СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЗАГРЕГАНТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КИШЕЧНО-РАСТВОРИМОЙ ФОРМЕ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ПРОСТОЕ СЛЕПОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ИКАР)

С.Ю. Марцевич¹, С.Н. Толпыгина^{1*}, Е.С. Бойченко², Р.Э. Дубинская², Ю.В. Лукина¹, В.П. Воронина¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Поликлиника № 2 Медико-санитарной части Главного управления внутренних дел по г. Москве.

115054 Москва, ул. Зацепы, 40

Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР)

С.Ю. Марцевич¹, С.Н. Толпыгина^{1*}, Е.С. Бойченко², Р.Э. Дубинская², Ю.В. Лукина¹, В.П. Воронина¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Поликлиника № 2 Медико-санитарной части Главного управления внутренних дел по г. Москве. 115054 Москва, ул. Зацепы, 40

Цель. Сравнить дезагрегантную способность оригинального и воспроизведенного препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), выпускаемых в виде таблеток в кишечнорастворимой оболочке, у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. В исследование включены 30 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и показаниями к применению препаратов АСК. До начала активного лечения больным, продолжавшим обычную для них терапию, на 3 нед отменяли антиагреганты. На следующем визите пациенту выдавали один из исследуемых препаратов согласно схеме рандомизации. Изучаемые препараты принимались утром в одно и то же время. Контрольный визит проводился через 3 нед. Через 21 день после отмены первого изучаемого препарата проводили второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом. На каждом визите перед приемом препарата отбирали пробы крови для определения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Дезагрегантную эффективность препаратов АСК оценивали по влиянию на спонтанную и АДФ-индуцированную агрегационную способность тромбоцитов. Агрегационную способность тромбоцитов определяли турбидиметрическим методом по изменению светопропускающей способности образца крови при образовании агрегатов после 2-х мин экспозиции. В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в трех концентрациях (0,5; 1 и 2 мкмоль).

Результаты. Достоверных различий между сравниваемыми препаратами при ежедневном приеме по влиянию на агрегационную способность тромбоцитов, АД, ЧСС не выявили. Признаки дезагрегации после 3 нед терапии выявлены у 65, 34,5 и 31% больных при индукции АДФ в дозе 0,5, 1 и 2 мкмоль на фоне приема тестируемого и 65,4, 42,3 и 31% больных на фоне приема оригинального препаратов АСК ($p > 0,05$). Нежелательных явлений, связанных с приемом изучаемых препаратов, не было.

Заключение. Дженерический препарат АСК Тромбопол® 75 мг (Фармацевтический завод Польфарма АО, Польша) и оригинальный препарат Аспирин® Кардио (Bayer AG, Германия) эквивалентны по дезагрегантному действию и переносимости.

Ключевые слова: сравнительное исследование, оригинальный препарат, дженерик, агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота.

РФК 2010;6(6):796-802

Comparison of antiplatelet efficacy of original and generic enterosoluble acetylsalicylic acid in patients with high cardiovascular risk. Simple blind crossed randomized controlled study (IKAR)

S.Yu. Martsevich¹, S.N. Tolpygina^{1*}, E. S. Boychenko², R.E. Dubinskaya², Yu.V. Lukina¹, V.P. Voronina¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Polyclinic № 2 of the Central Internal Affairs Directorate for Moscow. Zatspe ul.40, Moscow, 115054 Russia

Aim. To compare the antiplatelet efficacy of the original and generic enterosoluble tableted acetylsalicylic acid (ASA) in patients with high cardiovascular risk.

Material and methods. Patients ($n=30$) with high cardiovascular risk and indications for the ASA therapy were included in the study. Antiplatelet agents were withdrawn 3 weeks before study start (wash-out period). Study drugs were distributed at the start visit according to the randomization scheme. The first study drug course was 3 weeks, then next wash-out period lasting 3 weeks, and at last the second study drug course during 3 weeks occurred. Blood samples were taken; blood pressure and heart rate were recorded before and after therapies. ASA antiplatelet effect was evaluated by spontaneous and ADP-induced platelet aggregation assessment. Platelet aggregation was determined by the change turbidimetric translucent ability of the blood sample during the formation of aggregates after 2 minutes of exposure. ADP solution of three concentrations (0.5, 1 and 2 μ Mol) was used as an inductor of aggregation.

Results. Significant differences between the compared drugs in effect on platelet aggregation, blood pressure and heart rate were not found. Signs of platelet desaggregation after 3 weeks of generic ASA therapy were found in 65, 34.5 and 31% of patients when aggregation was tested with ADP 0.5, 1 and 2 μ Mol respectively. Desaggregation was revealed in 65.4, 42.3 and 31% of patients treated with original ASA ($p > 0.05$) in the same test and the same ADP inducing concentration. Adverse events associated with study drugs were not registered.

Conclusion. ASA generic Trombopol® 75 mg (Pharmaceutical Factory Polpharma SA, Poland) and ASA original Aspirin® Cardio (Bayer AG, Germany) are equivalent in antiplatelet effect and tolerability.

Key words: comparative study, the original drug, generic, platelet aggregation, acetylsalicylic acid.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):796-802

*Автор, ответственный за переписку (corresponding author): stolpygina@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Толпыгина Светлана Николаевна — к.м.н., в.н.с. того же отдела

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Воронина Виктория Петровна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Бойченко Елена Степановна — врач-терапевт поликлиники №2

МСЧ ГУВД по г. Москве

Дубинская Римма Эдуардовна — к.м.н., врач-терапевт той же поликлиники

Введение

Различные клинические проявления атеротромбоза являются лидирующими причинами смертности населения в экономически развитых странах. По данным ВОЗ, в 2000 году доля смертей от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний составила 52% в структуре общей смертности, превосходя онкологические (24%) и инфекционные заболевания (19%) [1]. Нарушения свертываемости крови играют важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, ухудшении микроциркуляции и других патологических состояний. Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу для формирования артериального тромба [2,3]. Таким образом, ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим агрегацию тромбоцитов [4-7]. Одним из самых распространенных дезагрегантов является ацетилсалициловая кислота (АСК), механизм действия которой связан с угнетением циклооксигеназы (ЦОГ) — основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов. Последние играют ведущую роль в патогенезе воспаления, боли, лихорадки и тромбоза А2, вызывающего агрегацию тромбоцитов. Снижение риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта обеспечивает применение кишечнорастворимых форм АСК [8]. Однако стоимость таких форм АСК существенно превосходит обычную. В силу необходимости длительного приема с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) стоимость лечения препаратами АСК, как и безопасность, приобретают существенное значение. Облегчить финансовое бремя пациентов может более широкое использование менее дорогих дженерических лекарственных препаратов. С учетом экономической целесообразности ВОЗ в последние 20-25 лет настоятельно рекомендует странам с ограниченными ресурсами ориентировать свое лекарственное снабжение преимущественно на закупки дженериков [9]. Количество дженериков для некоторых препаратов исчисляется десятками (например, для эналаприла их известно более 70) и обычно прямо пропорционально длительности и успешности использования препарата. Доля дженерических препаратов на российском фармацевтическом рынке (по различным данным) составляет от 78 до 95% [10].

Главным преимуществом дженерика является меньшая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а потенциальным недостатком — неполное со-

ответствие по клиническим свойствам. Производители дженериков по своему техническому уровню очень неоднородны, соответственно, и эффективность, безопасность и фармацевтические свойства (например, стабильность) дженериков колеблются в значительных пределах. Только при точном соблюдении технологии производства и подтверждении его качества в исследованиях биоэквивалентности и клинических исследованиях можно быть уверенным в том, что препарат-дженерик обеспечивает тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат, и является безопасным и эффективным [4]. В российской практике достаточно редко проводятся исследования, комплексно оценивающие клиническую эквивалентность под контролем концентрации, и даже просто сравнительные исследования клинического эффекта оригинального и дженерического препаратов. Эквивалентность дженерика оригинальному препарату доказывают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности). Немногочисленные клинические исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия дженерика оригинальному препарату. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [11-13], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [14-16].

Оригинальный препарат АСК в кишечнорастворимой оболочке Аспирин® Кардио давно известен и пользуется заслуженной популярностью. Недавно на российском рынке появился новый дженерический препарат АСК — Тромбопол®, выпускаемый Фармацевтическим заводом Польшфарма АО, Польша.

Изучение клинической эквивалентности этих препаратов представляет значительный практический интерес, поскольку позволяет оценить их сравнительную клиническую эффективность, а также безопасность терапии этими препаратами.

Цель исследования — сравнительное изучение дезагрегантной способности таблетированных препаратов АСК в кишечнорастворимой оболочке — Тромбопол® 75 мг (Фармацевтический завод Польшфарма АО, Польша) и Аспирин® Кардио 100 мг (Bayer AG, Германия) — у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование выполнено простым слепым рандомизированным перекрестным методом у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Схема проведения исследования и процедуры, выполнявшиеся в процессе исследования, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Расписание процедур исследования ИКАР

Визиты	Визит T ₋₁	Первый курс		Второй курс	
		Визит T ₀	Визит T ₁	Визит T' ₀	Визит T' ₁
Процедуры визита	Скрининг и начало 1-го отмывочного периода*	Рандомизация	Начало 2-го отмывочного периода	Начало 2-го курса	Завершение исследования
Период исследования	-3 недели	0	3 недели	6 недель	9 недель
Подписание информированного согласия	x				
Анамнез	x				
Учет антиагрегантной терапии	x				
Учет сопутствующей терапии	x	x	x	x	x
Физикальный осмотр	x	x	x	x	x
Измерение роста, веса	x				
Измерение АД и ЧСС	x	x	x	x	x
Анализ крови на агрегацию тромбоцитов		x	x	x	x
ЭКГ	x				
Выдача исследуемых препаратов		x		x	
Возврат исследуемых препаратов			x		x
Учет нежелательных явлений		x	x	x	x

*Если пациент не принимал антиагрегантную терапию в течение 3-х недель перед визитом, то визит скрининга и рандомизации мог быть совмещен

Отбор пациентов

В исследование были включены 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин). Все пациенты на момент включения получали плановую терапию по лечению имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерии включения в исследование:

- возраст не менее 18 лет;
- наличие показаний к применению препаратов АСК (ИБС, СД, мерцательная аритмия, перенесенный инсульт, церебральный и периферический атеросклероз и др.);
- для женщин — отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции (в случае использования гормональных контрацептивов они должны быть отменены не менее чем за 2 месяца до начала исследования);
- наличие письменного согласия пациента на включение в исследование.

Критерии не включения в исследование:

- тяжелая артериальная гипертония (систолическое АД ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст.), не контролируемая приемом антигипертензивных препаратов;
- серьезные сопутствующие заболевания, требующие медикаментозного лечения;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе;

• клинически значимые нарушения функции почек и печени;

- аспиринная бронхиальная астма;
- геморрагический синдром;
- авитаминоз К;
- отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость, повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов;
- прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю или анамнестические сведения о злоупотреблении психоактивными веществами или лекарственными препаратами;
- участие в любых клинических испытаниях лекарственных препаратов за последние 30 дней;
- любые другие медицинские или хирургические состояния, которые, по мнению исследователя, противоречат критериям включения, увеличивают степень риска для больного, могут стать причиной досрочного прекращения его участия в исследовании или затруднят трактовку результатов последнего;
- беременность и период лактации.

Изучаемые препараты

Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота.

Препарат тестируемый: Тромбопол® (фармацевтический завод Польша АО, Польша), таблетки по 75 мг.

Препарат сравнения: Аспирин® Кардио (Bayer AG, Германия), таблетки по 100 мг.

Рандомизация пациентов

Последовательность назначения курсов тестируемого и референсного препарата для каждого больного определялась путем рандомизации методом случайных чисел. Исследуемые препараты выдавались в одинаковых немаркированных полиэтиленовых пакетиках объемом 50 мл с пластиковой кулиской в количестве, достаточном до следующего визита.

Оценка показателей эффективности

Агрегационная способность тромбоцитов определялась по изменению светопропускающей способности образца крови при образовании агрегатов после 2-х минут экспозиции. В качестве индуктора агрегации использовался раствор АДФ в трех концентрациях (0,5; 1 и 2 мкм). Агрегация тромбоцитов определялась турбидиметрическим методом Born/O'Brien (Born G., 1962) на автоматическом двуканальном лазерном компьютеризированном агрегометре модели 220LA производства НПФ «Биола» Россия с применением программы «AGGR, версия 2.01»). Принцип регистрации агрегации тромбоцитов данным методом заключается в том, что при образовании агрегатов происходит изменение светопропускания образца. Если до добавления индуктора суспензия тромбоцитов более мутная, чем среда без тромбоцитов, то при агрегации наблюдается типичная картина увеличения светопропускания. Кривая изменения интенсивности прошедшего через образец света записывается регистратором, и по ней делают выводы о «степени» агрегации тромбоцитов. Уровень светопропускания богатой тромбоцитами плазмы принимают за 0%, а обедненной тромбоцитами плазмы — за 100%. Регистрация изменений среднего радиуса агрегатов основывается на анализе флуктуаций светопропускания, вызванных хаотическим изменением количества тромбоцитов и их агрегатов в оптическом канале устройства.

Оценка достаточности антиагрегантного эффекта АСК проводилась по следующим показателям агрегации тромбоцитов: снижению АДФ-индуцированной (0,5, 1 и 2 мкг/мл) агрегации тромбоцитов; стабильному отсутствию второй фазы (волны) агрегации с малой дозой АДФ 0,5 мкг/мл; возможным признакам дезагрегации. Отсутствие этих признаков свидетельствует о неэффективном действии АСК.

Протокол проведения исследования

Перед включением в исследование пациенту, соответствующему критериям отбора, предоставлялась полная информация об изучаемых препаратах, цели, задачах и методах исследования, после чего он подписывал Информированное согласие на участие в исследовании. До начала исследования все пациенты проходили предварительное обследование (визит T_0),

включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение параметров гемодинамики (АД, ЧСС), регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях. До начала активного лечения у больных, продолжающих прием обычной сердечно-сосудистой терапии, на 2-3 недели отменялась антиагрегантная терапия («период отмывания»). Через 3 недели пациенту выдавался один из исследуемых препаратов согласно схеме рандомизации с рекомендацией принимать 1 таблетку утром в одно и то же время. Первый прием препарата осуществлялся в клинике в присутствии врача (визит T_0). Непосредственно перед приемом отбирались пробы крови для определения агрегации тромбоцитов; измерялись АД и ЧСС. Следующий визит (T_1) назначался через 3 недели, натошак, не принимая исследуемые препараты, через 24 ± 1 час после приема очередной таблетки. На визите T_1 проводились те же исследования, что и на визите T_0 .

Через 21 день после отмены первого изучаемого препарата проводился второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом. Визиты в клинику (T'_0 и T'_1) и процедуры проводились по той же схеме.

Для исключения влияния препаратов АСК на течение АГ измеряли АД в покое на доминантной руке в положении сидя после 5 минут отдыха с помощью прибора для измерения АД производства MediTech (США). ЧСС отсчитывали в течение 1 мин.

Длительность исследования для каждого пациента составила 9-12 недель: два курса активного лечения каждым препаратом продолжительностью 3 недели и два 2-3-недельных периода отмены антиагрегантной терапии перед началом каждого курса на фоне продолжающейся базовой терапии. В табл. 1 представлены все процедуры, выполнявшиеся в процессе исследования.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.) с использованием как стандартных методов описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известных критериев значимости (t-критерий Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни и т.д.) методом параметрической статистики, т.к. количество пациентов и правильность распределения позволяли это. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего.

Результаты исследования

В исследование включены 30 пациентов, полностью завершили исследование — 26 пациентов, исключены из исследования — 4 пациента (все из-за нарушения протокола в виде отклонения от графика визитов). Исходная клиническая характеристика пациентов и факторы риска представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика больных ($M \pm SD$, $n=30$)

Параметр	Значение
Возраст, лет	$57,7 \pm 11,3$
Рост, см	$170,2 \pm 7,4$
Вес, кг	$91 \pm 16,1$
ЧСС, уд/мин	$71,5 \pm 8,2$
САД, мм рт.ст.	$141,8 \pm 19,0$
ДАД, мм рт.ст.	$85,7 \pm 9,9$

Таблица 3. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ($n=30$)

Фактор риска	N (%)
Основные	
Возраст >55 лет для мужчин и >65 лет для женщин	17 (56,6)
Курение	9 (30)
Гиперлипидемия ($ОХС > 6,5$ ммоль/л)	27 (90)
Сахарный диабет	12 (40)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (>55 лет для мужчин и >65 лет для женщин)	18 (33,3)
Дополнительные	
ХС ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин	5 (17)
ХС ЛПНП >5 ммоль/л	10 (30)
Нарушение толерантности к глюкозе	15 (50)
Гиподинамия	24 (80)
Ожирение	23 (80)
Социально-экономические факторы	8 (27)
Поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	20 (67)
Протеинурия	1 (3)
Креатинин сыворотки >114 мкмоль/л для мужчин и >97 мкмоль/л для женщин	2 (6)
Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротических бляшек на магистральных артериях	13 (43)
10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений по SCORE	
Высокий	6 (20)
Очень высокий	24 (80)

Исходно антигипертензивную терапию получали 27 (90%) больных, гиполипидемическую (статины) — 13 (43%), антиагрегантную (аспирин) — 2 (7%), сахароснижающую — 9 (30%). В качестве антигипер-

тензивной и/или антиангинальной терапии 16 (53%) больных получали бета-блокаторы, 4 (13,3%) — антагонисты кальция, 21 (70%) — ингибиторы АПФ, 15 (50%) — диуретики в виде монотерапии или в комбинации. В среднем пациенты принимали 3 препарата для лечения ССЗ.

У 15 (50%) пациентов имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС), 10 (33%) из них перенесли в прошлом инфаркт миокарда, у 27 (90%) пациентов имелась артериальная гипертензия 1-2 ст., у 12 (40%) больных — сахарный диабет 2 типа, у 2 (6,6%) — мерцательная аритмия, у 14 (46,6%) — цереброваскулярная болезнь, а 1 (3,3%) пациент имел в анамнезе перенесенный инсульт. Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, 2 (6%) из них эпизодически принимали сублингвально нитроглицерин для купирования эпизодов стенокардии.

Влияние изучаемых препаратов АСК на агрегацию тромбоцитов

Антиагрегантную эффективность изучаемых препаратов АСК оценивали по влиянию на АДФ-индуцированную агрегационную способность тромбоцитов (табл. 4).

Трехнедельный прием обоих препаратов приводил к достоверному снижению агрегации тромбоцитов, индуцированную как низкими (0,5 и 1,0 мкмоль), так и высокими концентрациями АДФ (2,0 мкмоль). Также достоверно возрастал процент выявления элементов дезагрегации на фоне приема обоих препаратов АСК. При этом достоверных межгрупповых различий не выявлено.

На фоне приема обоих препаратов АСК также были выявлены признаки дезагрегации, появившиеся после трех недель терапии: у 65, 34,5 и 31% больных при индукции АДФ в дозе 0,5, 1 и 2 мкмоль на фоне приема Тромбопола® и 65,4, 42,3 и 31% больных на фоне приема оригинального препарата АСК (межгрупповые различия статистически недостоверны).

Поскольку в нашем исследовании изучалась только АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, то критерий Баркагана для оценки аспиринорезистентности, основанный на оценке адреналин-индуцированной агрегации, не применялся.

Таким образом, проведенный анализ не выявил достоверных различий в дезагрегантной активности сравниваемых препаратов АСК (оригинального и дженерического), выпускаемых в кишечнорастворимой форме несмотря на различия в дозе АСК.

Анализ побочных эффектов

Трехнедельный прием обоих препаратов не оказывал достоверного влияния на параметры гемодинамики (АД и ЧСС) у больных, получающих антигипертензив-

Таблица 4. Влияние изучаемых препаратов АСК на агрегацию тромбоцитов М±SD (n=26)

Параметр	Тестируемый препарат		Препарат сравнения	
	Исходно	Через 3 нед	Исходно	Через 3 нед
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	242,5±45	255,4±55,7	249,5±52	259±53,8
Индукцированная агрегация 0,5 мкМ АДФ	58,8±17,9	46,5±16,3**	60,5±18,8	44±14,1**
(max светопропускание 1 мкМ АДФ	66,8±13,2	55±9,9**	66±12,4	54,5±13,1**
на 2 мин, %) 2 мкМ АДФ	67,9±10,9	59,9±10**	68±10,8	60,7±11,5*

* – p<0,05, ** – p<0,001 – в сравнении с исходным значением до начала лечения. По всем показателям при сравнении с противоположной группой p>0,05

ную терапию, что согласуется с данными литературы.

Побочных эффектов, связанных с приемом исследуемого препарата, ни при приеме оригинального, ни при приеме дженерика АСК зарегистрировано не было. Два пациента за время участия в исследовании перенесли острые респираторные заболевания, не связанные с приемом исследуемых препаратов и не потребовавшие перерыва в приеме исследуемых препаратов и приема дополнительной терапии.

Обсуждение

Полученные нами результаты сравнительного исследования в целом соответствуют литературным данным об эффективности и безопасности применения препаратов АСК у пациентов высокого риска ССО с целью первичной и вторичной профилактики. Достоверное снижение индуцированной высокими дозами АДФ агрегационной способности тромбоцитов через 3 недели приема кишечнорастворимой формы АСК подтверждает заявленную для данной формы выпуска терапевтическую эффективность. Это свидетельствует о достижении стабильного антиагрегантного эффекта, достаточного для подавления гиперкоагуляции, характерной для острых ситуаций, угрожающих развитием атеротромбоза, что соответствует литературным данным [17–22].

Отсутствие достоверных различий во влиянии исследуемых препаратов на АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов свидетельствует об эквивалентности их антитромботического действия, а также о высоком качестве производства дженерического препарата АСК. Однако следует иметь в виду, что данное исследование выполнено на небольшом количестве пациентов и длительность лечения ограничивалась тремя неделями для каждого препарата. АГ часто рассматривается как противопоказание к приему АСК [23], так как считается, что в этом случае его назначение связано с повышенным риском церебральных кровотечений. С другой стороны, основной причиной смерти больных артериальной гипертензией являются атеротромботические осложнения — инсульт и инфаркт миокарда. Результаты исследования HOT показали, что применение малых доз АСК у больных АГ в

условиях подобранной антигипертензивной терапии приводит к снижению риска развития ИМ без повышения риска развития геморрагического инсульта [24]. При мета-анализе 142 клинических исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики у 100 000 пациентов, страдавших и не страдавших АГ, антитромбоцитарная терапия по сравнению с плацебо привела к достоверному снижению общей смертности, риска нефатального инфаркта миокарда и инсульта, а также суммарного риска основных ССО [25]. В подгруппе пациентов с АГ (29 исследований; n=10600) применение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось еще более выраженным снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов [25]. Если у всех пациентов, включенных в мета-анализ, снижение абсолютного риска составило 2,4%, то у больных с повышенным АД — 4,1% [25]. Таким образом, АГ является лишним доводом в пользу назначения АСК с целью длительной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании не было выявлено влияния 3-недельного приема средних терапевтических доз АСК на уровень АД, что свидетельствует о безопасности применения препаратов данной группы у пациентов АГ, получающих плановую антигипертензивную терапию. В последних Европейских рекомендациях по АГ указано, что всем пациентам с АГ, имеющим повышенный риск ССО, следует назначать низкие дозы АСК при отсутствии противопоказаний и адекватном контроле АД (ДАД ниже 90 мм рт.ст.) [26].

Наиболее частой причиной прекращения приема АСК в повседневной практике является развитие побочных эффектов, связанных с негативным влиянием на желудочно-кишечный тракт. Следует лишь отметить, что, по данным многоцентровых контролируемых исследований, тяжелые поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме АСК встречаются относительно редко и связаны прежде всего с дозой препарата. Так, согласно проведенному мета-анализу 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, частота больших кровотечений составила: у принимавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК — менее 1%, средние (100–200 мг/сут) — 1,56% и высо-

кие (283–1300 мг/сут) — более 5% [27]. Частота развития диспепсических явлений (дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога) варьирует от 5,2% до 40% [27]. В нашем исследовании случаев диспепсии не зарегистрировано, несмотря на наличие в анамнезе гастродуоденита у 30% больных.

Литература

- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Sep; 14 Suppl 2:S1–113.
- Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitilev S.B. et al. Features of diagnosis and therapy of stable angina in the Russian Federation (International Study ATP-Angina Treatment Pattern). Kardiologiya 2003; 5: 9–15. Russian (Оганов Р.Г., Лепакхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9–15).
- Komarov A.L., Panchenko E.L. The role of antithrombotic therapy for prevention of atherosclerosis. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2003; 11(19): 1102–1106. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.Л. Значение антитромботической терапии для профилактики атеросклероза. РМЖ 2003; 11(19): 1102–1106).
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2007; 6(6) prilozhenie 3:1–32. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(6) приложение 3:1–32.
- Simoons M.L. Cardio-vascular disease in Europe: challenges for the medical profession. Opening address of the 2002 Congress European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24(1): 8–12.
- Harrington R.A., Becker R.C., Ezekowitz M. et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 513S–548S.
- Tran H., Anand S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. JAMA 2004; 292 (15): 1867–1874.
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Secondary prevention of chronic ischemic heart disease. Lechashchiy vrach 2004; 7: 66–70. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца. Лечащий врач 2004; 7: 66–70).
- How to develop and implement a national drug policy. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2001. Available on: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2283e/s2283e.pdf>. Date last accessed: November 31 2010.
- Maksimkina E. Original drug or generic: an analysis of consumer preferences. Remedium 2000; 1–2: 74–75. Russian (Максимкина Е. Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений. Ремедиум 2000; 1–2: 74–75).
- Ross-Lee L.M., Elms M.J., Cham B.E. et al. Plasma levels of aspirin following effervescent and enteric coated tablets, and their effect on platelet function. Eur J Clin Pharmacol 1982; 23(6): 545–51.
- Lukina J.V., Deev A.D., Dmitrieva N.A. et al. Comparative study of new drug of long acting metoprolol tartrate — Egilok retard and original drug of metoprolol succinate — Betaloc ZOK in patients with mild to moderate arterial hypertension. Rational Pharmacother Card 2005; 3:35–40. Russian (Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия эгилора ретард и оригинального препарата метопролола сукцината беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. РФК 2005; 1(3):35–40).
- Meshkovskiy A.P. Place of a generic in drug provision. Farmateka 2003; 3: 103–108. Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103–108).
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. et al. The study of the therapeutic equivalence of two drugs amlodipine (the original and reproduced) in hypertensive patients. The results of a randomized double-blind crossover study. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2004; 4:53–57. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. РКЖ 2004; 4:53–57.

Заключение

Дженерический препарат АСК Тромбопол® (фармацевтический завод Польшфарма АО, Польша) и препарат Аспирин® Кардио (Bayer AG, Германия) эквивалентны по дезагрегантному действию и переносимости.

- Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A. Comparative antihypertensive efficacy of generic ACE inhibitor enalapril - Renitek (Enap, Ednit, Invoril, Envas and Enam) and the cost of treatment in patients with hypertension. Arterial'naya gipertenziya 2000; 1:52–54. Russian (Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность дженериков ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000; 1:52–54).
- Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13(4):359–368.
- Martsevich S.Y., Lukina J.V., Deev A.D. et al. Comparative study of combined drugs of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: «Renipril HT» and «Co-renitek» in patients with mild to moderate arterial hypertension. Rational Pharmacother Card 2005; 3:29–34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2005; 1(3):29–34).
- Ruda M.Ya., ed. Antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid. Pharmacokinetics. M.: Meditsina; 1998. Russian (Руда М.Я., редактор. Антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетика. М.: Медицина; 1998).
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308(6921): 81–106.
- Cham B.E., Ross-Lee L., Bochner F., Imhoff D.M. Measurement and pharmacokinetics of acetylsalicylic acid by a novel high performance liquid chromatographic assay. Ther Drug Monit 1980; 2(4):365–371.
- Dubovská D., Piotrovskij V.K., Gajdos M. et al. Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and its metabolites at low doses: a compartmental modeling. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17(1):67–77.
- Edgar B., Bogentoft C., Lagerström P.O. Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. Biopharm Drug Dispos 1984; 5(3):251–60.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25 (6):1105–1187.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1988; 351(9118): 1762–66.
- Peto R., Buring J., Hennekens C. et al. Antiplatelet Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. Lancet 2009; 373(9678):1849–1860.
- Cerletti C., Dell'Elba G., Manarini S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between two low dosages of aspirin may affect therapeutic outcomes. Clin Pharmacokinet 2003; 42(12):1059–70.
- Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomized controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet 1999; 353:2179–84.

Поступила 10.09.2010

Принята в печать 20.10.2010