

ВЛИЯНИЕ НА ДЕЗАГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ОРИГИНАЛЬНОГО И ДЖЕНЕРИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТОВ КЛОПИДОГРЕЛА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Якусевич¹, А.С. Петроченко¹, В.С. Симонов¹, Н.Ю. Левшин¹, А.Д. Деев²

¹ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России;

²ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития России, Москва

Контакты: Владимир Валентинович Якусевич yakusevich@yandex.ru

Цель исследования — изучение клинической эквивалентности (эффективность, безопасность и переносимость) и гемореологической активности оригинального и воспроизведенного препаратов клопидогрела у пациентов группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы. 50 пациентов с диагнозом «стабильная стенокардия II–III функционального класса» были рандомизированы в 2 группы последовательного 2-недельного лечения оригинальным (плавикс) и дженерическим (Плагрил) препаратами клопидогрела или наоборот. Определялась аденозиндифосфат-индуцированная агрегационная активность тромбоцитов исходно и после лечения каждым из препаратов. В ходе визитов оценивались клиническая картина болезни и фиксировались нежелательные явления.

Результаты. После завершения первого лечебного периода в каждой из групп было зарегистрировано значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов. При смене препаратов уровень достигнутого эффекта сохранялся и характеризовался небольшим дополнительным статистически не значимым снижением агрегации, идентичным в каждой из групп. Нежелательных явлений, ассоциированных с проведением антиагрегантной терапии, не выявлено.

Заключение. Установленная одинаковая дезагрегационная активность плавикса и Плагрила свидетельствует об их терапевтической эквивалентности.

Ключевые слова: клопидогрел, эквивалентность, плавикс, Плагрил

ANTIPLATELET ACTIVITY OF ORIGINAL CLOPIDOGREL AND ITS GENERIC: RESULTS OF RANDOMIZED COMPARATIVE CROSS-OVER STUDY

V.V. Yakusevich¹, A.S. Petrochenko¹, V.S. Simonov¹, N.Yu. Levshin¹, A.D. Deev²

¹Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of Russia;

²State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

Objective — to study therapeutic equivalence (efficacy, safety and tolerability) and hemorheological activity of original clopidogrel and its generic in patients of high cardiovascular risk.

Materials and methods. 50 patients with stable angina pectoris were randomized into 2 groups of consecutive 2-week treatment by original (plavix) and generic (plagril) clopidogrel and vice versa. ADP-induced platelet aggregation was measured at baseline and after treatment by each of the drugs. Physical examination and adverse events were evaluated at visits.

Results. After the first treatment period a significant decrease of platelet aggregation was determined in both groups. After switching to another drug the decrease continued but not significantly in both groups. There were registered no adverse events associated with antiplatelet therapy.

Conclusion. Equal antiplatelet activity established for plavix and plagril demonstrates their therapeutic equivalence.

Key words: clopidogrel, equivalence, plavix, plagril

Введение

Агрегация тромбоцитов является отправной точкой процессов, завершающихся формированием тромба в резистивных сосудах. Термин «атеротромбоз» не включен в Международную классификацию болезней в качестве диагноза, но разделить понятия «атеросклероз» и «тромбоз» невозможно. Разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки, адгезия и агрегация клеток крови, включение в процесс плазменных факторов свертывания и формирование тромба — это единый путь развития сердечно-сосудистых катастроф [1, 2]. Конечными точками последних являются острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, критическая ишемия нижних конечностей, развитие хронической сердечной недостаточности, т. е. состояния, определяющие основные показатели смертности и инвалидизации во всем мире. В связи с этим антиагрегантная терапия играет важную роль как в первичной, так и в еще большей степени — во вторичной профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний [3, 4].

Важной составляющей этой терапии, наряду с ацетилсалициловой кислотой (АСК), являются препараты тиаенопиридиновой группы, к которым относится клопидогрел. Этот препарат на протяжении последнего десятилетия зарекомендовал себя в качестве высокоэффективного и достаточно безопасного лекарственного средства [5, 6]. При непереносимости АСК клопидогрел выступает в качестве ее альтернативы, а у пациентов группы крайне высокого сердечно-сосудистого риска — является существенным ее дополнением. В современных рекомендациях по лечению больных, перенесших острый коронарный синдром, мозговой (ишемический) инсульт, эпизод критической ишемии нижних конечностей, назначение клопидогрела совместно с АСК предполагается на срок не менее 12 мес [4, 7, 8]. Также в некоторых случаях предусмотрено удвоение первой нагрузочной и последующей поддерживающей доз препарата для больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию [9]. Следует, впрочем, отметить, что последняя точка зрения отнюдь не бесспорна и в большинстве современных рекомендаций фигурирует только при условии приема такой дозы непосредственно перед вмешательством. Вместе с тем, несмотря на появление в последние годы сведений о генетически детерминированной рефрактерности ряда пациентов к клопидогрелу и внедрение в арсенал лечебных средств новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов прасугрела и тикагрелора, комбинация клопидогрел + АСК продолжает оставаться самой востребованной в терапии больных группы высокого риска.

При этом лечение оригинальным клопидогрелом связано со значительными материальными расходами, которые в большинстве случаев несет сам пациент.

По данным нашего опроса, проведенного у 138 больных, которые перенесли острый коронарный синдром, терапию клопидогрелом в течение рекомендуемых 12 мес получали только 22 (15,9%) из них. Основной причиной отказа от приема препарата была достаточно высокая его стоимость.

Результаты анализа лекарственных назначений терапевтов и кардиологов РФ, проведенного в 2009 г., еще более удручают: не более 5% пациентов с острым инфарктом миокарда в России получили комбинированную терапию АСК и клопидогрелом [10]. Выход из создавшейся ситуации видится в использовании препаратов-дженериков [11]. Тенденция нарастания назначений копий инновационных лекарственных средств четко прослеживается во всем мире. В частности, в США, по данным Generic Pharmaceutical Association Group, доля назначений дженериков в общенациональном масштабе в 2011 г. достигла 78% при подсчете в миллионах упаковок. Такая экспансия воспроизведенных лекарственных средств позволила только за последнее десятилетие сэкономить в США 931 млрд. долларов [12]. При этом речь идет только о качественных дженериках — препаратах с подтвержденной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригиналу [13]. По мнению специалистов, последняя служит основой для правомерности замены оригинального препарата на дженерик, хотя обязательным условием для регистрации воспроизведенного препарата не является [14, 15]. Наиболее адекватным протоколом исследования фармакотерапевтической эквивалентности является рандомизированное перекрестное сравнение оригинального препарата с воспроизведенным. Поскольку сравнительные испытания в отличие от проспективных проводятся на небольших выборках, важно также определить наиболее значимые суррогатные конечные точки. Для сравнительного изучения дезагрегантов такой точкой, безусловно, станет уровень агрегации тромбоцитов, а конкретно для клопидогрела — агрегация, индуцированная активностью специфического АДФ-зависимого (АДФ — аденозиндифосфорная кислота) тромбоцитарного P2Y₁₂-рецептора. Определение агрегационной активности тромбоцитов, не рекомендуемое в рутинной практике, тем не менее тесно коррелирует с клиническими исходами, что было подтверждено результатами недавно опубликованного исследования GRAVITAS [16]. Следовательно, сопоставление таковой для двух антиагрегантов (оригинала и дженерика) позволяет с уверенностью судить об их взаимозаменяемости.

Цель исследования — изучение клинической эквивалентности (эффективность, безопасность и переносимость) оригинального и воспроизведенного препаратов клопидогрела у пациентов группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы

Отбор пациентов в исследование проводился в исследовательском центре Ярославской клинической больницы скорой медицинской помощи по следующим критериям:

- 1) подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) стабильное состояние в течение 2 мес до включения в исследование и наличие показаний к применению клопидогрела (ишемическая болезнь сердца — ИБС, церебральный и периферический атеросклероз);
- 4) для женщин — отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции.

К критериям исключения относились:

- 1) тяжелая артериальная гипертония (систолическое артериальное давление — САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление — ДАД ≥ 110 мм рт. ст.), не контролируемая приемом гипотензивных препаратов;
- 2) наличие серьезных сопутствующих заболеваний, требующих активного медикаментозного лечения;
- 3) эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе;
- 4) выраженные нарушения функций почек и печени;
- 5) геморрагический синдром;
- 6) известный авитаминоз К;
- 7) отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость, повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов;
- 8) прием более чем 10 ЕД алкоголя в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
- 9) участие в любых клинических испытаниях лекарственных препаратов в течение последних 30 дней;
- 10) любые другие медицинские или хирургические состояния, которые, по мнению исследователей, противостоят критериям включения, увеличивают степень риска для больного, могут стать причиной досрочного прекращения его участия в исследовании или затруднят трактовку результатов последнего;
- 11) беременность и период лактации.

После подписания информированного согласия, один экземпляр которого выдавался на руки пациенту, проводился скрининг для уточнения соответствия больных критериям включения в исследование и исключения из него. Были отобраны 50 пациентов (19 мужчин) с ИБС (стабильная стенокардия II–III функционального класса — ФК). Затем больные были рандомизированы в 2 группы методом конвертов. Пациенты 1-й группы после периода отмывания, составлявшего не менее 10 дней, начинали прием дженерического препарата клопидогрела (Плагрил — Dr. Reddy's, Индия) в дозе 75 мг ежедневно в утренние часы на протяжении 2 нед, после чего

препарат заменялся на оригинальный (плавикс — Sanofi-Aventis, Франция) в аналогичной дозировке, принимаемый в течение следующих 2 нед. Больные 2-й группы принимали указанные препараты в обратной последовательности. Необходимо отметить, что период отмывания соответствовал максимальной продолжительности жизни тромбоцитов. Он понадобился только 36 (72%) больным, регулярно принимающим АСК ($n = 35$) и клопидогрел ($n = 1$). В связи с тем что один из пациентов, начавший курс лечения клопидогрелом, не завершил его из-за развития нежелательного явления, в группу Плагрила был добавлен еще один больной. Заслепление исследования проводилось следующим образом: клиническое наблюдение и выдачу препаратов осуществляли врачи-исследователи кардиологической клиники, зашифрованные образцы крови обрабатывались в независимой лаборатории центра тромбозов, а статистическая обработка результатов проводилась в отделе биостатистики ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития России.

В ходе посещения больными центра на каждом визите выполнялись процедуры, указанные в табл. 1.

По истечении 4 нед терапии пациентам предлагалось продолжить прием препаратов, а через 5 нед после начала лечения проводился телефонный контакт для выявления возможных нежелательных реакций.

Как отмечалось выше, основным изучаемым параметром была агрегация тромбоцитов. Для контроля эффективности назначения блокаторов АДФ-рецепторов тромбоцитов (P2Y₁₂) использовали способ оптической агрегатометрии богатой тромбоцитами плазмы (platelets rich plasma — PRP) по методике Борна.

Исследование проводилось на оптическом двухканальном агрегометре Chrono-log (США), определяющем степень изменения светопропускания инфракрасного луча PRP по мере развития агрегации после добавления к ней индуктора (спектрофотометрия с фиксированной длиной волны PRP при температуре 37 °С, метод Борна) с помощью программного обеспечения AGGRO/LINK 5.2.3. В качестве индуктора агрегации применяли АДФ — аденозин-5'-дифосфорная кислота динатриевая соль, м.м. 471,2 («Технология-Стандарт», Россия) в конечной концентрации при агрегатометрии 5 мкг/мл [17].

В норме после добавления индуктора к PRP развивается агрегация тромбоцитов, приводящая к изменению светопропускания плазмы, которое фиксируется прибором в режиме реального времени. Исходно светопропускание PRP принимается за 0%, бедной тромбоцитами плазмы (platelets poor plasma — PPP) — за 100%. Степень изменения светопропускания плазмы пропорциональна активности тромбоцитов пациента. Кровь больного забиралась в вакуумные системы с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении плазма/цитрат 9:1. Для получения PRP выполнялось центрифугирование полученной у пациен-

Таблица 1. Выполнение процедур на визитах

Процедура	Визит «-7 дней» (скрининг)	Первый курс терапии		Второй курс терапии	
		Визит 0 (рандомизация)	Визит 2 нед (завершение лечения первым препаратом)	Визит 4 нед (завершение лечения)	Визит «follow-up» (контакт на 5-й неделе; завершение исследования)
Подписание информированного согласия	+				
Анамнез	+				
Учет анти тромботической терапии	+				
Учет сопутствующей терапии	+	+	+	+	
Физикальный осмотр, общий анализ крови, анализ мочи на скрытую кровь	+	+	+	+	
Тест на беременность		+			
Измерение роста, массы тела	+				
Измерение АД и ЧСС	+	+	+	+	
Анализ крови на агрегацию тромбоцитов		+	+	+	
ЭКГ	+				
Выдача исследуемых препаратов		+	+		
Оценка комплаенса			+	+	
Возврат исследуемых препаратов			+	+	
Учет нежелательных явлений		+	+	+	+

Примечание. АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

та цельной крови при 100 g в течение 10 мин. После отбора из первичной пробирки PRP образец цельной крови пациента вновь центрифугировался при 2400 g в течение 20 мин, в результате чего получалась PPP.

Плазма переносилась в одноразовые кюветы агрегометра, в кювету с PRP добавлялась одноразовая магнитная мешалка (во время исследования вращается в магнитном поле с частотой 1200 об./мин). Перед исследованием образцы плазмы нагревали до температуры 37 °С. Объем исследуемой плазмы составлял 500 мкл. Исследование проводили в течение 6 мин. Получаемые в режиме реального времени кривые изменения светопропускания после добавления АДФ к PRP выражались в процентах от исходного светопропускания PRP, учитывалась форма получаемых кривых — первая (обратимая) и вторая (необратимая) волны агрегации. После добавления АДФ к PRP

и взаимодействия с АДФ-рецептором тромбоцитарной мембраны происходит активация частиц и опосредованное увеличение экспрессии рецепторов GPIIb/IIIa на мембране тромбоцитов, что в свою очередь приводит к усилению их взаимодействия между собой и развитию агрегации в кювете агрегометра. Таким образом, стимулирующее действие АДФ на тромбоциты и блокирующее действие на них препаратов клопидогрела реализуется через один тип тромбоцитарных рецепторов (АДФ-рецепторы), поэтому степень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, напрямую зависит от выраженности эффекта принимаемого пациентом клопидогрела.

Ввод и редактирование данных и их статистический анализ осуществляли в системе SAS. Проводилось описание распределений переменных с помощью вычисления средних, стандартных отклонений и стан-

дартных ошибок средних для непрерывных характеристик, а также частот и их ошибок для бинарных (двоичных) переменных. Для демонстрации успеха рандомизации применяли стандартные критерии сравнения: критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Для демонстрации эффектов воздействия в ходе клинического испытания использовали модели дисперсионного анализа (ДА) с повторными измерениями с учетом статуса рандомизации, действующего препарата и индивидуума (случайные эффекты). Также применяли критерий Фишера и парный t-тест.

Результаты

Данные рандомизации отражены в табл. 2, из которой следует, что группы пациентов не различались по возрасту, гемодинамическим параметрам, индексу массы тела (ИМТ) и исходной агрегационной активности тромбоцитов. Контроль показателей гемодинамики в ходе исследования не выявил значимого колебания ЧСС и АД на протяжении всего периода наблюдения. Не менялась также сопутствующая терапия пациентов.

Основной изучаемый параметр — агрегационная активность тромбоцитов — выражено снижалась после 2 нед лечения каждым из препаратов. Показатель прироста светопропускания после нагрузки крови пациентов АДФ для 1-й группы составил $22,5 \pm 3,8\%$ (исходно $52,8 \pm 4,8\%$; $p < 0,001$), а для 2-й группы — $20,6 \pm 3,0\%$ (исходно $47,4 \pm 4,9\%$; $p < 0,001$). Данные представлены на рис. 1. При этом как исходные, так

Таблица 2. Результаты рандомизации

Показатель	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 25)
Возраст, лет	$68,2 \pm 1,23$	$65,8 \pm 1,25$
Соотношение мужчины / женщины	9 / 17	10 / 15
ИБС (стенокардия II–III ФК), n	25	26
ЧСС, уд/мин	$66,3 \pm 1,61$	$68,5 \pm 1,64$
САД, мм рт. ст.	$133,7 \pm 2,5$	$135,4 \pm 2,6$
ДАД, мм рт. ст.	$79,9 \pm 1,9$	$83,4 \pm 1,9$
ИМТ, кг/м ²	$28,3 \pm 0,7$	$29,3 \pm 0,7$
Агрегация тромбоцитов (прирост светопропускания после добавления 5 мкг/мл АДФ, %)	$52,8 \pm 4,8$	$47,4 \pm 4,9$

Примечание. По всем показателям $p > 0,05$.

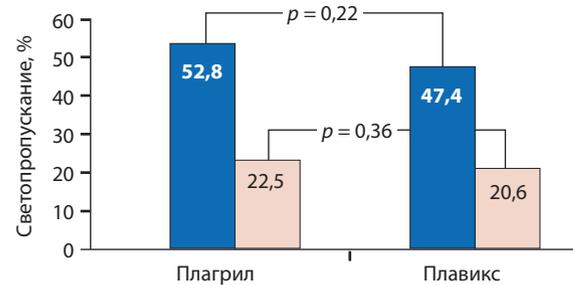


Рис. 1. Влияние клопидогрела производства Dr.Reddy's и оригинального клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкМ АДФ у больных ($n = 50$; $p < 0,001$ для каждого препарата) в сравнении с исходным значением

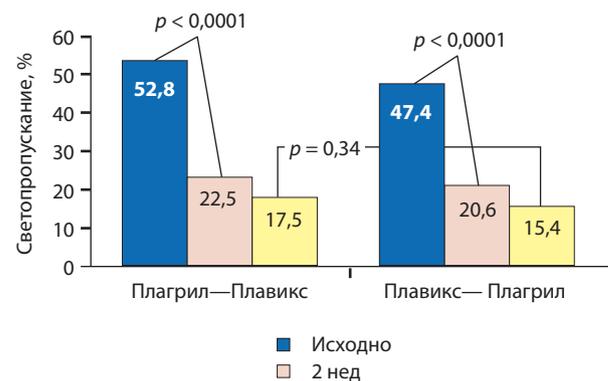


Рис. 2. Влияние оригинального и воспроизведенного компаниями Dr.Reddy's клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкМ АДФ, при последовательном назначении препаратов в 2 группах больных ИБС

и определяемые в конце второй недели показатели агрегации в группах достоверно не различались ($p = 0,22$ и $0,36$ соответственно).

На протяжении последующих 2 нед с переводом каждой группы больных на прием альтернативного препарата агрегация тромбоцитов практически оставалась неизменной, ее небольшое снижение в каждой из групп было недостоверным, и при завершении второго лечебного периода показатели АДФ-индуцированной агрегации (прироста светопропускания) в 1-й и 2-й группах определялись как $17,5 \pm 3,3$ и $15,4 \pm 3,3\%$ соответственно при $p = 0,34$ между группами (рис. 2). В 1-й группе у 2 пациентов снижения агрегации тромбоцитов после приема обоих препаратов не зарегистрировано. Также наблюдалось отсутствие снижения уровня агрегации через первые 2 нед лечения клопидогрелом (1 пациент в 1-й и 2 — во 2-й группе), при этом отмечался адекватный ответ в последующие 2 нед.

В ходе исследования у 2 больных (по 1 из каждой группы) было выявлено нежелательное явление — печеночная колика. Пациент 1-й группы прекратил прием препарата в связи с развитием данного нежелательного явления. Больной 2-й группы прием препарата не прерывал. В обоих случаях нежелательное

явление было связано с заболеваниями, имеющимися у пациентов в анамнезе. При проведении телефонных опросов через неделю после завершения исследования других нежелательных явлений не установлено.

Обсуждение

Клопидогрел остается основным препаратом, дополняющим или заменяющим традиционную антиагрегантную терапию АСК у пациентов группы высокого сердечно-сосудистого риска [4, 18], несмотря на появление в последнее время новых лекарственных средств, блокирующих P2Y12-рецепторы (prasugrel, тикагрелор). В нашей работе сравнительное изучение двух препаратов клопидогрела проводилось на модели стабильно протекающей ИБС. Это позволило минимизировать изменения в сопутствующей терапии на протяжении достаточно короткого периода исследования. Последний определялся относительно короткой продолжительностью жизни тромбоцитов (7–10 дней), и, таким образом, достигнутый за 2 нед регулярного приема лекарственного препарата антиагрегантный эффект оказывался достаточным для оценки.

Рост требований к качеству препаратов-дженериков вызван неуклонным расширением практики их назначения [19]. В настоящее время для регистрации воспроизведенного препарата и включения его в арсенал лекарств, разрешенных к применению, требуется подтверждение его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному лекарственному средству. При этом считается, что оригиналу будут идентичны и терапевтические свойства дженерика. В то же время большинство исследователей в России и за рубежом придерживаются мнения, что сравнительные клинические испытания инновационных и воспроизведенных препаратов служат существенным дополнением двух первых параметров и позволяют более

Таблица 3. Средняя цена дженериков клопидогрела в аптеках Ярославля на 11.11.2011 г.

Препарат-дженерик	Фирма-производитель	Цена, руб.
Зилт	KRKA	933
Клопидогрел	Канонфарма	697
Листаб	Сотекс	772
Лопирел	Актавис	703
Плагрил (№ 30)	Д-р Редди'с Лабораторис Лтд	281
Эгитромб	Эгис	929
Плавикс	Санофи-Авентис	3059

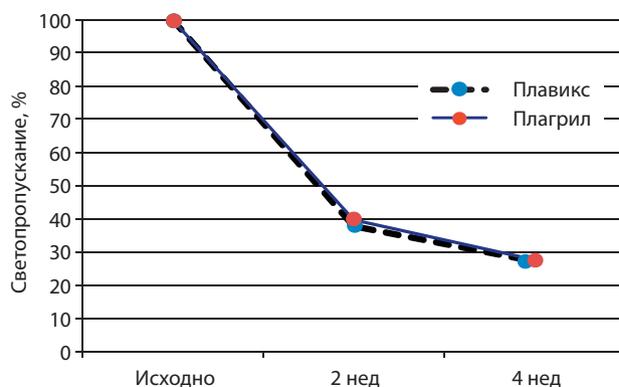


Рис. 3. Влияние оригинального клопидогрела и клопидогрела производства компании Dr. Reddy's на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкМ АДФ, при последовательном назначении препаратов в 2 группах больных ИБС

объективно судить о возможности замены оригинала его дженерической копией [20–23]. Такие исследования не носят характер длительных проспективных с определением твердых конечных точек, поскольку их задача — установить соответствие сравниваемых лекарственных средств по легко определяемым суррогатным конечным точкам, которые демонстрировали бы равный терапевтический эффект оригинального и дженерического препаратов в небольших выборках. Тем не менее сравнительные исследования должны проводиться по всем правилам качественной клинической практики (GCP). Проследить эффективность и безопасность сравниваемых лекарств в двух или нескольких группах больных в один и тот же период времени, а также сравнить фармакодинамику двух препаратов последовательно в каждой из групп пациентов возможно в рандомизированном перекрестном сравнении, в идеале — слепом.

В нашей работе, проведенной по такому дизайну, изучена антиагрегантная сопоставимость оригинального клопидогрела и его дженерика (Плагрил). Результаты, полученные нами, демонстрируют идентичность антиагрегантного эффекта этих препаратов. Принятая за 100% исходная агрегация тромбоцитов (прирост светопропускания) в каждой из групп идентично снижалась вне зависимости от последовательности приема двух форм клопидогрела (рис. 3). Поскольку действие оригинального клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов лежит в основе многократно подтвержденного позитивного влияния препарата на исходы кардиоваскулярных заболеваний, с учетом полученных нами данных можно полагать, что препарат-дженерик оказывает такое же влияние.

Отмеченные нами единичные случаи неэффективности изучаемых препаратов, по-видимому, объясняются генотипическими особенностями некоторых больных, что согласуется с последними данными литературы о зависимости антиагрегантного действия клопидогрела от генома конкретного больного [24, 25].

Заключение

Препарат Плагрил является качественным дженериком оригинального клопидогрела с подтвержденной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической его эквивалентностью, что позволяет широко использо-

вать его по показаниям, обозначенным для оригинального клопидогрела. Ценовая доступность этого препарата (табл. 3) позволяет надеяться на значительное повышение комплаентности лечения большинства больных группы высокого риска развития кардиоваскулярных катастроф.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy –I: 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.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71–86.
3. 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.
4. ВНОК. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(6 Прил 2):1–64.
5. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329–39.
6. Fox K.A., Mehta S.R., Peters R., et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110(10):1202–8.
7. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411–20.
8. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Guideline Revision. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):1–15.
9. Kolh P., Wijns W. Joint ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;12(4):264–7.
10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. и др. Тиенопиридины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Часть III. Терапевтическое применение клопидогрела в качестве монотерапии (без ацетилсалициловой кислоты). *Кардиология* 2009;49(12):63–7.
11. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности, приверженности. *Клиницист* 2011;(2):72–80.
12. GPhA: Generic drugs have saved \$931B over 10 years. Available from: <http://www.fiercepharma.com/story/gpha-generic-drugs-have-saved-931b-over-10-years/2011-09-22>
13. Holmes D.R. Jr., Becker J.A., Granger C.B., et al. ACCF/AHA 2011 health policy statement on therapeutic interchange and substitution: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1287–307.
14. Правила оценки эквивалентности дженериков. В кн.: ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. Рекомендации по рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2009; с. 28–9.
15. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2005;1(1):13–8.
16. Price M.J., Angiolillo D.J., Teirstein P.S., et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention. A time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011;124:1132–7.
17. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008.
18. Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Применение клопидогрела у больных ишемической болезнью сердца в свете современных представлений о функциональной активности тромбоцита. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов* 2010;5(4):22–30.
19. Гайсёнок О.В. О роли современной антитромбоцитарной терапии в профилактике тромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов. *Рациональная терапия в кардиологии* 2011;7(1):89–93.
20. Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300(21):2514–26.
21. Дронова Е.П., Лопатин Ю.М. Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после эндоваскулярных вмешательств. *Качественная клиническая практика* 2010;(1):1–8.
22. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилович Н.А., Ефимова Е.В. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов* 2009;(4):4–9.
23. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю. Российские клинические исследования в кардиологии. Вчера, сегодня, завтра. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6(4):434–7.
24. Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;8(1):51–5.
25. Мешков А.Н. Фармакогенетика клопидогрела. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6(4):569–72.