

УДК 615.273.2.036.8:616.132.2-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ340920>

Сравнение эффективности оригинального и воспроизведенного клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме

А. В. Андреева✉, Е. В. Филиппов

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Вопрос оценки влияния генерических антитромбоцитарных препаратов на исходы острого коронарного синдрома (ОКС) остается до сих пор не решенным, особенно на фоне современной терапии заболевания.

Цель. Оценить терапевтическую эквивалентность оригинального и воспроизведенного препарата клопидогрела у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСнST) при наблюдении в течение трех лет.

Материалы и методы. В пилотное одноцентровое открытое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование с 2016 по 2018 гг. были включены пациенты с ОКСнST ($n = 94$; средний возраст $59,98 \pm 7,42$ лет; 68,3% мужчин). Критерии включения: подписанное информированное согласие, возраст от 25 до 70 лет; подтвержденный ОКСнST с выполненными коронароангиографией и эндопротезированием коронарных артерий; прием клопидогрела (оригинального или воспроизведенного препаратов). Во время госпитализации по поводу ОКСнST все пациенты получали оригинальный клопидогрел в дозе 75 мг/сут., после выписки пациенты были распределены на две группы: группу оригинального клопидогрела (Плавикс®; $n = 63$) и группу воспроизведенного клопидогрела (Зилт®, Клопидогрел®; $n = 31$). В течение 1 года пациенты принимали клопидогрел совместно с ацетилсалициловой кислотой, затем продолжили прием ацетилсалициловой кислоты в виде монотерапии. Медиана наблюдения составила $35,5 \pm 3,4$ мес., отклик исследования — 100%.

Результаты. Частота развития летальных исходов от всех причин (общая смертность) и частота повторных инфарктов миокарда между сравниваемыми группами статистически значимо не различалась. В то же время у пациентов, принимавших воспроизведенный клопидогрел, частота повторного ОКС была ниже, чем у пациентов принимавших оригинальный клопидогрел (6,45% против 26,98%, $p < 0,05$). Оригинальный клопидогрел и воспроизведенные препараты хорошо переносились: в обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая кровотечения и нежелательных явлений, связанных с приемом антиагреганта.

Заключение. Воспроизведенные препараты клопидогрела у пациентов с ОКСнST по эффективности и безопасности не уступают оригинальному препарату.

Ключевые слова: клопидогрел; острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКС; ОКСнST; оригинальный препарат; воспроизведенный препарат

Для цитирования:

Андреева А.В., Филиппов Е.В. Сравнение эффективности оригинального и воспроизведенного клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2024. Т. 32, № 4. С. 549–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ340920>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ340920>

Comparison of Effectiveness of Branded and Generic Clopidogrel in Patients with ST-Elevation Acute Coronary Syndrome on Electrocardiogram

Anna V. Andreyeva✉, Evgeniy V. Filippov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Assessment of the effect of generic antiplatelet drugs on the outcomes of the acute coronary syndrome (ACS) still remains an unresolved issue, especially in terms of modern therapy of the disease.

AIM: To assess therapeutic equivalence of the original and generic clopidogrel drug in patients with ST-elevation ACS (STE-ACS) during a three-year follow-up period.

MATERIALS AND METHODS: The pilot single-center open-label retrospective-prospective observational study between 2016 and 2018 included patients with STE-ACS ($n = 94$; mean age 59.98 ± 7.42 years; 68.3% of men). Inclusion criteria: signed informed consent, age from 25 to 70 years; confirmed STE-ACS with performed coronary angiography and coronary angioplasty; intake of clopidogrel (branded or generic). During hospitalization for STE-ACS, all patients received branded clopidogrel at a dose of 75 mg/day, after discharge, the patients were divided into two groups: the branded clopidogrel group (Plavix®; $n = 63$) and the generic clopidogrel group (Zilt®, Clopidogrel®; $n = 31$). For 1 year, patients took clopidogrel together with acetylsalicylic acid, then continued intake of acetylsalicylic acid as monotherapy. The median follow-up was 35.5 ± 3.4 months, the study response was 100%.

RESULTS: There were no statistically significant differences between the compared groups in all-cause mortality rate (overall mortality) and incidence of recurrent infarctions. At the same time, the frequency of recurrent ACS was lower in patients taking generic clopidogrel than in those taking branded clopidogrel (6.45% versus 26.98%, $p < 0.05$). The branded clopidogrel and generic drugs were well tolerated: no cases of bleeding or adverse events associated with intake of the antiplatelet drug, were recorded.

CONCLUSION: Generic clopidogrel preparations are not inferior to the branded drug in terms of efficacy and safety in patients with STE-ACS.

Keywords: *clopidogrel; ST segment elevation acute coronary syndrome; ACS; STE-ACS; branded drug; generic drug*

For citation:

Andreyeva AV, Filippov EV. Comparison of Effectiveness of Branded and Generic Clopidogrel in Patients with ST-Elevation Acute Coronary Syndrome on Electrocardiogram. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(4):549–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ340920>

Received: 23.04.2023

Accepted: 10.11.2023

Published: 31.12.2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСК — ацетилсалициловая кислота

ДИ — доверительный интервал

ИМ — инфаркт миокарда

ОКС — острый коронарный синдром

ОКСнСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме

ОР — отношение рисков

ВВЕДЕНИЕ

Клопидогрел — ингибитор рецепторов аденозиндифосфата тромбоцитов (тип P2Y₁₂) второго поколения; один из основных антиагрегантов, применяющихся для терапии пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСнСТ) [1, 2].

Плавикс® (оригинальный клопидогрел компании «Санофи-авентис груп», Франция) в 2011 г. был одним из самых продаваемых лекарственных препаратов в мире [3]. По данным ряда авторов, в России только половина (55,9%) пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), придерживалась двойной антиагрегантной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в течение рекомендуемых 12 мес. [4–6], при этом *ведущей причиной отказа от приема клопидогрела была его высокая стоимость* [7].

Одним из возможных решений данной проблемы является применение воспроизведенных (син.: генерических) препаратов, которые эквивалентны по составу оригинальному препарату, но значительно ниже по стоимости [8]. Недостатком данного подхода является то, что на данный момент практически отсутствуют исследования, в которых бы оценивалась терапевтическая эквивалентность оригинального и воспроизведенных препаратов клопидогрела у пациентов с ОКСнСТ. Имеются лишь единичные работы, в которых сравнивалось влияние препаратов клопидогрела различных производителей на агрегацию тромбоцитов [9, 10], а также исследовалась эффективность препаратов у пациентов с ОКС *без подъема ST* [11, 12].

Цель — оценить терапевтическую эквивалентность и неблагоприятные исходы на фоне использования оригинального и воспроизведенных препаратов клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при наблюдении в течение трех лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотное одноцентровое открытое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование, выполненное на базе кардиологического отделения

для больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) с палатой интенсивной терапии Областного клинического кардиологического диспансера (ОККД) г. Рязани, были включены пациенты с ОКСнСТ, которые проходили стационарное лечение с 2016 по 2018 гг. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ОККД (Протокол № 12 от 18.12.2019).

Критерии включения: подписанное информированное согласие; возраст от 25 до 70 лет; подтвержденный ОКСнСТ с выполненными коронароангиографией и эндопротезированием коронарных артерий; прием клопидогрела (оригинального или воспроизведенного препаратов).

Критерии исключения: артериальная гипертензия с систолическим артериальным давлением ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическим артериальным давлением ≥ 110 мм рт. ст.), не контролируемая приемом антигипертензивных препаратов; тромболитическая терапия; ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; выраженные нарушения функций почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин./1,73 м²) и печени (тяжелая печеночная недостаточность — 10–15 баллов по шкале Чайлд–Пью); геморрагический синдром; прием более чем 10 единиц алкоголя в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании; участие в любых клинических испытаниях лекарственных препаратов за последние 30 дней; известная неэффективность/непереносимость клопидогрела.

Пациенты проходили стандартное обследование, включающее: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиографию, коагулограмму, расчет скорости клубочковой фильтрации, ультразвуковое исследование сердца, коронароангиографию.

Все пациенты получали сопоставимую между собой терапию ОКСнСТ согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации 2016 г. и клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2017 г., которая включала АСК, клопидогрел, ингибиторы ангио-

тензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, гепарин/эноксапарин, нитроглицерин, статины, амиодарон (при пароксизме фибрилляции предсердий).

Во время госпитализации по поводу ОКСпST все пациенты получали оригинальный клопидогрел в дозе 75 мг/сут. После выписки пациенты были распределены на две группы:

- **группа оригинального клопидогрела** (Плавикс®; n = 63);

- **группа воспроизведенных препаратов клопидогрела** (Зилт®, Клопидогрел®; n = 31).

Пациенты обеих групп принимали клопидогрел в дозе 75 мг/сут. совместно с АСК в течение 1 года, после чего продолжили принимать АСК в виде монотерапии. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1, поражение коронарных артерий по данным коронароангиографии — в таблице 2, проводимое лечение — в таблице 3.

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов групп сравнения

Параметры	Оригинальный клопидогрел	Воспроизведенный клопидогрел	p
n	63	31	—
Возраст, M ± SD, лет	59,98 ± 7,42	57,55 ± 9,5	0,176
Мужчины, n (%)	43 (68,3%)	26 (83,9%)	0,139
Клиническая характеристика			
Индекс массы тела, M ± SD, кг/м ²	29,05 ± 4,92	26,7 ± 3,92	0,022
Систолическое артериальное давление, M ± SD, мм рт. ст.	136,1 ± 23,17	134,63 ± 19,24	0,768
Диастолическое артериальное давление, M ± SD, мм рт. ст.	83,18 ± 12,77	82,57 ± 11,25	0,824
Частота сердечных сокращений, M ± SD, уд./мин.	77,26 ± 14,36	76,6 ± 12,1	0,828
Фракция выброса левого желудочка, M ± SD, %	53,0 ± 7,97	51,58 ± 8,68	0,437
Передняя локализация инфаркта миокарда, n (%)	35 (55,6)	22 (71,0)	0,182
Нижняя локализация инфаркта миокарда, n (%)	26 (41,3)	9 (29,0)	0,268
Коморбидность			
Гипертоническая болезнь, n (%)	51 (81,0)	26 (83,9)	0,99
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	11 (17,5)	8 (25,8)	0,415
Мочекаменная болезнь и/или хронический пиелонефрит, n (%)	13 (20,6)	10 (32,3)	0,307
Ожирение, n (%)	9 (14,3)	3 (9,7)	0,745
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (19,0)	4 (12,9)	0,567
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	6 (9,5)	4 (12,9)	0,725
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	4 (6,4)	1 (3,2)	0,999
Персистирующая фибрилляция предсердий, n (%)	2 (3,2)	1 (3,2)	0,999

Таблица 2. Поражение коронарных артерий по данным коронароангиографии у пациентов групп сравнения на момент включения в исследование

Параметры	Оригинальный клопидогрел	Воспроизведенный клопидогрел	p
n	63	31	—
Передняя межжелудочковая, n (%)	35 (55,6)	16 (51,6)	0,826
Правая, n (%)	38 (60,3)	16 (51,6)	0,507
Огибающая, n (%)	26 (41,3)	7 (22,6)	0,107
Другие, n (%)	24 (38,1)	8 (25,8)	0,258
Характер поражения коронарного русла по количеству вовлеченных артерий			
Многососудистое, n (%)	41 (65,1)	15 (48,4)	0,179
Однососудистое, n (%)	22 (34,9)	16 (51,6)	0,179
Результаты чрескожного коронарного вмешательства			
Среднее количество стентов на одного человека, M ± SD	1,16 ± 0,41	1,13 ± 0,35	0,37

Таблица 3. Фармакотерапия пациентов групп сравнения в течение исследования (n (%))

Параметры	Оригинальный клопидогрел	Воспроизведенный клопидогрел	p
n	63	31	—
Ингибиторы протонной помпы	32 (50,8)	17 (54,8)	0,827
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	52 (82,5)	27 (87,1)	0,766
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	5 (7,9)	1 (3,2)	0,66
Бета-адреноблокаторы	57 (90,5)	28 (90,3)	0,99
Диуретики	15 (23,8)	6 (19,4)	0,79
Нитраты длительного действия	36 (57,1)	12 (38,7)	0,125
Статины	56 (88,9)	28 (90,3)	0,99
Ацетилсалициловая кислота	51 (81,0)	26 (83,9)	0,99
Спиринолактон	43 (68,3%)	15 (48,4)	0,074
Комплаентность > 80%, n (%)	63 (100)	31 (100)	1,0

По основным клиническим параметрам, сопутствующим заболеваниям, характеру поражения коронарных артерий и принимаемым лекарственным препаратам сформированные группы были сопоставимы. Исключение составил индекс массы тела, который у пациентов, получавших Плавикс®, оказался выше, чем у пациентов, которым назначался воспроизведенный клопидогрел (на 8,8%, $p = 0,022$; табл. 1).

Конечные точки (в рамках данного анализа): смертность от всех причин, ИМ, повторный ОКС.

Приверженность пациентов к приему анти тромботических препаратов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-блокаторов, статинов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов оценивали с помощью теста Мориски–Грина (версией, актуальной на момент проведения исследования) [13]. COMPLAINT ниже 80% считалась неудовлетворительной.

Средняя продолжительность наблюдения в исследовании соответствовала $35,5 \pm 3,4$ месяцам. Отклик исследования составил 100%.

Полученные данные обрабатывались в программе Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США) и Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Характер распределения признаков оценивался по критерию Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в таблице в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$, так как распределение данных было нормальным), качественные параметры представлены в виде частот (в процентах). Статистическую значимость различий между количественными параметрами оценивали с помощью t -критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Статистическую значимость различий между качественными параметрами анализировали с помощью точного критерия Фишера. Была рассчитана эффективность воспроизведенного и оригинального клопидогрела по конечным точкам (исходя из гипотезы о терапевтической

равнозначности препаратов): не хуже — $p < 0,05$, превосходит оригинальный клопидогрел — $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенных препаратов были получены следующие результаты (рис. 1). Частота развития летальных исходов от всех причин (общая смертность) и частота повторных ИМ между сравниваемыми группами статистически значимо не различалась. В то же время у пациентов, которым назначался воспроизведенный клопидогрел, частота ОКС была ниже, чем у пациентов, которым назначался оригинальный клопидогрел (6,45% против 26,98%, $p = 0,027$).

В группе приема генерического клопидогрела не было зарегистрировано ни одного случая рестеноза коронарных артерий, острого нарушения мозгового кровообращения, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, кровотечений или других серьезных нежелательных реакций, в то время как в группе оригинального препарата их частота составила 4,76%, 3,17%, 15,87%, 0% и 0% соответственно ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Подтверждение равной клинической эффективности генерических препаратов является важным этапом в их пострегистрационной разработке [14]. В представленной работе сравнивалась терапевтическая эффективность оригинального и воспроизведенных препаратов клопидогрела у пациентов с ОКСnST при наблюдении в течение трех лет.

Было установлено, что частота развития летальных исходов от всех причин (общая смертность) и частота повторных ИМ между группами сравнения

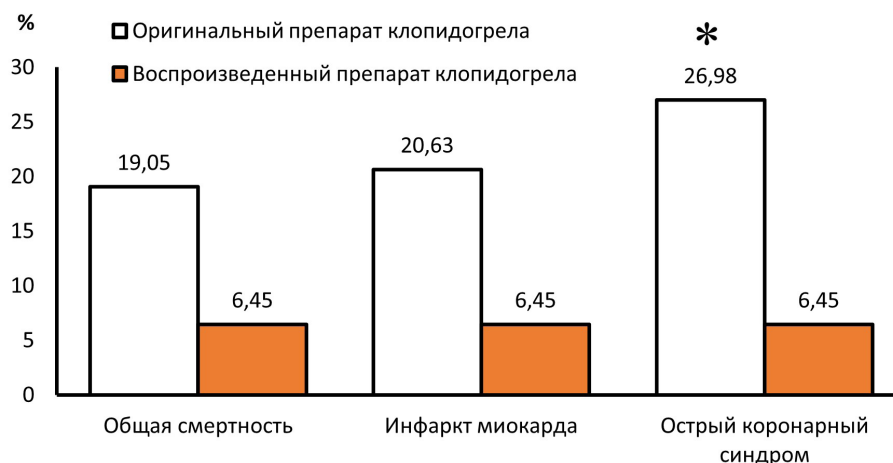


Рис. 1. Частота развития клинических исходов у пациентов групп сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$.

статистически значимо не различалась; также не было получено различий между частотой рестеноза коронарных артерий, острого нарушения мозгового кровообращения и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Оригинальный и воспроизведенные препараты клопидогрела хорошо переносились: не было зарегистрировано ни одного случая кровотечения и нежелательных явлений, связанных с приемом антиагреганта. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости оригинального и изучаемых генерических препаратов клопидогрела.

При этом данные результаты сопоставимы с результатами, полученными при оценке эквивалентности препаратов клопидогрела при другой патологии. Так, например, в популяционном обсервационном исследовании у пациентов с ОКС было показано, что через 1 год терапии у 17,6% пациентов на фоне приема оригинального клопидогрела и у 17,9% пациентов, которым назначали генерики клопидогрела, развивался летальный исход и ОКС (группы между собой статистически значимо не различались, $p > 0,05$) [15].

В проспективном одноцентровом открытом исследовании у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST было показано, что общая смертность, ИМ, реваскуляризация, тромбоз стента, тромболизис при ИМ и кровотечения не были зарегистрированы у пациентов во время пребывания в стационаре или в течение 1 мес. наблюдения при приеме оригинального или воспроизведенного клопидогрела [11].

В мета-анализ D. Caldeira, et al. (2012) вошло три исследования, включавших 760 пациентов: 2 рандомизированных контролируемых исследования и 1 когортное исследование. Отношение рисков (ОР) для основных сердечно-сосудистых событий составило 1,01 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,52) [16].

В то же время в настоящем исследовании было установлено, что у пациентов, которым был назначен воспроизведенный клопидогрел, частота ОКС была статистически значимо ниже, чем у пациентов, которым назначался оригинальный клопидогрел. Комплаентность у пациентов в исследовании была сопоставима, поэтому полученные результаты, скорее всего, не связаны с приверженностью к лечению.

Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований. Анализ частоты неблагоприятных (нежелательных) реакций после приема оригинального клопидогрела и его генериков, по данным Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, показал снижение смертности пациентов на фоне приема генериков (ОР 0,38; 95% ДИ 0,32–0,43; $p < 0,0001$ за все время наблюдения и ОР 0,40; 95% ДИ 0,37–0,45; $p < 0,004$ за 2010–2017 гг.). Напротив, сердечные (ОР 1,12; 95% ДИ 1,0–1,25; $p < 0,06$), геморрагические (ОР 1,45; 95% ДИ 1,33–1,57; $p < 0,0001$) и кожные (ОР 1,20; 95% ДИ 1,00–1,44; $p < 0,05$) нежелательные явления чаще развивались на фоне назначения генериков. Авторы связывали большую смертность на фоне приема оригинального клопидогрела с тем, что производители генериков неохотно сообщали о летальных случаях [17].

В ретроспективном исследовании было установлено, что применение генерика бисульфата клопидогрела ($n = 254$) по сравнению с приемом оригинального клопидогрела ($n = 185$) ассоциировалось со снижением антитромбоцитарной резистентности (с 44% до 31%, $p < 0,01$) и снижением среднего сопротивления резистентности (с $5,06 \pm 4,55$ до $3,32 \pm 4,03$, $p < 0,01$). Статистически значимых различий в отношении распространенности вторичных событий между исследуемыми препаратами не обнаружено [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования было показано, что изучаемые воспроизведенные препараты клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме по эффективности и безопасности не уступают оригинальному препарату. Для подтверждения полученных результатов необходимо выполнение более крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, которые могли бы подтвердить результаты данной работы, что важно для общественного здравоохранения.

Ограничения исследования: все ограничения плотного исследования и небольшого объема выборки были характерны и для данного исследования (применение оригинального клопидогрела всеми пациентами во время госпитального периода исследования, небольшой объем выборки, краткий период наблюдения, отсутствие более тщательного контроля приверженности к лечению в течение всего срока наблюдения).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Российский кардиологический журнал. 2018. № 5. С. 103–158. doi: [10.15829/1560-4071-2018-5-103-158](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158)
2. Gimbel M., Qaderdan K., Willemsen L., et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10233. P. 1374–1381. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30325-1)
3. Doll J., Zeitler E., Becker R. Generic clopidogrel: time to substitute? // JAMA. 2013. Vol. 310, No. 2. P. 145–146. doi: [10.1001/jama.2013.7155](https://doi.org/10.1001/jama.2013.7155)
4. Коршикова А.А., Переверзева К.Г., Якушин С.С. Динамика назначения антитромботической терапии пациентам с фибрилляцией предсердий, госпитализированным по поводу инфаркта миокарда в 2016–2021 гг. // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023. Т. 31, № 3. С. 405–414. doi: [10.17816/PAVLOVJ109417](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ109417)
5. Колосова В.В., Мосейчук К.А., Паршикова Е.Н., и др. Дефекты оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, не подвергшимся реперфузионной терапии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, № 4. С. 531–540. doi: [10.23888/HMJ202084531-540](https://doi.org/10.23888/HMJ202084531-540)
6. Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В. Смертность от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от типа реперфузионной терапии (данные Рязанской области, 2018–2020 гг.) // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2020. Т. 28, № 4. С. 479–487. doi: [10.23888/PAVLOVJ2020284479-487](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284479-487)
7. Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск) // Клиницист. 2017. Т. 11, № 1. С. 36–44. doi: [10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44)
8. Шулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состо-

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Андреева А. В. — сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста; Филиппов Е. В. — дизайн и концепция исследования, редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. The authors declare that there is no funding for the study.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: A. V. Andreyeva — collection of material, statistical processing of data, writing the text; E. V. Filippov — design and concept of study, editing. The authors confirm the correspondence of their authorship to the ICMJE International Criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ание проблемы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. № 2. С. 30–35.

9. Скотников А.С., Сизова Ж.М., Багликов А.Н., и др. Сравнение влияния на агрегацию тромбоцитов оригинального препарата (Плавикс) и его дженерика (Клопидогрел): результаты наблюдательного исследования // Российский кардиологический журнал. 2018. № 4. С. 75–81. doi: [10.15829/1560-4071-2018-4-75-81](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-75-81)

10. Якусевич В.В., Петрович А.С., Симонов В.А., и др. Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб) результаты сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011. Т. 7, № 1. С. 19–25. doi: [10.20996/1819-6446-2011-7-1-19-25](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-1-19-25)

11. Seo K.-W., Tahk S.-J., Yang H.-M., 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. Vol. 36, No. 11. P. 1588–1594. doi: [10.1016/j.clinthera.2014.07.018](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.018)

12. Низов А.А., Гиривенко А.И., Лапкин М.М., и др. Характеристика вариабельности сердечного ритма у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сопоставлении с клинико-биохимическими показателями // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2021. Т. 29, № 3. С. 369–378. doi: [10.17816/PAVLOVJ35173](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ35173)

13. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски–Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016. Т. 12, № 1. С. 63–65. doi: [10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65)

14. Васильев А.Н., Бунятян Н.Д., Гавришина Е.В., и др. Терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных препаратов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 9. С. 32–38.

15. Ko D.T., Krumholz H.M., Tu J.V., et al. Clinical Outcomes of Plavix and Generic Clopidogrel for Patients Hospitalized With an

Acute Coronary Syndrome // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2018. Vol. 11, No. 3. P. e004194. doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004194](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004194)

16. Caldeira D., Fernandes R.M., Costa J., et al. Branded Versus Generic Clopidogrel in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013. Vol. 61, No. 4. P. 277–282. doi: [10.1097/fjc.0b013e31827e5c60](https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e31827e5c60)

17. Serebruany V.L., Hall T.S., Atar D., et al. Mortality and adverse

events with brand and generic clopidogrel in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2019. Vol. 5, No. 4. P. 210–215. doi: [10.1093/ehjcvp/pyy035](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pyy035)

18. Westphal E.S., Aladeen T., Vanini D., et al. Generic Clopidogrel: Has Substitution for Brand Name Plavix® Been Effective? // *J. Pharm. Pract.* 2022. Vol. 35, No. 4. P. 536–540. doi: [10.1177/0897190021997006](https://doi.org/10.1177/0897190021997006)

REFERENCES

1. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russ J Cardiol.* 2018;(5):103–58. (In Russ). doi: [10.15829/1560-4071-2018-5-103-158](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158)

2. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;395(10233):1374–81. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30325-1)

3. Doll J, Zeitler E, Becker R. Generic clopidogrel: time to substitute? *JAMA.* 2013;310(2):145–6. doi: [10.1001/jama.2013.7155](https://doi.org/10.1001/jama.2013.7155)

4. Korshikova AA, Pereverzeva KG, Yakushin SS. Dynamics of Prescribing Antithrombotic Therapy to Patients with Atrial Fibrillation Hospitalized for Myocardial Infarction in 2016–2021. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2023;31(3):405–14. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ109417](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ109417)

5. Kolosova VV, Moseichuk KA, Parshikova EN, et al. Defects of providing medical care to patients with ST segment elevation acute coronary syndrome who did not receive reperfusion therapy. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium).* 2020;8(4):531–40. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ202084531-540](https://doi.org/10.23888/HMJ202084531-540)

6. Parshikova EN, Filippov EV. Variations in all-cause mortality in patients with myocardial infarction with elevation of the st segment according to the type of reperfusion therapy received (data of Ryazan region, 2018–2020). *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(4):479–87. (In Russ). doi: [10.23888/PAVLOVJ2020284479-487](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284479-487)

7. Davidovich IM, Malay LN, Kutishenko NP. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk register data. *The Clinician.* 2017;11(1):36–44. (In Russ). doi: [10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44)

8. Shulkin AV, Popova NM, Chernykh IV. The original and generic drugs: current state of the problem. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium).* 2016;(2):30–5. (In Russ).

9. Skotnikov AS, Sizova ZM, Baglikov AN, et al. Comparison of the original (PLAVIX) and generic (CLAPITax) clopidogrel on platelet aggregation: observational study. *Russ J Cardiol.* 2018;(4):75–81. (In

Russ). doi: [10.15829/1560-4071-2018-4-75-81](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-75-81)

10. Yakusevich VV, Petrochenko AS, Simonov VA, et al. Therapeutic equivalence of original clopidogrel (plavix) and its generic (egitromb). Results of comparative randomized cross-over blind study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(1):19–25. (In Russ). doi: [10.20996/1819-6446-2011-7-1-19-25](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-1-19-25)

11. Seo K-W, Tahk S-J, Yang H-M, 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;36(11):1588–94. doi: [10.1016/j.clinthera.2014.07.018](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.018)

12. Nizov AA, Girivenko AI, Lapkin MM, et al. Characteristics of heart rate variability in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation in comparison with clinical and biochemical parameters. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2021;29(3):369–78. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ35173](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ35173)

13. Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. The Moriscos–Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(1):63–5. (In Russ). doi: [10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65)

14. Vasilev AN, Bunyatyan ND, Gavrishina EV, et al. Therapeutic equivalence and interchangeability of medicinal products. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015;78(9):32–8. (In Russ).

15. Ko DT, Krumholz HM, Tu JV, et al. Clinical Outcomes of Plavix and Generic Clopidogrel for Patients Hospitalized With an Acute Coronary Syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11(3):e004194. doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004194](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004194)

16. Caldeira D, Fernandes RM, Costa J, et al. Branded Versus Generic Clopidogrel in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;61(4):277–82. doi: [10.1097/fjc.0b013e31827e5c60](https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e31827e5c60)

17. Serebruany VL, Hall TS, Atar D, et al. Mortality and adverse events with brand and generic clopidogrel in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(4):210–5. doi: [10.1093/ehjcvp/pyy035](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pyy035)

18. Westphal ES, Aladeen T, Vanini D, et al. Generic Clopidogrel: Has Substitution for Brand Name Plavix® Been Effective? *J Pharm Pract.* 2022;35(4):536–40. doi: [10.1177/0897190021997006](https://doi.org/10.1177/0897190021997006)

ОБ АВТОРАХ

* Андреева Анна Викторовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2941-9679>;

eLibrary SPIN: 6809-4395; e-mail: andreeva_anna76@mail.ru

Филиппов Евгений Владимирович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>;

eLibrary SPIN: 2809-2781; e-mail: dr.philippov@vk.com

AUTHORS' INFO

* Anna V. Andreyeva;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2941-9679>;

eLibrary SPIN: 6809-4395; e-mail: andreeva_anna76@mail.ru

Evgeniy V. Filippov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>;

eLibrary SPIN: 2809-2781; e-mail: dr.philippov@vk.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author