



Сравнительная клиничко-лабораторная эффективность низких доз оригинального и воспроизведенного препаратов ривароксабана у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Ткач И. Ю.^{1,2}, Бурячковская Л. И.³, Широков Е. А.², Ломакин Н. В.^{1,2}, Зотова И. В.^{2,4}, Сидорова М. В.³, Пикунова И. Н.¹, Магомедов М. М.¹, Ликов В. Ф.¹

Цель. Сравнить клиничко-лабораторные показатели эффективности добавления к стандартной схеме лечения оригинального препарата ривароксабан (Ксарелто, АО "Байер", Германия) и воспроизведенного препарата (Круксабан, ООО "Озон Фармацевтика", Россия) в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющих высокий риск ишемических событий и невысокий риск кровотечений.

Материал и методы. В одноцентровое открытое рандомизированное исследование включено 50 пациентов со стабильной ИБС (по 25 больных в группы Ксарелто и Круксабана). Первичные критерии эффективности:

1. частота развития серьезных сердечно-сосудистых событий — острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; ишемический инсульт;
2. отсутствие статистически значимых различий в динамике АДФ- и TRAP-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровне антигенов PAR-1 в плазме (исходно, через 24 и 120 ч после приема препарата), концентрации оригинального и воспроизведенного препаратов (через 24 и 120 ч).

Вторичные критерии эффективности: смерть от сердечно-сосудистых причин; смерть от любых причин; повторная госпитализация (любое незапланированное пребывание пациента в стационаре более суток, вызванное усугублением кардиальной патологии); коронарное вмешательство в течение 30 дней от начала терапии. Критерии безопасности: частота развития геморрагических осложнений в течение 30 дней наблюдения.

Результаты. На фоне приема Ксарелто и Круксабана выявлено значимое снижение АДФ- и TRAP-индуцированной агрегации тромбоцитов через 24 и 120 ч. Степень подавления агрегации не различалась между группами Ксарелто и Круксабана. Динамика АДФ-индуцированной агрегации через 24 и 120 ч составила 7,16 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,02-12,31) и 9,58 (95% ДИ: 5,24-13,93) для Ксарелто, 11,34 (95% ДИ: 4,24-18,44) и 15,77 (95% ДИ: 9,66-21,88) для Круксабана ($p=0,326$ для 24 ч, $p=0,094$ для 120 ч). Динамика TRAP-индуцированной агрегации через 24 и 120 ч составила 4,72 [-0,13; 12,32] и 13,32 [4,90; 15,87] для Ксарелто, 3,45 [1,73; 7,83] и 6,55 [0,51; 13,67] для Круксабана ($p=0,749$ для 24 ч, $p=0,258$ для 120 ч). Ни в одной из групп сравнения не выявлено достоверного влияния на уровень антигенов PAR-1 в плазме. Концентрация ривароксабана в плазме через 24 ч составила 30,82 (95% ДИ: 23,87-37,76) для Ксарелто и 27,41 (95% ДИ: 20,48-34,32) для Круксабана, $p=0,47$. Через 120 ч, соответственно, 24,71 [16,61; 40,65] и 20,07 [11,75; 31,76], $p=0,08$. В течение 30-дневного периода наблюдения не выявлено ни одного тромботического или геморрагического события в группах сравнения.

Заключение. Воспроизведенный препарат ривароксабана (Круксабан, ООО "Озон Фармацевтика", Россия) не отличается от оригинального препарата по степени подавления агрегации тромбоцитов и уровню плазменной концентрации ривароксабана у больных с ИБС.

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

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы приносят благодарность сотрудникам ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УДП РФ: Ершовой А. Е., врачу-кардиологу кардиологического отделения № 1, Джиоевой З. Р., врачу-терапевту терапевтического отделения

№ 1, Булановой И. Б., врачу-терапевту терапевтического отделения № 1, Ерохиной Н. Д., врачу-терапевту терапевтического отделения № 1.

¹ФГБУ Центральная клиничко-больница с поликлиникой управления делами Президента РФ, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва;

³ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва;

⁴ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами президента РФ, Москва, Россия.

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, Бурячковская Л. И. — д.б.н., в.н.с., ORCID: 0000-0002-6186-4190, Широков Е. А. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-7795-1873, Ломакин Н. В. — д.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 (для проведения рентгенохирургических методов лечения с палатами реанимации и интенсивной терапии), главный кардиолог; зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-8830-7231, Зотова И. В. — к.м.н., врач-кардиолог, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики; доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-8309-8231, Сидорова М. В. — к.х.н., руководитель лаборатории синтеза пептидов, ORCID: 0000-0003-2540-6325, Пикунова И. Н. — зав. терапевтическим отделением № 1, ORCID: 0009-0004-5921-2101, Магомедов М. М. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0003-4701-404X, Ликов В. Ф. — д.м.н., профессор, зав. кардиологическим отделением № 1, ORCID: 0009-0005-7862-6171.

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

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, PAR — Protease-Activated Receptors (рецепторы, активируемые протеазами), TRAP — Thrombin Receptor Activating Peptide (пептид, активирующий рецептор тромбина).

Рукопись получена 27.11.2025

Рецензия получена 09.12.2025

Принята к публикации 29.12.2025



Для цитирования: Ткач И. Ю., Бурячковская Л. И., Широков Е. А., Ломакин Н. В., Зотова И. В., Сидорова М. В., Пикунова И. Н., Магомедов М. М., Ликов В. Ф. Сравнительная клиничко-лабораторная эффективность низких доз оригинального и воспроизведенного препаратов ривароксабана у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2026;31(1):6758. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6758. EDN: TJDCLR

Comparative clinical and laboratory efficacy of low-dose innovator and generic rivaroxaban in patients with stable coronary artery disease

Tkach I. Yu.^{1,2}, Buryachkovskaya L. I.³, Shirokov E. A.², Lomakin N. V.^{1,2}, Zotova I. V.^{2,4}, Sidorova M. V.³, Pikunova I. N.¹, Magomedov M. M.¹, Likov V. F.¹

Aim. To compare the clinical and laboratory efficacy of adding the original (Xarelto, Bayer, Germany) and generic (Kruoksaban, Ozon Pharmaceuticals, Russia) rivaroxaban to the standard treatment regimen at a dose of 2,5 mg twice daily in patients with stable coronary artery disease (CAD) with a high risk of ischemic events and a low risk of bleeding.

Material and methods. This single-center, open-label, randomized study enrolled 50 patients with stable CAD (25 patients each in the Xarelto and Kruoksaban groups). Primary efficacy endpoints were:

1. Incidence of serious cardiovascular events (acute myocardial infarction; unstable angina; ischemic stroke).

2. No significant differences in the dynamics of ADP- and TRAP-induced platelet aggregation, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen levels (baseline, 24, and 120 hours after drug administration), and concentrations of the innovator and generic drugs (24 and 120 hours after drug administration).

Secondary efficacy endpoints were cardiovascular and all-cause mortality, re-admission (any non-elective hospital stay of more than 24 hours due to cardiac pathology worsening), coronary intervention within 30 days of treatment initiation. Safety endpoint was the incidence of bleeding events during 30 days of follow-up.

Results. Xarelto and Kruoksaban treatment significantly reduced ADP- and TRAP-induced platelet aggregation at 24 and 120 hours. The degree of aggregation suppression did not differ between the Xarelto and Kruoksaban groups. The changes of ADP-induced aggregation after 24 and 120 h were 7,16 (95% confidence interval (CI) 2,02-12,31) and 9,58 (95% CI 5,24-13,93) for Xarelto; 11,34 (95% CI 4,24-18,44) and 15,77 (95% CI 9,66-21,88) for Kruoksaban ($p=0,326$ for 24 h, $p=0,094$ for 120 h).

The changes of TRAP-induced aggregation after 24 and 120 h were 4,72 [-0,13; 12,32] and 13,32 [4,90; 15,87] for Xarelto; 3,45 [1,73; 7,83] and 6,55 [0,51; 13,67] for Kruoksaban ($p=0,749$ for 24 h, $p=0,258$ for 120 h). No significant effect on plasma PAR-1 antigen levels was observed in either comparison group.

Plasma rivaroxaban concentrations after 24 h were 30,82 (95% CI 23,87-37,76) for Xarelto and 27,41 (95% CI 20,48-34,32) for Kruoksaban ($p=0,47$). After 120 h, it was 24,71 [16,61; 40,65] and 20,07 [11,75; 31,76], respectively ($p=0,08$).

During the 30-day follow-up period, no thrombotic or bleeding events were detected in the comparison groups.

Conclusion. The generic rivaroxaban (Kruoksaban, Ozon Pharmaceuticals, Russia) does not differ from the original one in platelet aggregation suppression and plasma rivaroxaban concentrations in patients with CAD.

Keywords: coronary artery disease, anticoagulants, atherothrombosis, platelet aggregation, dual platelet inhibition, rivaroxaban, Kruoksaban.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors are grateful to the staff of the Central Clinical Hospital with a Polyclinic: Ershova A. E., cardiologist of the cardiology department № 1, Dzhiyeva Z. R., internist of the therapeutic department № 1, Bulanova I. B., internist of the therapeutic department № 1, Erokhina N. D., internist of the therapeutic department № 1.

¹Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ³Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Central State Medical Academy, Moscow, Russia.

Tkach I. Yu. * ORCID: 0009-0008-2683-902X, Buryachkovskaya L. I. ORCID: 0000-0002-6186-4190, Shirokov E. A. ORCID: 0000-0001-7795-1873, Lomakin N. V. ORCID: 0000-0001-8830-7231, Zotova I. V. ORCID: 0000-0001-8309-8231, Sidorova M. V. ORCID: 0000-0003-2540-6325, Pikunova I. N. ORCID: 0009-0004-5921-2101, Magomedov M. M. ORCID: 0000-0003-4701-404X, Likov V. F. ORCID: 0009-0005-7862-6171.

*Corresponding author: irishka2712@yandex.ru

Received: 27.11.2025 **Revision Received:** 09.12.2025 **Accepted:** 29.12.2025

For citation: Tkach I. Yu., Buryachkovskaya L. I., Shirokov E. A., Lomakin N. V., Zotova I. V., Sidorova M. V., Pikunova I. N., Magomedov M. M., Likov V. F. Comparative clinical and laboratory efficacy of low-dose innovator and generic rivaroxaban in patients with stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2026;31(1):6758. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6758. EDN: TJDCLR

С середины XXв тенденция снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире стала очевидной. В 2024г по сравнению с 1950г смертность от заболеваний системы кровообращения снизилась на 60%. Улучшение исходов всех сосудистых событий в значительной мере обусловлено внедрением в клиническую практику новых медицинских технологий и современных лекарственных препаратов. Однако распространённость в популяции болезней сердца и сосудов не уменьшается, а увеличивается. Согласно последним статистическим данным 48,6% американцев старше 20 лет страдают ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность, инсульт или гипертензию [1]. В Российской Федерации заболеваемость ИБС составляет 307,4 на 100 тыс. человек населения (в т.ч. 71,5 в трудоспособном возрасте) [2]. Первое место среди причин смерти в большинстве стран мира (16-22%) занимает ИБС.

Антитромботическая терапия (АТТ) является эффективной и наиболее перспективной лечебной стратегией предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ИБС [3]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями для профилактики ССО всем пациентам со стабильной ИБС показаны препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК). Больным с клиническими проявлениями заболевания и высоким риском ишемических событий, но не имеющим высокого риска кровотечений, рекомендована двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ): АСК + один из препаратов группы ингибиторов пуриновых рецепторов или АСК (75-100 мг/сут.) + ривароксабан (2,5 мг 2 раза/сут.) [4].

Добавление низких доз ривароксабана в схему лечения открыло новое направление АТТ, которое получило развитие в клинической практике после публикации результатов исследования COMPASS (Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin

as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease). Это исследование продемонстрировало существенные преимущества такого подхода для предупреждения инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у больных высокого сердечно-сосудистого риска [5]. Прямой ингибитор Ха плазменного фактора свёртывания крови ривароксабан более 10 лет занимает лидирующие позиции на мировом фармацевтическом рынке. В стандартных дозах (10, 15 и 20 мг в сут.) ривароксабан применяется для предупреждения кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, профилактики венозных тромбозов и тромбоемболий. Подавление активности тромбоцитов низкими дозами ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) ассоциируется с подавлением фактора Ха и уменьшением генерации тромбина, активаторами трансмембранных протеаза-активируемых рецепторов тромбоцитов (PAR). Низкие дозы ривароксабана оказались адекватным инструментом для подавления генерации тромбина в той степени, которая соответствует снижению активации PAR-рецепторов. В результате применения таких доз ривароксабана в добавление к АСК открываются новые терапевтические возможности для коррекции активации тромбоцитов у больных с высоким риском атеротромбоза [6].

Анализ данных международного регистра ХАТОА (Xarelto plus Acetylsalicylic Acid: Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Atherosclerosis), отражающего результаты лечения больных с ССЗ в реальной клинической практике, показал, что ДАТТ с ривароксабаном превосходит монотерапию АСК в отношении снижения ишемических серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ — смерть, инсульт или ИМ) при незначительном увеличении числа кровотечений [7].

В 2024г в связи с окончанием действия патента на оригинальный ривароксабан компании "Байер" (Ксарелто) открылись возможности для регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов. По данным государственного реестра лекарственных средств на октябрь 2025г зарегистрировано 49 воспроизведенных препаратов ривароксабана. Одним из первых на рынок РФ вышел Круоксабан фармацевтической компании "Озон Фармацевтика". Оценка биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с оригинальным и их сравнительной клинической эффективности является важным условием выбора лекарственного препарата для решения конкретных клинических задач. Ранее было выполнено исследование по сравнению биоэквивалентности Круоксабана и Ксарелто, которое показало полное соответствие воспроизведённого препарата оригинальному [8].

Несмотря на доказанную биоэквивалентность воспроизведенного препарата оригинальному, важно по-

лучить данные, подтверждающие их терапевтическую эквивалентность. Имеющиеся данные об эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов ограничены и зачастую противоречивы. Например, одно из исследований, сравнивавшее оригинальный препарат Плавикс с воспроизведенным препаратом Клапитакс, показало, что Клапитакс является качественным аналогом, соответствующим стандартам GMP и сертифицированным Всемирной организацией здравоохранения. Это исследование подтвердило его терапевтическую эквивалентность, что позволяет использовать его в тех же случаях, что и оригинальный препарат [9].

Однако анализ данных из американской системы отчетности о нежелательных явлениях (FAERS) выявил различия в профилях побочных эффектов между Плавиксом и воспроизведенными препаратами. Хотя общее количество сообщений о летальных исходах было выше при приеме воспроизведенных препаратов, частота сердечных, геморрагических и кожных осложнений оказалась ниже по сравнению с оригинальным препаратом. Это может свидетельствовать о том, что производители воспроизведенных лекарственных средств менее охотно сообщают о случаях смерти, что создает определенные сложности в интерпретации данных. В целом эти данные предполагают, что оригинальный препарат может обладать несколько лучшим профилем эффективности, но отличаться по безопасности в сравнении с воспроизведенными препаратами [10].

В связи с этим актуальным является проведение исследований терапевтической эквивалентности для подтверждения эффективности и безопасности воспроизведенных препаратов.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования было сравнение клинико-лабораторной эффективности и безопасности добавления к стандартной схеме лечения оригинального препарата ривароксабан (Ксарелто) и воспроизведенного препарата (Круоксабан) в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. у больных стабильной ИБС, имеющих высокий риск ишемических событий и невысокий риск кровотечений.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое рандомизированное исследование включено 50 пациентов со стабильной ИБС, многососудистым поражением коронарных артерий и высоким риском ишемических событий, но не имеющих высокого риска кровотечений. Все больные имели показания для ДАТТ согласно действующим клиническим рекомендациям [4]. Подробный дизайн исследования, критерии включения и исключения были опубликованы ранее [11].

После рандомизации (метод непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов) сформированы две группы сравнения по

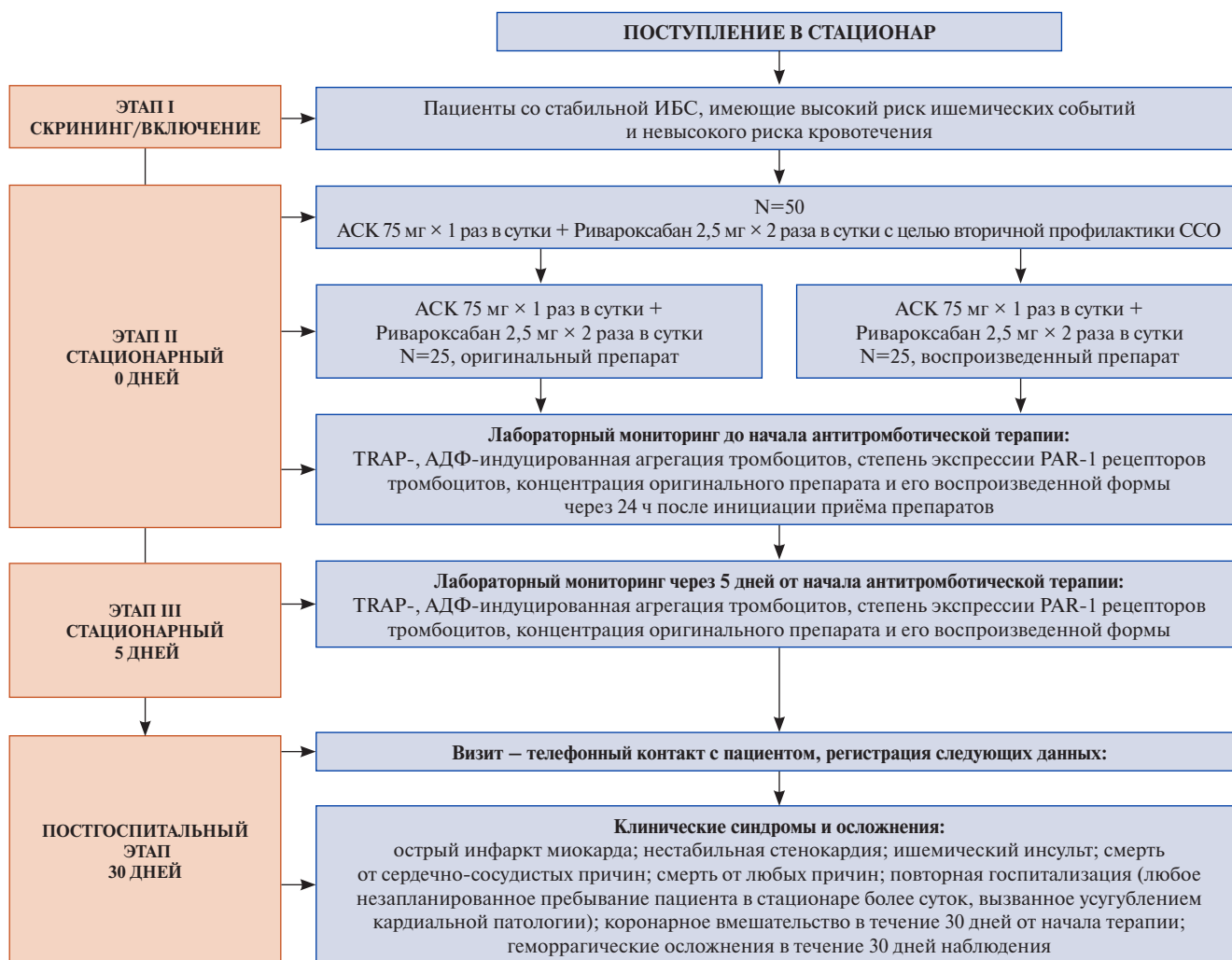


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, PAR — протеаза-активируемые рецепторы.

25 исследуемых: в группе "Ксарелто" больные получали кардиомагнил (75 мг/сут. АСК) и оригинальный препарат ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.), в группе "Круоксабан" — кардиомагнил (75 мг/сут. АСК) и воспроизведенный препарат (2,5 мг 2 раза/сут.).

Дизайн исследования (рис. 1) предполагал продолжительность наблюдения исследуемых в течение 30 дней. Первичные критерии эффективности:

1. частота развития серьезных сердечно-сосудистых событий — острый ИМ; нестабильная стенокардия; ишемический инсульт;

2. отсутствие статистически значимых различий в динамике аденозиндифосфат (АДФ)- и пептид, активирующий рецептор тромбина (TRAP)-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровне антигенов PAR-1 в плазме (исходно, через 24 и 120 ч после приема препарата), концентрации оригинального и воспроизведенного препаратов (через 24 и 120 ч).

Вторичные критерии эффективности: смерть от сердечно-сосудистых причин; смерть от любых причин; повторная госпитализация (любое незапланированное пребывание пациента в стационаре более суток, вызванное усугублением кардиальной патологии); коронарное вмешательство в течение 30 дней от начала терапии.

Критерии безопасности: частота развития геморрагических осложнений в течение 30 дней наблюдения.

АДФ- и TRAP-индуцированная агрегация тромбоцитов выполнялась методом оптической агрегатометрии. Агрегация тромбоцитов регистрировалась по методу Борна на агрегометре Биола АЛАТ-2 220LA (Россия). В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали 5 мкМ АДФ (Sigma), 10 мкМ TRAP (ЗАО "Синтез Пептидов"). Процесс образования агрегатов визуализировали графически. Степень агрегации тромбоцитов выражали в % от максимального уровня светопропускания (T%, макс.).

Таблица 1

Основные характеристики больных в группах сравнения

Параметр	Ксарелто	Круоксабан	p
Мужской пол	76%	64%	0,538
Возраст, лет	69 [64; 77]	68 [59; 74]	0,478
Многососудистое поражение КА	100%	100%	
АГ	96%	100%	0,500
СД	16%	36%	0,196
ИМ в анамнезе	12%	8%	0,637
Атеросклероз н/к	60%	40%	0,157
Атеросклероз БЦА	68%	76%	0,754
НМК в анамнезе	4%	12%	0,609
ХБП			0,069
С1-С2	50%	78%	
С3а-С3b	50%	22%	
Дислипидемия	92%	96%	0,552
ФВ ЛЖ, % Me	60 [57,5; 60,0]	60 [59,0; 60,0]	0,584
ХСН	60%	60%	0,387
Ожирение	52%	40%	0,404
ИМТ, кг/м ²	28,3 [25,2; 31,0]	29,7 [28,4; 31,8]	0,299

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, н/к — нижние конечности, НМК — нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Уровень PAR-1 в плазме крови проводили с помощью определения IgG антител к антигену PAR-1 методом твердофазного непрямого неконкурентного гетерогенного иммуноферментного анализа (тест-система FineTest).

Для определения концентрации ривароксабана в плазме использовался валидированный метод, в котором в качестве антикоагулянта применялся K2-ЭДТА. Анализ проводился с использованием системы высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Этот метод позволяет с высокой точностью определить концентрацию ривароксабана в диапазоне от 0,5 до 500,00 нг/мл. Фармакокинетические параметры определяли для обоих препаратов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS 26.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка). Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) с указанием границ 95% доверительного интервала (ДИ) для нормального распределения или медиана (МЕ) [25; 75 процентиля] для распределения, отличающегося от нормального. Для количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ с повторениями (статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая) при нормальном распределе-

нии, в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни или непараметрический критерий Фридмана.

Дискретные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера.

Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2024г), с Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС и другими нормативными актами, применяемыми в Российской Федерации¹. Все пациенты перед началом исследования подписали форму информированного согласия на обработку персональных данных.

Результаты

По основным характеристикам (возраст, пол, клинические признаки ССЗ) пациенты групп сравнения не имели существенных отличий (табл. 1). Показания для АТТ определялись высоким риском ССО (многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий, церебрального сосудистого бассейна и периферических артерий). Все больные получали адекватную базовую кардиальную терапию (табл. 2).

¹ Решение Совета ЕЭК № 79 от 3 ноября 2016г, утверждающее "Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС".

Таблица 2

Сопутствующая терапия в группах сравнения

Параметр	Ксарелто	Круоксабан	p
АСК	100%	100%	
иАПФ	8%	20%	0,417
Сартаны	40%	48%	0,569
АРНИ	44%	12%	0,025
Бета-блокаторы	84%	80%	0,465
АМКР	52%	32%	0,160
иНГЛТ2	28%	12%	0,289
Статины	72%	88%	0,289

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2 типа.

Таблица 3

АДФ-индуцированная агрегация в группах сравнения

Параметр	Ксарелто		Круоксабан		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Исходно (%)	35,10±13,33	29,47-40,73	41,28±14,81	35,17-47,39	0,132
Через 24 ч (%)	27,23±12,09	22,24-32,22	30,42±13,15	24,73-36,11	0,387
Через 120 ч (%)	24,86±8,91	21,10-28,63	26,82±12,42	21,45-32,19	0,537
Динамика 0-24 ч	7,16±12,18	2,02-12,31	11,34±16,42	4,24-18,44	0,326
Динамика 0-120 ч	9,58±10,04	5,24-13,93	15,77±14,13	9,66-21,88	0,094

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

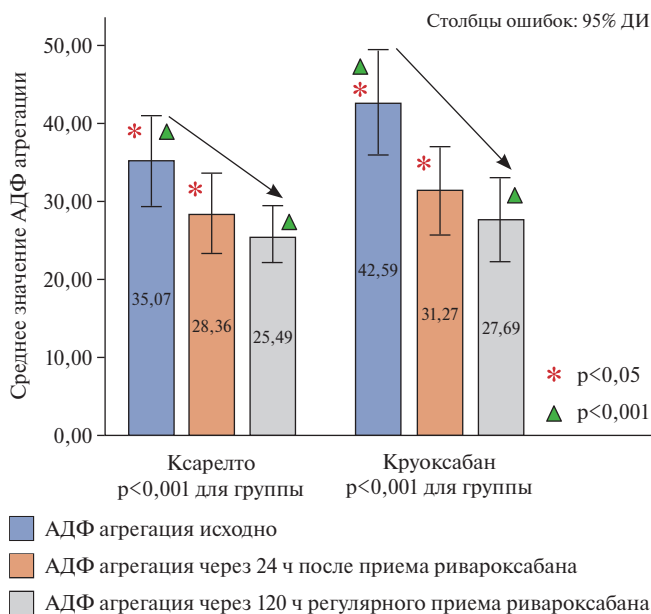


Рис. 2. Результаты определения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в группах сравнения (до начала лечения, через 24 и 120 ч).

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, ДИ — доверительный интервал.

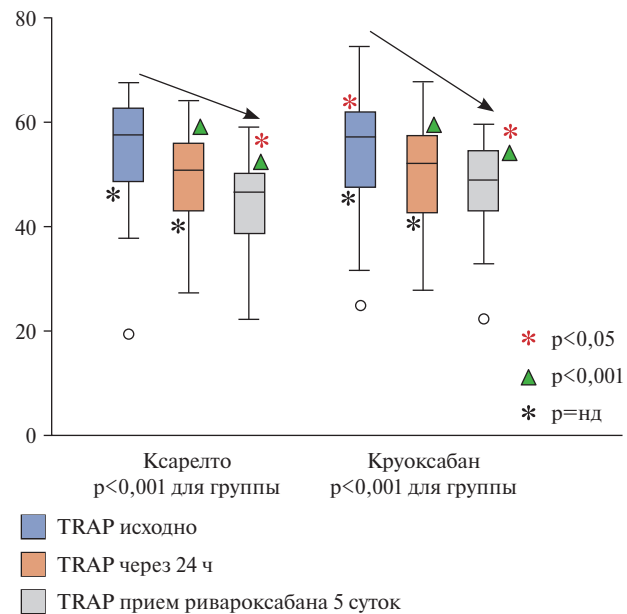


Рис. 3. Динамика TRAP-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Сокращение: TRAP — Thrombin Receptor Activating Peptide (пептид активирующий рецептор тромбина).

Сравнительная оценка влияния препаратов на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов через 24 и 120 ч после инициации ДАТТ продемонстрировала отсутствие достоверных различий между группами (табл. 3).

У пациентов, принимавших Ксарелто, значение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составило через 24 ч $27,23 \pm 12,09$ при исходной величине $35,10 \pm 13,33$ ($p=0,045$). В группе Круоксабана — $30,42 \pm 13,15$ при исходной величине $41,28 \pm 14,81$

Таблица 4

TRAP-индуцированная агрегация в группах сравнения

Параметр	Ксарелто	Круоксабан	p
Исходно (%)	57,30 [48,31; 62,24]	56,71 [47,26; 61,15]	0,873
Через 24 ч (%)	50,86 [43,09; 56,05]	51,94 [42,50; 57,21]	0,535
Через 120 ч (%)	46,37 [38,66; 50,09]	48,84 [42,83; 54,41]	0,148
Динамика 0-24 ч	4,72 [-0,13; 12,32]	3,45 [1,73; 7,83]	0,749
Динамика 0-120 ч	13,32 [4,90; 15,87]	6,55 [0,50; 13,66]	0,258

Таблица 5

Уровень антигена PAR-1 в плазме крови

Параметр	Ксарелто	Круоксабан	p
Исходно	1,32 [0,16; 3,99]	1,2 [0,62; 1,81]	0,953
Через 24 ч	1,47 [0,19; 3,11]	1,45 [0,69; 2,34]	0,926
Через 120 ч	0,98 [0,45; 3,39]	1,07 [0,15; 2,74]	0,619

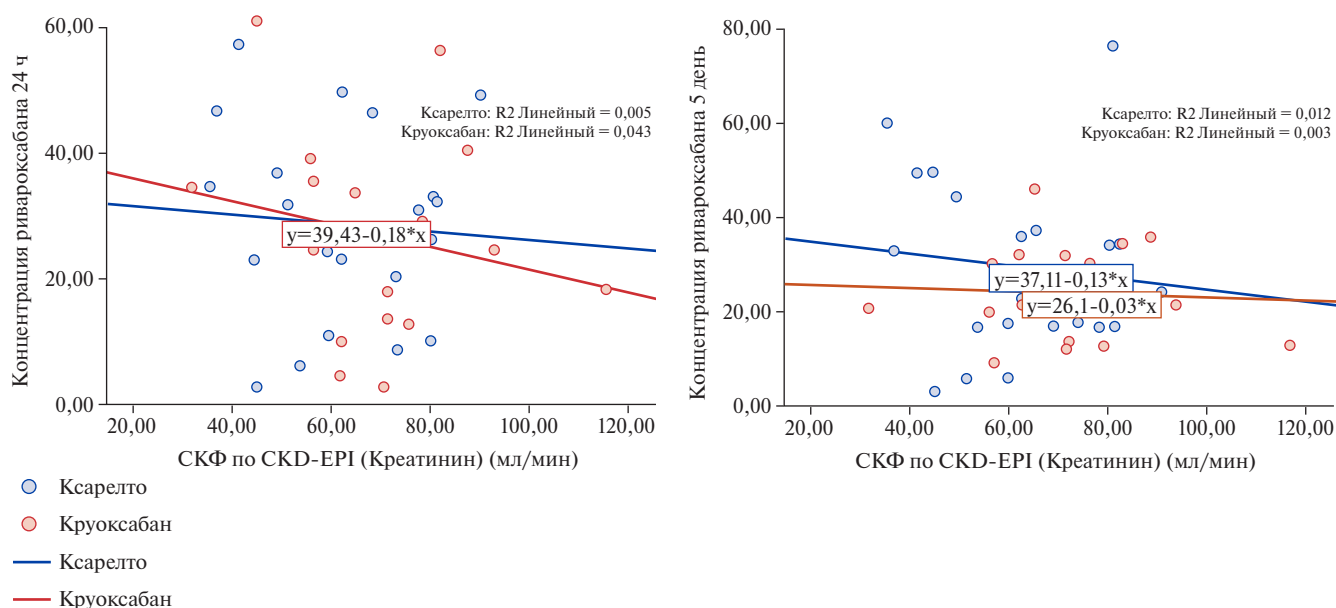


Рис. 4. Дисперсия концентраций оригинального и воспроизведенного препаратов ривароксабана (оценка через 24 и 120 ч).

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

($p=0,014$). На 5 день исследования (120 ч) в группе Ксарелто значение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составило $24,86 \pm 8,91$ при исходной $35,10 \pm 13,33$, ($p<0,001$), в группе Круоксабана — $26,82 \pm 12,42$ при исходной $41,28 \pm 14,81$ ($p<0,001$) (рис. 2).

В обеих группах через 24 и 120 ч после приема препарата было достигнуто достоверное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Сравнительный анализ влияния Ксарелто и Круоксабана на TRAP-индуцированную агрегацию тромбоцитов представлен в таблице 4, достоверных различий также не выявлено.

Сравнение TRAP-индуцированной агрегации тромбоцитов показало, что через 24 ч степень снижения

агрегации тромбоцитов не достигала статистической значимости в обеих группах. Однако на 5 день отмечалось достоверное снижение агрегации тромбоцитов в обеих группах $46,37 [38,66; 50,09]$ ($p<0,001$) и $48,84 [42,83; 54,41]$ ($p<0,001$), соответственно (рис. 3).

Ни в одной из групп сравнения не выявлено достоверного влияния на уровень антигена PAR-1 в плазме (табл. 5).

Сравнительный анализ концентрации оригинального и воспроизведенного препарата в плазме крови не выявил достоверных различий между группами. Через 24 ч концентрация ривароксабана составила $30,82 \pm 16,44$ (95% ДИ: 23,87-37,76) в группе Ксарелто и $27,41 \pm 16,01$ (95% ДИ: 20,48-34,32) в группе

Круоксабана, $p=0,47$. Через 120 ч концентрация ривароксабана составила 24,71 [16,61; 40,65] в группе Ксарелто и 20,07 [11,75; 31,76] в группе Круоксабана, $p=0,08$.

Влияние типа препарата (Ксарелто или Круоксабан) на дисперсию концентраций ривароксабана через 24 и 120 ч после приема было статистически не значимым. Вклад типа препарата (оригинальный или воспроизведенный) в дисперсию концентрации ривароксабана составлял 0,1% (для точки 24 ч) и 2,1% (для точки 120 ч) (рис. 4).

За время 30-дневного наблюдения кровотечений и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторный ИМ, инсульт и др.) в обеих группах не произошло.

Обсуждение

Несмотря на широкое применение АТТ в программах вторичной профилактики ССЗ, резидуальный риск тяжелых осложнений, связанных с тромбозом и атеротромбозом, остаётся высоким. По данным регистра "ПРОФИЛЬ-ИМ", приверженность к лечению у больных, перенесших ИМ, достигает 81,1% [12]. Для повышения эффективности АТТ необходимы новые решения, обоснованные современными научными исследованиями. Технология двойного ингибирования тромбоцитов на основе сочетания низких доз ривароксабана и АСК открывает новые возможности ведения больных с высоким резидуальным риском. Применению в широкой клинической практике АТТ способствует производство воспроизведённого препарата ривароксабана, что в значительной степени снижает стоимость лечения и повышает его доступность.

Подтверждение терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов, согласно правилам качественной клинической практики (GCP), позволяет сделать обоснованный выбор в пользу более доступного, и при этом качественного препарата.

Сравнение оригинального препарата (Ксарелто) и воспроизведённого (Круоксабан) в нашем исследовании показало высокую степень сходства в действии этих форм ривароксабана на агрегацию тромбоцитов. Клинический анализ состояния пациентов в группах сравнения продемонстрировал эффективность и безопасность такой стратегии АТТ в категории больных с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и высоким резидуальным риском сосудистых событий.

По результатам сравнительного анализа влияния препаратов на АДФ- и TRAP-индуцированную агрегацию тромбоцитов нами были получены достоверные данные, что оба препарата ривароксабана в одинаковой степени эффективны.

Перспективным направлением является изучение влияния ривароксабана на концентрацию PAR-1 рецепторов тромбоцитов. В рамках нашего исследования изучено влияние ривароксабана на уровень антигена PAR-1 в плазме (методом иммуноферментного анализа), но достоверной динамики его изменения выявлено не было ни в одной из групп. Вероятнее всего, это связано с методом исследования (определение антигена PAR-1 через реакцию антиген-антитело в плазме крови) и с экспрессией этого рецептора на разных типах клеток, включая тромбоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, фибробласты, гепатоциты, Т-лимфоциты и моноциты [13].

В ходе нашего исследования были изучены концентрации ривароксабана в плазме крови, отсутствие достоверных различий свидетельствует в пользу сходных фармакокинетических характеристик обеих форм препаратов. Вклад типа препарата (Ксарелто или Круоксабан) в дисперсию плазменной концентрации ривароксабана был незначимым.

Заключение

Ривароксабан является эффективным и безопасным представителем прямых оральных антикоагулянтов, который нашел широкое клиническое применение для профилактики тромбозов и тромбоэмболий. Новая стратегия применения низких доз ривароксабана в сочетании с АСК для профилактики артериальных тромбозов продемонстрировала эффективность и высокий уровень безопасности.

Появление воспроизведенных лекарственных препаратов, таких как Круоксабан, является важным шагом к повышению доступности эффективной АТТ. Проведенное нами сравнительное клинико-лабораторное исследование оригинального ривароксабана Ксарелто и воспроизведенного Круоксабана продемонстрировало клинико-лабораторную эквивалентность препаратов у пациентов с ИБС, что позволяет считать Круоксабан качественным, безопасным и экономически выгодным воспроизведенным препаратом.

Благодарности. Авторы приносят благодарность сотрудникам ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УДП РФ: Ершовой А. Е., врачу-кардиологу кардиологического отделения № 1, Джигоевой З. Р., врачу-терапевту терапевтического отделения № 1, Булановой И. Б., врачу-терапевту терапевтического отделения № 1, Ерохиной Н. Д., врачу-терапевту терапевтического отделения № 1.

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

Литература/References

- Martin SS, Adaw AY, Almarzooq ZI, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):347-913. doi:10.1161/CIR.0000000000001209.
- Healthcare in Russia. 2023: Stst.sb./Rosstat. M., 2023. 179 p. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 179 с.
- 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.
- 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: HHJJUT.
- 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.
- Galli M, Franchi F, Rollini F, et al. Dual pathway inhibition in patients with atherosclerotic disease: pharmacodynamic considerations and clinical implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(1):27-38. doi:10.1080/17512433.2023.2154651.
- Breitenstein A, Gay A, Vogtlander K, et al.; XATOA Publication Committee. The Net Clinical Outcome of Dual-Pathway Inhibition in Clinical Practice: The "Xarelto plus Acetylsalicylic Acid: Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Atherosclerosis" Registry. *J Clin Med*. 2024;13(7):1956. doi:10.3390/jcm13071956.
- Sotnikov IE, Kasatkina IS, Muratov KM. A study of the comparative kinetics of solubility, pharmacokinetics and bioequivalence of Cruoxaban (INN rivaroxaban), film-coated tablets (manufactured by Ozon LLC, Russia), a registered analogue drug in healthy people with breast cancer. *RMJ. Medical review*. 2025;9(1):25-34. (In Russ.) Сотников И.Е., Касаткина И.С., Муратов К.М. Исследование сравнительной кинетики растворимости, фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Круксaban (МНН ривароксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО "Озон", Россия), зарегистрированному препарату-аналогу у здо-
- ровых доб. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2025;9(1):25-34. doi:10.32364/2587-6821-2025-9-1-4.
- Skotnikov AS, Sizova ZhM, Baglikov AN, et al. Comparison of the original (plavix) and generic (clapitax) clopidogrel on platelet aggregation: observational study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):75-81. (In Russ.) Скотников А.С., Сизова Ж.М., Багликов А.Н. и др. Сравнение влияния на агрегацию тромбоцитов оригинального препарата (Плавикс) и его дженерика (Клапитакс): результаты наблюдательного исследования. Российский кардиологический журнал. 2018;(4):75-81. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-75-81.
- Serebruany VL, Hall TS, Atar D, et al. Mortality and adverse events with brand and generic clopidogrel in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2019;5(4):210-15. doi:10.1093/EHJCV/PVY035.
- Lomakin NV, Tkach IYu, Shirokov EA. 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. (In Russ.) 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.
- Kalaydzhyan EP, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. The Study of Adherence to Drug Therapy at the Stage of Outpatient Follow-up in Patients with Acute Myocardial Infarction (Data from the PROFIL-IM Registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1):50-7. (In Russ.) Калайджян Е.П., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Изучение приверженности лекарственной терапии на этапе амбулаторного наблюдения у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (данные регистра ПРОФИЛЬ-ИМ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):50-7. doi:10.20996/1819-6446-2023-02-04.
- Galyautdinov GS, Feiskhanova LI, Abdullaev Sh P. Pleiotropic effects of oral anticoagulants. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019;64(1):90-8. (In Russ.) Галютудинов Г.С., Фейсханова Л.И., Абдуллаев Ш.П. Плейотропные эффекты оральных антикоагулянтов. Гематология и трансфузиология. 2019;64(1):90-8. doi:10.35754/0234-5730-2019-64-1-90-98.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия; ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия; ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, ул. акад. Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия; ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, 121359, Москва, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Marshal Timoshenko str., 15, Moscow, 121359, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya str., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia; Chazov National Medical Research Center of Cardiology, akad Chasova str., 15A, Moscow, 121552, Russia; Central State Medical Academy, Marshal Timoshenko str., 19, bld. 1A, Moscow, 121359, Russia.