



Порівняльне вивчення специфічної активності супозиторіїв ректальних із клопідогрелем

І. Л. Кечин ^{ID}1,B,C, В. В. Гладішев ^{ID}*1,A, О. Л. Дроздов ^{ID}2,D, О. Б. Харапонова ^{ID}2,E, С. А. Гладішева ^{ID}1,F

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Один із найефективніших препаратів для тромбоцитарної антиагрегації – клопідогрель, що пригнічує активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) зі специфічними рецепторами. У низці клінічних ситуацій необхідно отримати виражений антитромботичний ефект у максимально короткі терміни, що зумовлює інтерес до трансмукозного застосування препарату, зокрема ректального. Теоретичні передумови для розроблення питання щодо ректального шляху введення клопідогрелю базуються на даних про те, що антиагрегаційний ефект речовини здійснюється його основним метаболітом, який утворюється після «першого печінкового проходження», а саме клопідогрель у цьому аспекті не активний. Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних і мікробіологічних досліджень запропонували раціональний склад ректальної лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв на гідрофільному носії для запобігання атеротромботичним подіям у пацієнтів з інфарктом міокарда, гострим коронарним синдромом, ішемічним інсультом, оклюзійною хворобою периферичних артерій.

Мета роботи – дослідження специфічної активності супозиторіїв ректальних із клопідогрелем.

Матеріали та методи. Як об'єкт доклінічних досліджень використали експериментальні супозиторії з клопідогрелем 0,075 г для ректального застосування. Здатність клопідогрелю послаблювати інгібувальну дію АДФ на активність аденілатциклази та зменшення кількості місць зв'язування для 2-метилтіо-АДФ (аналог АДФ) без зміни рецепторної афінності покладена в основу методики порівняльного вивчення його специфічної активності в ректальній лікарській формі (супозиторії) та референтного препарату Плавікс (SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, Франція) у формі пероральних таблеток. Дослідження здійснили на білих нелінійних щурах обох статей масою 150–210 г та віком 3,5–5,0 місяця.

Результати. Встановили статистично значущі відмінності за інгібуванням індукованої агрегації тромбоцитів через 6 годин при ректальному введенні клопідогрелю та внутрішньошлунковому введенні референтного препарату, що свідчить про ефективність ректального аплікаційного трансмукозного введення цього активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ). На 5 добу введення препаратів інгібування індукованої агрегації тромбоцитів істотно збільшується, що збігається з даними фахової літератури про накопичувальний ефект клопідогрелю при щоденному вживанні. Виявили, що ректальне введення клопідогрелю ефективніше за пероральне та, ймовірно, пов'язане зі швидким доставленням АФІ в печінку й утворенням активного метаболіту клопідогрелю, який і має інгібувальний ефект щодо індукованої та спонтанної агрегації тромбоцитів у крові тварин і людини. Результати дослідження створюють підґрунтя для розроблення супозиторіїв ректальних із клопідогрелем, оскільки у клінічних умовах якнайшвидше досягнення антиагрегаційного ефекту в пацієнтів із гострим коронарним синдромом є першочерговим завданням клінічної фармакології та фармації.

Висновки. Встановили, що на біохімічній моделі патології аплікаційна м'яка лікарська форма клопідогрелю – ректальні супозиторії – має індуковану антиагрегаційну активність, її введення не супроводжується побічними ефектами та небажаними явищами. Ректальні супозиторії з клопідогрелем характеризуються швидшим вірогідним антиагрегаційним ефектом порівняно з внутрішньошлунковим введенням.

Ключові слова: атеротромбоз, клопідогрель, супозиторії ректальні, специфічна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 314–319

Comparative study of specific activity of rectal suppositories with clopidogrel

I. L. Kechyn, V. V. Hladyshev, O. L. Drozdov, O. B. Kharaponova, S. A. Hladysheva

One of the most effective platelet antiaggregants is clopidogrel, inhibiting platelet activation by selectively binding adenosine diphosphate (ADP) with specific receptors. However, in a number of clinical situations it is necessary to have a pronounced antithrombotic effect in the

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/242242>

UDC 615.454.032.07:615.224/.225].07
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.3.242242](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.242242)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (3), 314–319

Key words: atherothrombosis, clopidogrel, rectal suppositories, specific activity.

*E-mail: gladishevvv@gmail.com

Received: 28.08.2021 // Revised: 20.09.2021 // Accepted: 07.10.2021

shortest possible time which gives rise to interest in the transmucosal use of the drug, in particular, rectal route. The theoretical preconditions for the development of a rectal administration of clopidogrel are based on the data that the anti-aggregation effect of a substance is carried out by its main metabolite formed after "first hepatic passage", while clopidogrel itself in this aspect is inactive. On the base of complex physico-chemical, pharmaceutical, biopharmaceutical, rheological and microbiological investigations, the rational composition of clopidogrel rectal dosage form – suppository on a hydrophilic base to prevent atherothrombotic events in patients with myocardial infarction, acute coronary syndrome, ischemic stroke, peripheral arterial occlusion, is proposed by the employees of the Department of Technology of Medications of the Zaporizhzhia State Medical University.

The aim of the work is to investigate the specific activity of rectal suppositories with clopidogrel.

Materials and methods. Experimental suppositories with clopidogrel 0,075 g for rectal administration were used as the objects in pre-line studies. The ability of clopidogrel to reduce the inhibitory effect of ADP on adenylate cyclase activity and decrease the number of binding sites for 2-methylthio-ADP (analogue of ADP) without altering the receptor topography is used as a base of the method of comparative study of its specific activity in the rectal dosage form (suppository) and in comparison with the reference medication Plavix (SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, France) in the tablet form. Studies were performed on white non-linear rats of different sexes with different mass 150–210 g, aged 3.5–5.0 months.

Results. Statistically significant differences in the inhibition of induced platelet aggregation were registered after 6 hours of rectal administration of clopidogrel and gastric administration of the reference medication, indicating the effectiveness of the rectal applicative transmucosal route for this active pharmaceutical ingredient (API). On the 5th day of administration, inhibition of induced platelet aggregation significantly increased, and that is supported by literature on the cumulative effect of clopidogrel in daily life. When comparing the digital material of the table, it is obvious that the rectal administration of clopidogrel is more effective in comparison with oral route which is probably due to the rapid delivery of API to the liver and the formation of an active metabolite of clopidogrel inhibiting the induction and spontaneous aggregation of platelets in human's and animal's blood. Obtained data provide with sound arguments for development of rectal suppositories with clopidogrel because in clinical care faster achievement of an anti-aggregation effect in patients with acute coronary syndrome is the primary task of clinical pharmacology and pharmacy.

Conclusions. Using the biochemical model of pathology, it was established that the applicative semisolid medication of clopidogrel in the form of rectal suppository exhibited inductive anti-aggregation activity and its administration didn't reveal any side effects and undesirable events. Rectal suppositories with clopidogrel have been shown to exhibit faster reliable anti-aggregation effect in comparison with intragastric administration.

Key words: atherothrombosis, clopidogrel, rectal suppositories, specific activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (3), 314–319

Сравнительное изучение специфической активности суппозитория ректальных с клопидогрелем

И. Л. Кечин, В. В. Гладышев, А. Л. Дроздов, Е. Б. Харапонова, С. А. Гладышева

Один из наиболее эффективных препаратов для тромбоцитарной антиагрегации – клопидогрель, угнетающий активацию тромбоцитов путем селективного связывания аденозиндифосфата (АДФ) со специфическими рецепторами. В ряде клинических ситуаций необходимо получить выраженный антиагрегационный эффект в максимально сжатые сроки, что обуславливает интерес к трансмукозному применению препарата, в частности ректальному. Теоретические предпосылки для разработки ректального пути введения клопидогреля базируются на данных о том, что антиагрегационный эффект вещества осуществляется его основным метаболитом, образующимся после «первого печёночного прохождения», тогда как сам клопидогрель в этом аспекте не активен. Сотрудники кафедры технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных физико-химических, фармакотехнологических, биофармацевтических, реологических и микробиологических исследований предложили рациональный состав ректальной лекарственной формы клопидогреля – суппозитория на гидрофильном носителе для предотвращения атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом, окклюзионной болезнью периферических артерий.

Цель работы – исследование специфической активности суппозитория ректальных с клопидогрелем.

Материалы и методы. Объект доклинических исследований – экспериментальные суппозитории с клопидогрелем 0,075 г для ректального введения. Способность клопидогреля ослаблять ингибирующее действие АДФ на активность аденилатциклазы и снижение числа мест связывания для 2-метилтио-АДФ (аналог АДФ) без изменения рецепторной аффинности положена в основу методики сравнительного изучения его специфической активности в ректальной лекарственной форме (суппозитории) и референтного препарата Плавикс («Санofi Винтроп Индастриа», Франция) в форме пероральных таблеток. Исследования провели на белых нелинейных крысах обоих полов массой 150–210 г и в возрасте 3,5–5,0 месяца.

Результаты. Установлены статистически значимые различия по ингибированию индуцируемой агрегации тромбоцитов через 6 часов при ректальном введении клопидогреля и при внутрижелудочном введении референтного препарата, свидетельствующие об эффективности ректального аппликационного трансмукозного введения этого активного фармацевтического ингредиента (АФИ). На 5 сутки введения препаратов ингибирование индуцируемой агрегации тромбоцитов значительно увеличивается, что подтверждается данными научной литературы о накопительном эффекте клопидогреля при ежедневном употреблении. Отмечено, что ректальное введение клопидогреля эффективнее по сравнению с пероральным и, вероятно, связано с быстрой доставкой АФИ в печень и образованием активного метаболита клопидогреля, имеющего ингибирующий эффект относительно индуцируемой и спонтанной агрегации тромбоцитов в крови животных и человека. Результаты исследования дают весомые аргументы в пользу создания суппозитория ректальных с клопидогрелем, поскольку в клинических условиях более быстрое достижение антиагрегационного эффекта у пациентов с острым коронарным синдромом – первоочередное задание клинической фармакологии и фармации.

Выводы. Установлено, что на биохимической модели патологии аппликационная мягкая лекарственная форма клопидогреля в виде ректальных суппозиториях проявляет индуцируемую антиагрегационную активность, и ее введение не сопровождается побочными эффектами и нежелательными явлениями. Ректальные суппозитории с клопидогрелем проявляют более быстрый достоверный антиагрегационный эффект по сравнению с внутривенным введением.

Ключевые слова: атеротромбоз, клопидогрель, суппозитории ректальные, специфическая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 314–319

Серцево-судинні патології: ішемічна хвороба серця, мозку, оклюзивні захворювання периферичних артерій, – найчастіша причина захворюваності, смертності та інвалідизації населення України. В основі цих захворювань – єдиний патологічний процес, а саме атеротромбоз. Міцний взаємозв'язок атерогенезу та тромбоутворення патогенетично виправдовує призначення атеротромботичних препаратів і для лікування, і для первинної, вторинної профілактики. Тому нині доказова медицина вважає антитромботичні препарати ключовою ланкою стратегії профілактики ризику розвитку гострих судинних подій різного генезу [1,2].

Один із найефективніших препаратів для тромботичної антиагрегації – клопидогрель, що пригнічує активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) зі специфічними рецепторами. Клопидогрель має також сильний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити, і його застосування призводить до вірогідного зниження рівня тригліцеридів та оптимізації інших показників ліпідограма [3,4].

У низці клінічних ситуацій необхідно отримати виражений антитромботичний ефект у максимально короткі терміни, що зумовлює інтерес до трансмукозного застосування препарату, зокрема ректального.

Перевагою ректального шляху введення є те, що в цьому випадку лікарські засоби не зазнають впливу ферментів кишкового тракту та пресистемного метаболізму, оскільки більша частина лікарського засобу абсорбується й через нижні гемороїдальні вени надходить до системного кровотоку, минаючи печінку. Також цьому способу введення притаманний високий ступінь біологічної доступності, яка суттєво вища, ніж у разі перорального введення лікарських речовин [5,6].

Теоретичні передумови для розроблення ректального шляху введення клопидогрелю базуються на даних про те, що антиагрегаційний ефект речовини здійснюється його основним метаболітом, що утворюється після «першого печінкового проходження», а саме клопидогрель у цьому аспекті не активний. Отже, очікується, що прискорений транспорт субстанції в печінку пропорційно може прискорити початок розвитку первинної фармакологічної реакції метаболіту клопидогрелю.

Відомо, що ректальне введення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) дає змогу безпосередньо транспортувати речовину по верхніх і середніх гемороїдальних венах, а по нижніх спочатку у великий круг кровообігу, після цього – в печінку. Розподіл лікарської речовини цими шляхами кровообігу дає можливість суттєво прискорити та пролонгувати тера-

певтичний ефект, а також, можливо, зменшити разову дозу щодо перорального введення внаслідок зменшення його втрат під час проходження травного тракту. Раніше встановлено, що після метаболічної активації в печінці при першому проходженні фармакологічні ефекти клопидогрелю опосередковують Р2-пуриноцетори (різновид Р2 YAC), які локалізуються на поверхні тромбоцитів [7].

У тромбоцитах здорових добровольців, які отримували клопидогрель у терапевтичній дозі (75 мг/добу), виявили послаблення інгібуючої дії АДФ на активність аденілатциклази та зменшення кількості місць зв'язування для 2-метилгіо-АДФ (аналог АДФ) без зміни його рецепторної афінності [8]. Клопидогрель не взаємодіє з пуриноцеторами тромбоцитів, що опосередковують мобілізацію внутрішньоклітинного кальцію (P2Y1) або приплив катіонів (P2X1), не запобігає зміні форми цих елементів крові, що спричинена АДФ [9]. У клінічних дослідженнях виявили низку позитивних ефектів клопидогрелю щодо активації та агрегації тромбоцитів. Встановили, що призначення клопидогрелю здоровим добровольцям упродовж 7–8 днів (75 мг/добу) інгібувало зв'язування фібриногену, що викликане АДФ, унаслідок послаблення активації рецепторного комплексу GP IIb/IIIa, не маючи на нього модифікувального впливу [10].

Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних і мікробіологічних досліджень запропонували раціональний склад ректальної лікарської форми клопидогрелю – супозиторіїв на гідрофільному носії для запобігання атеротромботичним подіям у пацієнтів з інфарктом міокарда, гострим коронарним синдромом, ішемічним інсультом, оклюзійною хворобою периферичних артерій [11–13].

Необхідний елемент оцінювання безпеки в системі державної реєстрації потенційного лікарського засобу – система доклінічного вивчення нешкідливості та специфічної активності. Комплекс цих робіт здійснюється за рекомендованими Державним експертним центром МОЗ України моделями та методиками у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Результати дають змогу оцінити токсичність розроблених лікарських засобів, обґрунтувати спосіб застосування, дозування та кратність введення препарату. Також доклінічні дослідження дають можливість прогнозувати ймовірність виникнення побічних ефектів від призначення фармакотерапевтичних засобів, визначити шляхи їхнього усунення або мінімізації [14,15].

Мета роботи

Дослідження специфічної активності супозиторіїв ректальних із клопідогрелем.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт доклінічних досліджень використали експериментальні супозиторії з клопідогрелем 0,075 г для ректального застосування.

В основу методики порівняльного вивчення специфічної активності клопідогрелю в цьому дизайні експерименту покладена здатність клопідогрелю послаблювати інгібуючу дію АДФ на активність аденілатциклази та зменшення кількості місць зв'язування для 2-метилтіо-АДФ (аналог АДФ) без зміни його рецепторної афінності [16].

Дослідження виконали на білих нелінійних щурах обох статей, що отримані з розплідника лабораторних тварин «Албіс» (м. Київ). Маса щурів – 150–210 г, вік – 3,5–5,0 місяця.

Перед початком дослідження за допомогою методу рандомізації тварин поділили на 2 серії по 12 особин: дослідну та контрольну, яка отримувала референтний препарат Плавікс (SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, Франція).

Субстанцію клопідогрелю вводили ректально в дозі 5 мг на 1 мл основи при температурі 37,5 °С. Референтний препарат вводили внутрішньошлунково в еквімолярній дозі.

Біоеквівалентність клопідогрелю та Плавіксу в лікарських формах порівнювали, враховуючи їхню первинну фармакологічну реакцію відповідно до динаміки змін індукованої АДФ агрегації тромбоцитів на піку дії препарату, яка настає через 6 годин після ректальної разової аплікації.

Результати

Накопичувальний антиагрегаційний ефект визначали через 5 діб щоденного ректального введення дослідного препарату клопідогрелю та перорального застосування референтного препарату в таблетованій формі. Результати досліджень наведені в *таблиці 1*.

Встановили статистично значущі відмінності за інгібуванням індукованої агрегації тромбоцитів через 6 годин при ректальному введенні клопідогрелю та внутрішньошлунковому введенні референтного препарату, що свідчить про ефективність ректального аплікаційного трансмукозного введення цього АФІ. На 5 добу введення препаратів інгібування індукованої агрегації тромбоцитів істотно збільшується, що збігається з даними фахової літератури про накопичувальний ефект клопідогрелю при щоденному живанні [17].

Обговорення

Порівнюючи цифрові дані, що наведені в *таблиці 1*, виявили, що ректальне введення клопідогрелю ефективніше за пероральне та, ймовірно, пов'язане зі швидким доставленням АФІ в печінку й утворенням активного метаболіту клопідогрелю, який і має інгібувальний ефект

Таблиця 1. Вплив ректальних супозиторіїв із клопідогрелем на АДФ-індуковану (5 мкМ) агрегацію тромбоцитів ($\Delta\%$ інгібування агрегації тромбоцитів), $M \pm m$

Час після введення	Клопідогрель супозиторії	Плавікс
6 год	44,6 \pm 6,2*	40,4 \pm 5,4
5 доба	67,7 \pm 7,2*	58,8 \pm 4,4*

*: $p < 0,05$.

щодо індукованої та спонтанної агрегації тромбоцитів у крові тварин і людини. Результати дослідження створюють підґрунтя для розроблення супозиторіїв ректальних із клопідогрелем, оскільки у клінічних умовах якнайшвидше досягнення антиагрегаційного ефекту в пацієнтів із гострим коронарним синдромом – першочергове завдання клінічної фармакології та фармації.

Висновки

1. Встановили, що на біохімічній моделі патології аплікаційна м'яка лікарська форма клопідогрелю – ректальні супозиторії – має індуковану антиагрегаційну активність, її введення не супроводжується побічними ефектами та небажаними явищами.

2. Ректальні супозиторії з клопідогрелем характеризуються швидшим вірогідним антиагрегаційним ефектом порівняно з внутрішньошлунковим введенням.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні доклінічних досліджень супозиторіїв ректальних із клопідогрелем.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин», № держреєстрації 0112U005635.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Кечин І. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1 і симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1446-8179](https://orcid.org/0000-0002-1446-8179)

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Дроздов О. Л., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник, Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6081-2295](https://orcid.org/0000-0001-6081-2295)

Харапонова О. Б., канд. мед. наук, науковий співробітник, Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6854-5539](https://orcid.org/0000-0002-6854-5539)

Гладишева С. А., канд. фарм. наук, асистент каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4595-9445](https://orcid.org/0000-0003-4595-9445)

Information about authors:

Kechyn I. L., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladyshev V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Drozdov O. L., PhD, DSc, Professor, Main Research Worker, Institute of Medical and Biological Problems, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Kharaponova O. B., PhD, Research Worker, Institute of Medical and Biological Problems, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Hladysheva S. A., PhD, Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Technology of Medications, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кечин И. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Дроздов А. Л., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медико-биологических проблем Днепровского государственного медицинского университета, Украина.

Харапонова Е. Б., канд. мед. наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медико-биологических проблем Днепровского государственного медицинского университета, Украина.

Гладышева С. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления, экономики фармации и фармацевтической технологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: Past, present and future / C. Weber, L. Badimon, F. Mach, E. van der Vorst. *Thrombosis and haemostasis*. 2017. Vol. 117, Iss. 7. P. 1258-1264. <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0814>
- [2] Grover S. P., Mackman, N. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis. *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 307. P. 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.003>
- [3] Peripheral artery disease and antiplatelet treatment / V. Tsigkou, G. Siasos, K. Rovos et al. *Current opinion in pharmacology*. 2018. Vol. 39. P. 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.011>
- [4] The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal / G. Patti, G. Micieli, C. Cimminiello, L. Bolognese. *Cardiovascular therapeutics*. 2020. Vol. 2020. P. 8703627. <https://doi.org/10.1155/2020/8703627>
- [5] Purohit T. J., Hanning S. M., Wu Z. (2018). Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical development and technology*. Vol. 23, Iss. 10. P. 942-952. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1484766>
- [6] Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Frontiers in pharmacology*. 2019. Vol. 10. 1196. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01196>
- [7] Flavonolignans inhibit ADP induced blood platelets activation and aggregation in whole blood / M. Bijak, R. Szelenberger, J. Saluk, P. Nowak. *International journal of biological macromolecules*. 2017. Vol. 95. P. 682-688. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.12.002>
- [8] Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy / Z. Y. Wang, M. Chen, L. L. Zhu et al. *Therapeutics and clinical risk management*. 2015. Vol. 11. P. 449-467. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S80437>
- [9] The Effect of Combined Aspirin and Clopidogrel Treatment on Cancer Incidence / A. Leader, R. Zelikson-Saporta, D. Pereg et al. *The American journal of medicine*. 2017. Vol. 130, Iss. 7. P. 826-832. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.022>
- [10] Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel / X. L. Jiang, S. Samant, L. J. Lesko, S. Schmidt. *Clinical pharmacokinetics*. 2015. Vol. 54, Iss. 2. P. 147-166. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0230-6>

- [11] Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопидогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1. С. 74-78. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123717>
- [12] Редькіна Е. А., Гладышев В. В., Бурлака Б. С. Изучение структурно-механических свойств суппозитория с клопидогрелем. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3. С. 281-285. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145218>
- [13] Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопидогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2. С. 185-189. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.2.133214>
- [14] Савленко Е. А., Ткаченко Е. В. Значение управления рисками для качества на этапе доклинических исследований лекарственного препарата. Управління якістю в фармації: матеріали XI наук.-практ. конф. (19 травня 2017 р., м. Харків). Харків: Вид-во НФаУ, 2017. С. 152.
- [15] Национальные особенности доклинических исследований и использования лабораторных животных в России: проблемы и перспективы / А. Н. Мурашев, В. С. Попов, М. С. Красильщикова и др. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015. № 2. С. 35-39.
- [16] Изучение нового производного бензимидазола, имеющего в своей структуре пространственно затрудненный фенольный заместитель, на моделях артериального и венозного тромбоза / А. А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко, К. А. Гайдукова и др. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020. № 3. С. 62-66. <https://doi.org/10.25555/THR.2020.3.0930>
- [17] Clopidogrel: the future choice for preventing platelet activation during coronary stenting? / P. A. Gurbel, C. M. O'Connor, C. C. Cummings, V. L. Serebruanu. *Pharmacological research*. 1999. Vol. 40, Iss. 2. P. 107-111. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0478>

References

- [1] Weber, C., Badimon, L., Mach, F., & van der Vorst, E. (2017). Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: Past, present and future. *Thrombosis and haemostasis*, 117(7), 1258-1264. <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0814>
- [2] Grover, S. P., Mackman, N. (2020). Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis. *Atherosclerosis*, 307, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.003>
- [3] Tsigkou, V., Siasos, G., Rovos, K., Tripyla, N., Tousoulis, D. (2018). Peripheral artery disease and antiplatelet treatment. *Current opinion in pharmacology*, 39, 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.011>
- [4] Patti, G., Micieli, G., Cimminiello, C., & Bolognese, L. (2020). The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovascular therapeutics*, 2020, 8703627. <https://doi.org/10.1155/2020/8703627>
- [5] Purohit, T. J., Hanning, S. M., & Wu, Z. (2018). Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical development and technology*, 23(10), 942-952. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1484766>
- [6] Hua S. (2019). Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1196. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01196>
- [7] Bijak, M., Szelenberger, R., Saluk, J., & Nowak, P. (2017). Flavonolignans inhibit ADP induced blood platelets activation and aggregation in whole blood. *International journal of biological macromolecules*, 95, 682-688. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.12.002>
- [8] Wang, Z. Y., Chen, M., Zhu, L. L., Yu, L. S., Zeng, S., Xiang, M. X., & Zhou, Q. (2015). Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 449-467. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S80437>
- [9] Leader, A., Zelikson-Saporta, R., Pereg, D., Spectre, G., Rozovski, U., Raanani, P., Hermoni, D., & Lishner, M. (2017). The Effect of Combined Aspirin and Clopidogrel Treatment on Cancer Incidence. *The American journal of medicine*, 130(7), 826-832. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.022>
- [10] Jiang, X. L., Samant, S., Lesko, L. J., & Schmidt, S. (2015). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clinical pharmacokinetics*, 54(2), 147-166. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0230-6>
- [11] Redkina, Ye. A., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Pukhalskaya, I. A. (2018). Vyvchennia vplyvu dopomizhnykh rechovyv na vyvillennia

- klopidohreliu z rektalnykh supozytoriiu [The study of excipients' influence on Clopidogrel releasing from the rectal suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(1), 74-78. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123717>
- [12] Redkina, Ye. A., Hladyshev, V. V., & Burlaka, B. S. (2018). Izuchenie strukturno-mekhanicheskikh svoystv supozitoriev s klopidogrelem [The study of structural-mechanical characteristics of suppositories with clopidogrel]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(3), 281-285. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145218>
- [13] Redkina, Ye. A., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., Kechin, I. L. (2018). Vychennia vplyvu kontsentratsii poverkhnevo-aktyvnykh rehovyn na vyvilnennia klopidohreliu z rektalnykh supozytoriiu [Study of influence of the surface-active substances concentration on releasing of clopidogrel from the rectal suppository]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(2), 185-189. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.2.133214>
- [14] Savlenko, E. A. & Tkachenko, E. V. (2017). Znachenie upravleniya riskami dlya kachestva na etape doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennogo preparata [Importance of risk management for quality at the stage of preclinical studies of a medicinal product]. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii*. Proceedings of the 11th scientific-practical conference (pp. 152). Kharkiv: NfaU. [in Russian].
- [15] Murashev, A. N., Popov, V. S., Krasilshchikova, M. S., Zharmukhamedova, T. Yu., Rzhavskiy, D. I., & Khokhlova, O. N. (2015). Natsional'nye osobennosti doklinicheskikh issledovaniy i ispol'zovaniya laboratornykh zhivotnykh v Rossii: problemy i perspektivy [National characteristics of preclinical studies and use of laboratory animals in Russia: problems and prospects]. *Vedomosti Naucnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*, (2), 35-39. [in Russian].
- [16] Spasov, A. A., Kucheryavenko, A. F., Gaidukova, K. A., Sirotenko, V. C. & Zhukovskaya, O. N. (2020). Izuchenie novogo proizvodnogo benzimidazola, imeyushchego v svoei strukture prostranstvenno zatrudnennyi fenol'nyi zamestitel', na modelyakh arterial'nogo i venoznogo tromboza [Study of a new benzimidazole derivative having in its structure a sterically hindered phenolic substituent on models of arterial and venous thrombosis]. *Thromboz, gemostaz i reologiya*, (3), 62-66. [in Russian]. <https://doi.org/10.25555/THR.2020.3.0930>
- [17] Gurbel, P. A., O'Connor, C. M., Cummings, C. C., & Serebruany, V. L. (1999). Clopidogrel: the future choice for preventing platelet activation during coronary stenting? *Pharmacological research*, 40(2), 107-111. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0478>