

А.Н. ЯКОВЛЕВ, заведующий НИЛ острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, к.м.н.
 Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

ПРИМЕНЕНИЕ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ФОРМ КЛОПИДОГРЕЛА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ:

ВСЕ ЛИ ВОПРОСЫ РЕШЕНЫ?

Эффективная помощь при остром коронарном синдроме (ОКС) важна для снижения смертности от сердечно-сосудистых причин, снижения смертности и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста, а также связанных с ними экономических потерь. Ключевым аспектом лечения больных с ОКС является проведение эффективной антиагрегантной терапии, особенно у пациентов групп высокого риска и пациентов после чрескожных вмешательств. На сегодняшний день клопидогрел остается одним из наиболее широко используемых препаратов в лечении данной группы пациентов.

Применение воспроизведенных форм клопидогрела в клинической практике достаточно распространено. В то же время имеются методические трудности оценки эквивалентности оригинальной и воспроизведенных форм из-за особенностей фармакокинетики и фармакодинамики клопидогрела. Имеющиеся на сегодняшний день данные оставляют неопределенность в прогнозировании результатов применения воспроизведенных форм препарата у пациентов с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, воспроизведенные лекарственные препараты, клопидогрел

Ишемиическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию в структуре причин летальных исходов во всем мире [1]. Эффективная помощь при ОКС важна для снижения смертности от сердечно-сосудистых причин, снижения смертности и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста, а также связанных с ними экономических потерь.

Улучшение результатов лечения пациентов с острыми формами ИБС возможно лишь при решении ряда организационных задач на уровне региональной системы здравоохранения, в первую очередь – обеспечения доступности современных хирургических, рентгенэндоваскулярных методов лечения в ранние сроки заболевания.

Другим важнейшим аспектом лечения больных с ОКС является проведение эффективной антитромботической, особенно антиагрегантной, терапии, результаты которой тесно связаны с исходами заболевания, особенно у пациентов групп высокого риска и пациентов после чрескожных вмешательств [2]. Безусловно, наилучшие результаты лечения могут достигаться только при сочетании своевременно выполненного вмешательства с оптимальным медикаментозным лечением. Назначение необходимых препаратов, регулярность и продолжительность лечения непосредственно влияют на результаты. Наиболее драматичны последствия ранней отмены антиагрегантных препаратов,

выражающиеся в существенном увеличении риска летального исхода или развития инфаркта миокарда (ИМ) [3].

Двойная антиагрегантная терапия клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК) является наиболее универсальным подходом в лечении пациентов с ОКС. Применение новых препаратов, зарегистрированных в РФ в последние годы – прасугрела и тикагрелора – ассоциировано с улучшением результатов в определенных когортах пациентов, в то же время у ряда групп (например, в сочетании с тромболитической терапией, приемом непрямым антикоагулянтов) изучено недостаточно [4, 5].

■ Важнейшим аспектом лечения больных с ОКС является проведение эффективной антитромботической, особенно антиагрегантной, терапии, результаты которой тесно связаны с исходами заболевания, особенно у пациентов групп высокого риска и пациентов после чрескожных вмешательств

Необходимость продолжительной антиагрегантной терапии (в большинстве случаев 12 мес.) определяет тот факт, что ряд пациентов рассматривают применение воспроизведенных препаратов по экономическим соображениям. Стоимость лечения часто оценивается как более значимый фактор вне связи с эффективностью [6]. Различия

между оригинальным и воспроизведенным препаратами не всегда учитываются не только пациентами, но и практикующими врачами. Вместе с тем при лечении пациентов с наиболее высоким риском неблагоприятных исходов все особенности выбора терапии, безусловно, следует принимать во внимание.

Клопидогрел – производное тиенопиридина, препарат необратимо блокирует АДФ-рецепторы (подтип P_2Y_{12}) тромбоцитов. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом в сравнении с АСК и сочетанием клопидогрела и АСК против АСК продемонстрирована в ряде крупных международных рандомизированных исследований в отношении таких клинических конечных точек, как риски летального исхода от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта [7–10].

Оригинальный препарат (Плавикс, Санофи, Франция) содержит клопидогрела гидросульфат в особой кристаллической форме, обеспечивающей химическую стабильность. Препарат является пролекарством, для образования активной формы необходимы превращения в виде двухэтапного окисления при участии различных изоферментов цитохрома P450. Всасывание клопидогрела в кишечнике и последующий метаболизм имеют генетические детерминанты, определяющие индивидуальные особенности фармакокинетики [11]. Необходимость химической модификации с участием системы цитохромов определяет возможность влияния на метаболизм препарата сочетанного приема с другими лекарствами [12].

Лабораторный контроль за антиагрегантной терапией возможен при использовании различных методов агрегометрии, при этом результаты измерений могут существенно различаться в зависимости от дозы, времени с момента приема препарата и собственно метода измерения. Лабораторная резистентность, определяемая как сниженный антиагрегантный эффект препарата при агрегометрии, не означает клинической резистентности. У пациента с лабораторной резистентностью данный феномен может нивелироваться при применении более высокой нагрузочной дозы или при более продолжительном лечении. Кроме того, определяемый лабораторно антиагрегантный эффект имеет ограниченную связь с клиническими конечными точками [13].

Перечисленные особенности клопидогрела определяют ряд методологических проблем, возникающих при исследовании эквивалентности оригинального и воспроизведенных форм препарата.

Воспроизведенные формы клопидогрела имеют химические различия с оригинальным препаратом: представляют собой другие соли клопидогрела либо имеют иную кристаллическую структуру. Зачастую имеются существенные отклонения в содержании действующего вещества и превышение допустимых норм содержания нежелательных примесей [14]. Достаточной для регистрации воспроизведенной формы клопидогрела является стандартная (упрощенная процедура) оценка биоэквивалентности, отражающая фармакокинетику основной, неактивной формы пре-

парата, или промежуточного неактивного метаболита, образующегося в ходе первого этапа окислительной биотрансформации. Исследования эквивалентности, как правило, включают небольшое число испытуемых, здоровых добровольцев или пациентов групп невысокого риска со стабильным течением ИБС либо подвергающихся плановым чрескожным вмешательствам [15]. Испытуемые обычно не получают сопутствующей терапии, позволяющей оценивать межлекарственные взаимодействия. Важные факторы, влияющие на эффективность терапии, такие как курение, распространенное в популяции пациентов с ОКС, в исследованиях эквивалентности не учитываются [16]. Результаты фармакокинетических исследований в стандартных условиях могут существенно различаться с результатами оценки фармакокинетики в условиях реальной клинической практики [17, 18].

■ Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом в сравнении с АСК и сочетанием клопидогрела и АСК против АСК продемонстрирована в ряде крупных международных рандомизированных исследований в отношении таких клинических конечных точек, как риски летального исхода от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта

Исследования терапевтической эквивалентности с использованием лабораторных методов оценки антиагрегантной активности препаратов дают информацию об их фармакологической эффективности, но их результаты не могут считаться доказательством того, что клиническое применение продемонстрирует терапевтическую эффективность, установленную для оригинального препарата на основании твердых конечных точек в проспективных рандомизированных исследованиях. Информация о клинической эквивалентности оригинального и воспроизведенных препаратов ограничена данными малого числа ретроспективных нерандомизированных исследований [15]. В целом публикуемые исследования эквивалентности почти в трети случаев не удовлетворяют стандартным критериям качества, установленным регуляторными органами в Европе и США [19].

Помимо ограниченных данных о клинической эквивалентности, практически не изучены такие аспекты клинического применения воспроизведенных форм, как эквивалентность путей метаболизма при наличии химических различий, влияние генетических факторов, наличие и частота резистентности, клинические аспекты безопасности, особенно частота геморрагических осложнений.

На сегодняшний день клопидогрел остается одним из наиболее широко используемых в лечении пациентов с ОКС препаратов. Практические аспекты применения препарата весьма разнообразны и складываются из индивидуальных условий, влияющих на метаболизм и скорость

наступления эффекта, геморрагического риска, переносимости, доступности лекарства, готовности пациента следовать рекомендациям. При этом конечным результатом становится непосредственное влияние на исходы заболевания у пациента.

**■ Оригинальный препарат
(Плавикс, Санофи, Франция) содержит
клопидогрела гидросульфат в особой
кристаллической форме, обеспечивающей
химическую стабильность**

Воспроизведенные формы клопидогрела представляют собой довольно разнородную группу препаратов, имеющих химические и структурные различия, оценка эквивалентности которых по отношению к оригинальному связана с необходимостью решения ряда методических проблем. Выводы о сопоставимой клинической эффективности за-

стью основаны на оценке суррогатных конечных точек, данные по клинической безопасности ограничены. При этом применение воспроизведенных форм в клинической практике достаточно распространено.

Сравнительная оценка результатов применения оригинального препарата и его воспроизведенных форм у пациентов с острыми формами ИБС имеет важное практическое значение. Эти данные могут быть получены из регистров, электронных медицинских записей и баз данных, если регистрируются торговые названия препаратов и оцениваются исходы. Вместе с тем в большинстве случаев подобные данные на сегодняшний день не собираются или не анализируются.

Таким образом, использование воспроизведенных форм клопидогрела у пациентов групп наиболее высокого риска сопровождается неопределенностями в прогнозировании результатов и влиянии на исходы, связанными с ограниченными данными о метаболизме, лекарственных взаимодействиях, эффективности и безопасности.



ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Fact Sheet №310, May 2014. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.
2. Gitt A.K., Betriu A. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2008, 10 (Suppl. A): A4-A12.
3. 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 (2): 186-194.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001-2015.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
6. Heikkila R, Mantyselka R, Ahonen R. Price, familiarity, and availability determine the choice of drug - a population-based survey five years after generic substitution was introduced in Finland. *BMC Clinical Pharmacology*, 2011, 11: 20-26.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329-1339.
8. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation*, 2002, 106: 1622-1626.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM 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.
10. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebocontrolled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1607-1621.
11. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38: 92-99.
12. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-Drug Interactions. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1251-1263.
13. Harrison AL, Frelinger MI, Furman AD et al. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thrombosis Research*, 2007, 120: 323-336.
14. Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004, 34: 341-348.
15. Caldeira D, Fernandes RM, Costa J et al. Branded Versus Generic Clopidogrel in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61 (4): 277-282.
16. Bliden KP, Baker BA, Nolin TD et al. Thienopyridine efficacy and cigarette smoking status. *Am Heart J*, 2013, 165: 693-703.
17. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009, 120 (25): 2577-2585.
18. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5 (6): 797-804.
19. van der Meersch A, Dechartres A, Ravaud P. Quality of Reporting of Bioequivalence Trials Comparing Generic to Brand Name Drugs: A Methodological Systematic Review. *PLoS ONE*, 6 (8): e23611.