



Сравнительное клинико-лабораторное исследование ривароксабана и его воспроизведённых форм у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Ломакин Н. В.^{1,2}, Ткач И. Ю.^{1,2}, Широков Е. А.²

Течение ишемической болезни сердца и развитие её осложнений связано с прогрессированием атеросклероза и высокой вероятностью атеротромбоза. Анти тромботическая терапия является наиболее эффективной стратегией предупреждения сердечно-сосудистых осложнений при заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями для профилактики инфаркта миокарда и инсульта всем больным со стабильным течением ишемической болезни сердца рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), а для пациентов, имеющих высокий риск ишемических событий без высокого риска кровотечений, открывается возможность присоединения к АСК антикоагулянтного препарата ривароксабана в малых дозах. В статье рассматривается дизайн клинико-лабораторного проспективного одноцентрового сравнительного исследования, целью которого является сравнение эффективности и безопасности двух биоэквивалентных препаратов: оригинального препарата — ривароксабан (Ксарелто, АО "Байер", Германия) и его генерического варианта (Круксабан, ООО "Озон", Россия).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антикоагулянты, атеротромбоз, агрегация тромбоцитов, ривароксабан, круксабан.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации Россия, Москва; ²ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Ломакин Н. В. — д. м. н., зав. кардиологического отделения № 2 (для проведения рентгенохирургических методов лечения) (с палатами реанимации

и интенсивной терапии), Главный кардиолог; зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-8830-7231, Ткач И. Ю.* — врач-кардиолог кардиологического отделения № 2 (для проведения рентгенохирургических методов лечения) (с палатами реанимации и интенсивной терапии); ассистент кафедры кардиологии, ORCID: 0009-0008-2683-902X, Широков Е. А. — д. м. н., профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-7795-1873.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): irishka2712@yandex.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — анти тромботическая терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РФ — Российская Федерация, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, TRAP — Thrombin Receptor Activating Peptide.

Рукопись получена 03.02.2025

Рецензия получена 10.02.2025

Принята к публикации 24.02.2025



Для цитирования: Ломакин Н. В., Ткач И. Ю., Широков Е. А. Сравнительное клинико-лабораторное исследование ривароксабана и его воспроизведённых форм у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6286. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6286. EDN TEWITO

Comparative clinical and laboratory study of rivaroxaban and its generic forms in patients with stable coronary artery disease

Lomakin N. V.^{1,2}, Tkach I. Yu.^{1,2}, Shirokov E. A.²

The course and complications of coronary artery disease (CAD) are associated with atherosclerosis progression and a high probability of atherothrombosis. Anti-thrombotic therapy is the most effective strategy for preventing cardiovascular events in atherosclerotic diseases. In accordance with current clinical guidelines for the prevention of myocardial infarction and stroke, all patients with stable CAD are recommended to take acetylsalicylic acid (ASA). In patients with a high risk of ischemic events without a high risk of bleeding, addition of low dose anticoagulant rivaroxaban to ASA is possible. The article discusses the design of a clinical and laboratory prospective single-center comparative study, the purpose of which is to compare the efficacy and safety of two following bioequivalent agents: the original (Xarelto, AO Bayer, Germany) and generic (Kruoksaban, ООО Ozon LLC, Russia) rivaroxaban.

Keywords: coronary artery disease, anticoagulants, atherothrombosis, platelet aggregation, rivaroxaban, kruoksaban.

Relationships and Activities: none.

¹Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Lomakin N. V. ORCID: 0000-0001-8830-7231, Tkach I. Yu.* ORCID: 0009-0008-2683-902X, Shirokov E. A. ORCID: 0000-0001-7795-1873.

*Corresponding author: irishka2712@yandex.ru

Received: 03.02.2025 **Revision Received:** 10.02.2025 **Accepted:** 24.02.2025

For citation: Lomakin N. V., Tkach I. Yu., Shirokov E. A. Comparative clinical and laboratory study of rivaroxaban and its generic forms in patients with stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6286. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6286. EDN TEWITO

Ключевые моменты

- Всем больным со стабильной ишемической болезнью сердца, имеющим высокий риск ишемических событий без высокого риска кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность присоединения к ацетилсалициловой кислоте второго антитромбоцитарного препарата или антикоагулянтного препарата ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.
- Будет проведено исследование лабораторных эффектов, отражающих состояние системы гемостаза и фармакодинамику оригинального препарата — ривароксабан (Ксарелто, АО "Байер", Германия) в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. и его генерического варианта (Круоксабан, ООО "Озон", Россия).

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из главных причин смертности во всем мире. В России в 2022г зарегистрировано ~7,5 млн пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В 2022г от ИБС умерло 451 тыс. человек (23,8% от общей доли смертности) или 307,4 на 100 тыс. человек населения, в т.ч. в трудоспособном возрасте — 71,5 на 100 тыс. человек населения [1]. Течение ИБС и развитие её осложнений связано с прогрессированием атеросклероза и высокой вероятностью атеротромбоза. По данным экспертов, каждый четвертый случай смерти от разных причин связан с тромбозом или тромбоэмболией [2, 3]. Антитромботическая терапия (АТТ) является наиболее эффективной стратегией предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ИБС. В соответствии с современными клиническими рекомендациями для профилактики ССО всем больным со стабильной ИБС рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), а для пациентов, имеющих высокий риск ишемических событий без высокого риска кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность присоединения к АСК второго антитромбоцитарного препарата или антикоагулянтного препарата ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. [4]. Двойное слепое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), которое включало 27395 пациентов со стабильной ИБС или атеросклерозом периферических артерий, показало высокую эффективность применения малых доз ривароксабана для предупреждения атеротромбоза [5]. Сравнивались эффективность и безопасность комбинации АСК 100 мг 1 раз/сут. и ривароксабана в дозе 2,5 мг

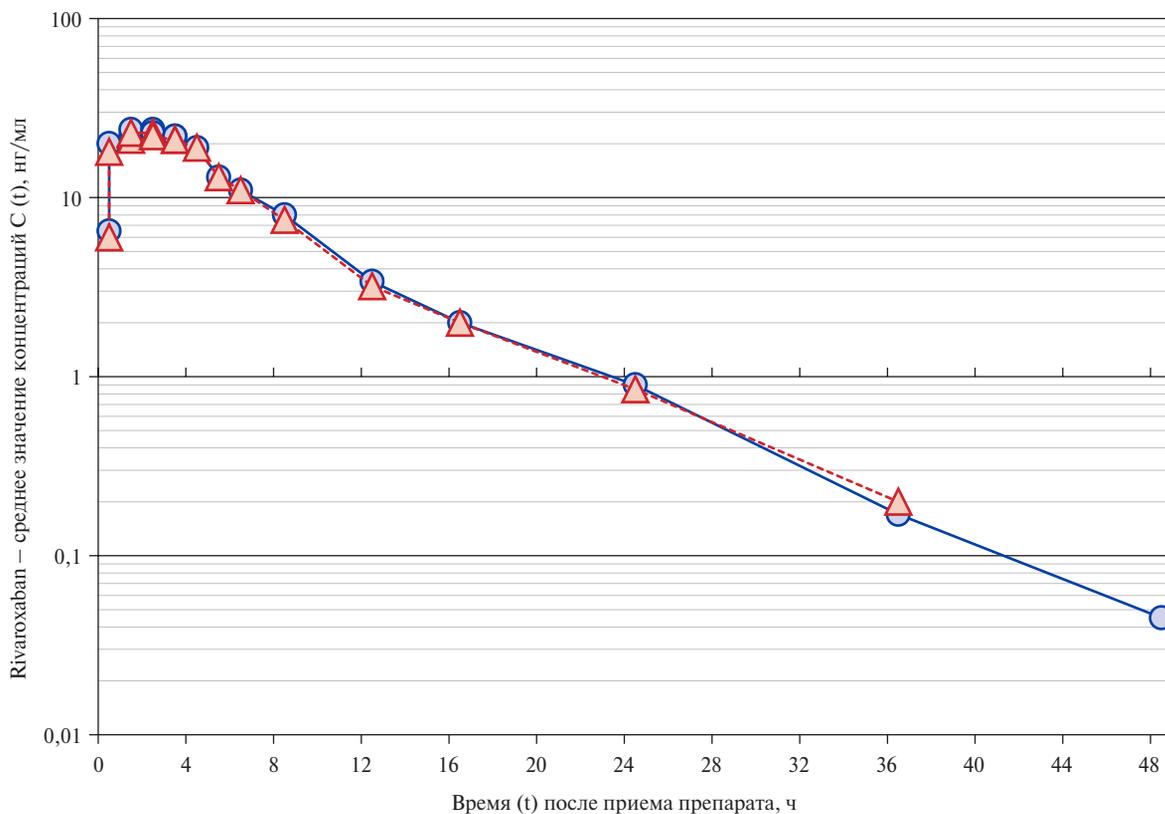
Key messages

- All patients with stable coronary artery disease and a high risk of ischemic events without a high risk of bleeding are recommended to consider adding a second antiplatelet agent or the anticoagulant rivaroxaban at a dose of 2,5 mg 2 times a day to acetylsalicylic acid.
- Laboratory effects reflecting the hemostasis status and pharmacodynamics of the original rivaroxaban (Xarelto, AO Bayer, Germany) at a dose of 2,5 mg 2 times a day and generic rivaroxaban (Kruoksaban, Ozon LLC, Russia) will be studied.

2 раза/сут. с монотерапией ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза/сут. и монотерапией АСК в дозе 100 мг 1 раз/сут. Комбинация АСК с ривароксабаном продемонстрировала статистически значимое снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда на 24% и хороший уровень безопасности (в отношении жизнеугрожающих кровотечений) в сравнении с монотерапией АСК.

Фармакоэкономический анализ показал, что комбинированная терапия ривароксабаном и АСК характеризуется меньшими затратами в сравнении с применением монотерапии АСК. Таким образом, добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. к АСК показало не только высокую эффективность и безопасность, но и оказалось экономически выгодным [6]. Между тем, в реальной клинической практике терапевтический потенциал современных прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) реализован не в полной мере. По данным регистра РЕКВАЗА в амбулаторной практике только 4,2% больных получают антикоагулянтные препараты [7]. Отчасти, это связано с высокой стоимостью оригинальных ПОАК. Снижению стоимости лечения ПОАК способствует применение "дженериков" — воспроизведённых форм оригинальных лекарственных препаратов. Однако широкое применение дженериков требует специальных исследований, направленных на оценку биоэквивалентности препаратов оригинальным.

Цель исследования: исследование лабораторных эффектов, отражающих состояние системы гемостаза и фармакодинамику оригинального препарата — ривароксабан (Ксарелто, АО "Байер", Германия) в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. и его генерического варианта (Круоксабан, ООО "Озон", Россия) у больных со стабильной ИБС, имеющих высокий риск ишемических событий и не высокий риск кровотечений.



—●— Круоксабан таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (ООО "Озон", Россия)
 -▲- Ксарелто® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (держатель РУ Байер АГ, Германия)

Рис. 1. Фармакокинетика препаратов Круоксабан (РФ) и Ксарелто (Германия).

Результаты сравнительного исследования биоэквивалентности препаратов Ксарелто (Германия) и Круоксабан (Российская Федерация)

Клиническое исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов проведено в Российской Федерации (РФ) в соответствии с протоколом № RVX001 версии 1.1 от 24.12.2020, требованиями российского законодательства, Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического сообщества, Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического сообщества и международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP). В ходе исследования изучена сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность двух препаратов ривароксабана: исследуемый препарат — Круоксабан: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, производства ООО "Озон" (Россия) и препарат сравнения, разрешенный к медицинскому применению в России — Ксарелто: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (АО "Байер", Германия). Результаты исследования представлены на рисунке 1.

По основным параметрам установлена биоэквивалентность исследуемых препаратов. Сравнимые препараты имеют сопоставимый профиль безопасности¹.

Организация исследования

Планируемое клинко-лабораторное исследование является: проспективным одноцентровым неинтервенционным сравнительным исследованием изучения лабораторных эффектов ривароксабана и его воспроизведенных форм у пациентов со стабильной ИБС. В исследование будет включено 50 пациентов со стабильной ИБС, имеющих высокий риск ишемических событий и не имеющих высокого риска кровотечения, старше 18 лет с показанием к назначению двойной антитромбоцитарной терапии. Одной группе пациентов будет назначен препарат "Круоксабан" от компании "Озон Фармацевтика", а второй ориги-

¹ Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов "Ривароксабан" 2,5 мг и "Ксарелто" 2,5 мг у здоровых добровольцев <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=d37394b7-ce65-4106-9eed-a57d38abd25c&CIPermGUID=b5f71dc8-c572-49d9-a739-d75e2371167e>.

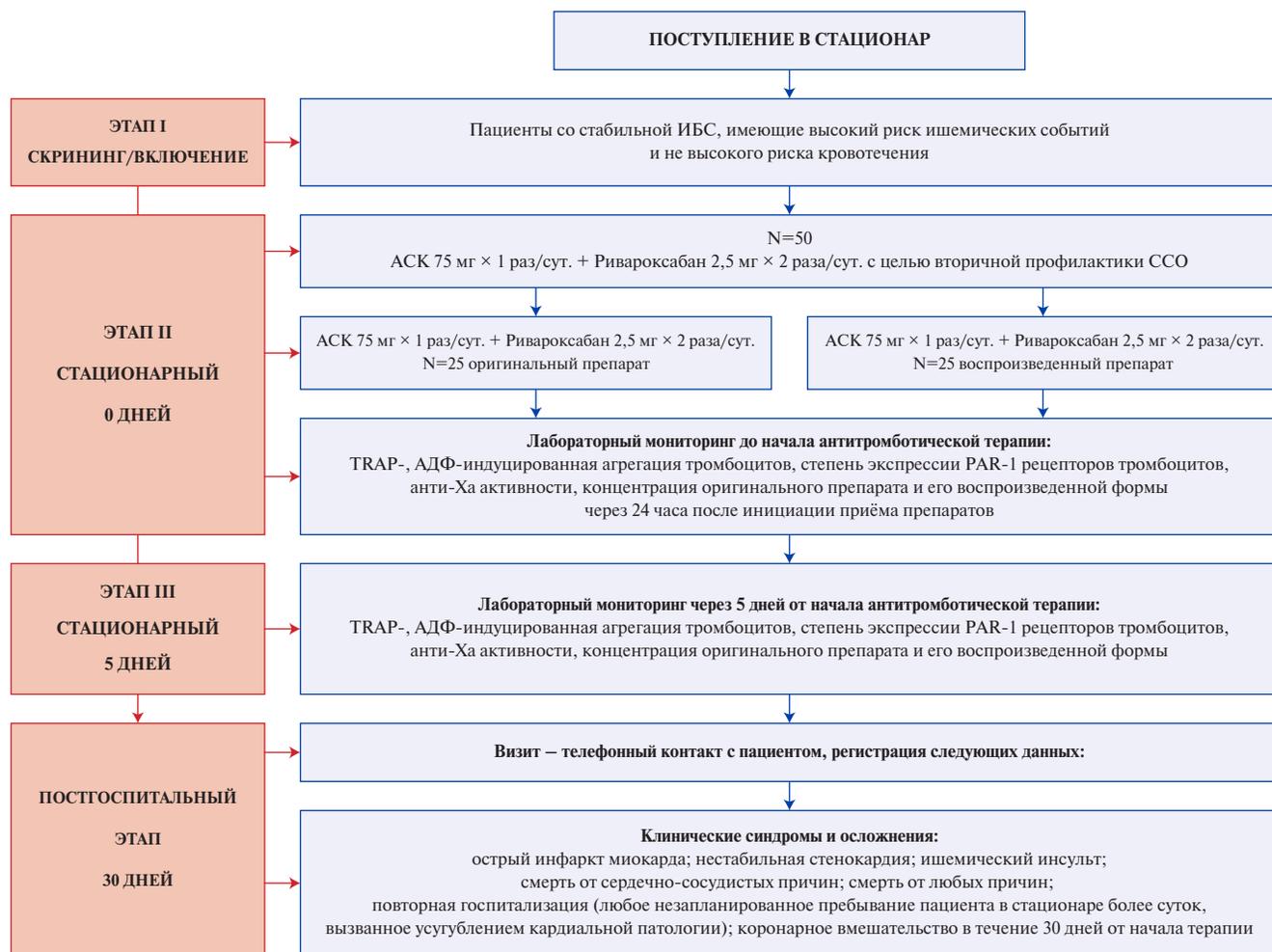


Рис. 2. Дизайн исследования.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, TRAP — Thrombin Receptor Activating Peptide.

нальный ривароксабан. Решение об инициации АТТ, выборе препаратов будет приниматься лечащим врачом. Наблюдение за пациентами (оценка исследуемых параметров) будет осуществляться до начала лечения (визит 1), в первый день лечения (визит 2) и на 5 день лечения (визит 3) после старта терапии АСК в дозе 75 мг 1 раз/сут. + ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. Организация исследования с распределением по этапам представлена на рисунке 2.

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Пациенты, госпитализированные с клиническими проявлениями стабильной ИБС, подтвержденной с помощью одного из следующих методов:
 - а) стресс-методов (пробы с физической нагрузкой или стресс-эхокардиография);
 - б) скинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда перфузионная с функциональными пробами;

- в) мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (компьютерно-томографическая коронарография);
- г) инвазивная селективная коронароангиография; и имеющих высокий риск ишемических событий, что подразумевает:
 - многососудистое поражение коронарных артерий (стеноз >50% по данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий/коронароангиография) в сочетании как минимум с одним из следующих признаков:
 - а) сахарный диабет, требующий приема медикаментов;
 - б) перенесенный инфаркт миокарда (давность не менее 28 дней);
 - в) атеросклеротическое поражение периферических артерий;
 - г) хроническая болезнь почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м².

3. Отсутствие противопоказаний к назначению АТТ.

4. Пациенты, не имеющие опыта приема АСК в дозе 75 мг 1 раз/сут. + ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.

5. Наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии невключения:

1. Противопоказания к приему антитромботических препаратов.

2. Высокий риск кровотечения:

а) наличие у пациента внутримозгового кровоизлияния или другой внутримозговой патологии в анамнезе (кроме ишемического инсульта давностью >1 мес.);

б) недавнее кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или анемия вследствие потери крови из ЖКТ;

в) другая патология ЖКТ, ассоциирующаяся с повышенным риском кровотечения;

г) печеночная недостаточность (цирроз, или повышение в 2 раза выше нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза верхних границ нормы аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы/щелочной фосфатазы);

д) геморрагический диатез;

е) старческий возраст и синдром "хрупкости";

ж) хроническая болезнь почек, требующая диализа, или расчетная скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м².

3. Наличие у пациента других (кроме ИБС) показаний к приему ПОАК.

4. Сопутствующий прием других препаратов, влияющих на тромбоцитарное или плазменное звено гемостаза.

5. Письменный отказ пациента от приема антитромботических препаратов.

6. Участие пациента в других клинических исследованиях во время проведения данного исследования.

7. Беременность и период лактации, либо женщины, планирующие наступление беременности в период участия в этом исследовании.

8. Отсутствие контакта с пациентом после выписки из стационара.

Конечные точки

Первичные конечные точки эффективности:

а) разница в Thrombin Receptor Activating Peptide (TRAP)-индуцированной агрегации тромбоцитов до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных;

б) разница в аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных;

в) разница в степени экспрессии PAR-1 рецепторов тромбоцитов (Protease-Activated Receptors) до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных;

г) корреляция между изменением концентрации оригинального препарата и уровнем TRAP-индуцированной агрегации тромбоцитов до и через 5 дней от начала АТТ в группе больных, получавших оригинальный препарат;

д) разница анти-Ха активности до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных;

е) разница в морфологических особенностях тромбоцитов до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных.

Вторичные конечные точки эффективности:

Клинические синдромы и осложнения:

а) острый инфаркт миокарда;

б) нестабильная стенокардия;

в) ишемический инсульт;

г) смерть от сердечно-сосудистых причин;

д) смерть от любых причин;

е) повторная госпитализация (любое незапланированное пребывание пациента в стационаре более суток, вызванное усугублением кардиальной патологии);

ж) коронарное вмешательство в течение 30 дней от начала терапии.

Вторичные конечные точки безопасности:

— кровотечения с оценкой по шкале BARC 1-5 типа в течение 30 дней от начала терапии.

Заключение

В результате анализа клинических данных и лабораторных тестов, полученных при сравнении биоэквивалентных препаратов, будут получены объективные данные об эффективности и безопасности воспроизведенного препарата "Круоксабан" по сравнению с оригинальным препаратом, а также эффективность и безопасность применения комбинированной терапии АСК и малых доз ривароксабана у больных с клиническими признаками стабильной ИБС. Существенное научное и практическое значение будут иметь результаты лабораторных исследований, отражающих влияние комбинированной АТТ на тромбоцитарный и плазменный гемостаз и концентрационные данные исследуемых препаратов. Результаты исследования могут быть полезными для более широкого применения комбинированной АТТ в целях предупреждения ССО у больных ИБС в рамках действующих клинических рекомендаций.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Healthcare in Russia. 2023: Stat. sb./Rosstat. M., 3-462023. 179 c. (In Russ.). п. 2023: Стат. сб./Росстат. М., 3-462023. 179 с.
2. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973-1003. doi:10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
3. Wang Y, Haddad Y, Patel R, et al. Factors influencing the outcome of cardiogenic cerebral embolism: a literature review. *Neurol Res.* 2022;44(3):187-95. doi:10.1080/01616412.2021.1968704.
4. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110. EDN ННJJUT.
5. Steffel J, Eikelboom JW, Anand S, et al. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation.* 2020;142(1):40-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048.
6. Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic. an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart.* 2004;90:286-92.
7. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, Martsevich SY. Register of cardiovascular diseases (RECVAZA): Diagnosis, treatment, combined cardiovascular pathology and concomitant diseases in patients with atrial fibrillation in real outpatient practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА): Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):44-50.