратов клопидогрела (клопидогрел 1 vs клопидогрел 2), в том числе у пациентов с ОКС [20, 21]. Однако, учитывая различия в клинической характеристике пациентов (ОКС без подъема ST vs ОКСпСТ, половозрастной состав включенных в исследование больных), дизайне исследования, а также в методах оценки ФАТ, собственные данные не противоречат результатам вышеприведенных работ. С другой стороны, полученные нами результаты полностью согласуются с выводами работ, в которых эквивалентность некоторых дженериков клопидогрела оригинальному препарату доказать не удалось [13, 15, 16].

### Заключение

При ОКСпСТ степень подавления агрегационной активности тромбоцитов значимо различается в зависимости от схемы проведения ААТ. В независимом проспективном исследовании установлено, что использование брендированных и дженерических форм одного и того же ААП сопровождается различной степенью и динамикой подавления агрегационной активности тромбоцитов.

### Литература

- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015; 36 (44): 3075-128.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569-619.
- Belousov YuB. Generics — myths and realities. *Remedium* 2003; 7-8: 4-10. Russian (Белоусов Ю. Б. Дженерики — мифы и реалии. *Ремедиум Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике* 2003; 7-8: 4-10).
- Martsevich SY, Tolpygina SN. Original drugs and their generics: a problem of choice. *Arterial hypertension* 2009; 15(2): 209-13. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. Оригинальные лекарственные препараты и их копии: Проблема выбора. *Артериальная гипертензия* 2009; 15(2): 209-13).
- Guseva GN, Pavlova TV, Voronova IL, et al. Dual antiplatelet therapy in the real clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10(5): 500-4. Russian (Гусева Г.Н., Павлова Т.В., Воронова И.Л. и др. Двойная антитромбоцитарная терапия в реальной клинической практике Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014; 10(5): 500-4).
- Maksimov ML. Original Drugs vs Generic Drugs in Everyday Practice. *Lechebnoe delo (General medicine)*. 2012; 1: 10-5. Russian (Максимов М.Л. Выбор между оригиналом и генериком в повседневной практике. *Лечебное дело* 2012; 1: 10-5).
- Khoseva EN, Morozova TE. Economic strengths and weaknesses of generics in the system of medical provision of population in Russia and abroad. *Good clinical practice* 2013; 2: 63-6. Russian (Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом. *Качественная клиническая практика* 2013; 2: 63-6).
- Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2015; Nov 30 (online before print).
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8(2): 179-84. Russian (Марцевич С., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: Способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012; 8(2): 179-84).
- Marcucci R, Paniccia R, Gori AM, et al. Bioequivalence in the real world is a complex challenge: the case of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(5): 594-5.
- Tsoumani ME, Ntalas IV, Goudevenos JA, et al. Evaluating the bioequivalence of clopidogrel generic formulations. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(5): 861-4.

12. Kovacic JC, 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.
13. Syvolap VV, Franskavichene LV, Golukhova EZ, et al. Switching from generic to brand clopidogrel in male patients after ST-elevated myocardial infarction. *Cardiology* 2014; 129(2): 103-5.
14. Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 34(2): 341-8.
15. Seo KW, Tahk SJ, Yang HM, 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; 1; 36(11): 1588-94.
16. Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, 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 Oct; 63(7): 547-51.
17. Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, et al. Effect of clopidogrel besylate on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Comparison with clopidogrel hydrogen sulfate. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(2): 149-58.
18. Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015; 1(3): 198-2049.
19. Bolduyeva SA, Oblavatskii DV, Samokhvalova MV. Development of myocardial infarction after making changes in double antiagregant therapy. Clinical observation. *Emergency Cardiology* 2014; 4: 16-20. Russian (Болдуева С.А., Облвацкий Д.В., Самохвалова М.В. Развитие инфаркта миокарда после изменения характера двойной антиагрегантной терапии. Клиническое наблюдение. Неотложная кардиология 2014; 4: 16-20).
20. Dankovtseva EN, Zateyshchikov DA. The modern aspects of clopidogrel use. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010; 6(2): 185-91. Russian (Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А. Современные аспекты применения клопидогрела. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6(2): 185-91).
21. Poponina TM, Poponina YuS, Kapilevitch NA, et al. Modern approaches of thrombotic complications prevention in patients with acute coronary syndrome without ST elevation. *Cardiovascular diseases* 2009; 4: 4-16. Russian (Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А. и др. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных острым коронарным синдромом без подъема ST. Болезни сердца и сосудов 2009; 4: 4-16).