Article

Сравнение эффективности оригинальной и генерической формы клопидогреля у больных с ИБС

Г.У. Муллабаева *[1], **У.Т. Хайруллаев** [1]

[1] Отделение миниинвазивной кардиохирургии и послеоперационного восстановления, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, 100052, Узбекистан
guzal-m@inbox.ru (Г.М.), umid.0911@mail.ru (У.Х.)

* Correspondence: guzal-m@inbox.ru; Tel.: +998 97 4556334 (Г.М.)

Аннотация:

Цель. Оценить антиагрегационную активность и переносимость Ареплекса (75 мг, ADAMED, Польша) по сравнению с Плавиксом (75 мг, Sanofi-Winthrop Industrie, Франция) у пациентов с ИБС.

Материалы и методы. Слепое рандомизированное исследование с двумя группами включило 40 пациентов со стабильной стенокардией (ФК I-IV). Агрегацию тромбоцитов измеряли анализатором AP 2110 (SOLAR) с индукторами ADP (5 мкмоль/л) и арахидоновой кислотой (0,5 мг/мл) после нагрузочной дозы 300 мг.

Результаты. Через 24 часа в обеих группах наблюдалось снижение степени и скорости агрегации ($p<0.05$), без различий между группами ($p>0.05$). Побочных эффектов не выявлено.

Заключение. Ареплекс биоэквивалентен Плавиксу, хорошо переносится и может быть рекомендован как антиагрегант для пациентов с ИБС.

Ключевые слова: биоэквивалентность, клопидогрель, ареплекс, плавикс, ишемическая болезнь сердца, антиагрегантная терапия.

Comparison of the effectiveness of the original and generic forms of clopidogrel in patients with coronary artery disease (CAD)

Guzal U.Mullabaeva *[1], **Umid T.Khairullaev** [1]

[1] Department of Minimally Invasive Cardiac Surgery and Postoperative Recovery, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, 100052, Uzbekistan

guzal-m@inbox.ru (G.M.), umid.0911@mail.ru (U.Kh.)

Abstract:

Background. To evaluate the antiaggregation activity and clinical tolerability of Areplex (75 mg, ADAMED, Poland) compared to Plavix (75 mg, Sanofi-Winthrop Industrie, France) in CAD patients.

Materials and methods. A blinded, randomized, two-parallel-group study included 40 patients with stable angina (FC I-IV). Platelet aggregation was assessed using the AP 2110 analyzer (SOLAR) with ADP (5 μmol/L) and arachidonic acid (0.5 mg/mL) inducers after a 300 mg loading dose.

Results. At 24 hours post-dose, both groups showed significant reductions in aggregation degree and rate ($p<0.05$), with no intergroup differences ($p>0.05$). Safety profiles were comparable, with no adverse events reported.

Conclusion. Areplex demonstrated bioequivalence to Plavix, with good tolerability, supporting its use as an effective antiplatelet agent in CAD patients.

Keywords: bioequivalence, clopidogrel, areplex, plavix, coronary artery disease, antiplatelet therapy.

Цитирование: Г.У. Муллабаева, У.Т. Хайруллаев. Сравнение эффективности оригинальной и генерической формы клопидогреля у больных с ИБС. **2025**, 2,1, 1. https://doi.org/10.70626/cardiouz-2025-2-00032

Полученный: 10.01.2025
Исправленный: 18.01.2025
Принято: 25.03.2025
Опубликованный: 30.03.2025

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attri- bution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Введение

Ишемическая Болезнь Сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности в западных странах и нашей Республике [4]. Общепризнано, что все три формы острого коронарного синдрома - нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST на ЭКГ являются наиболее частыми клиническими проявлениями ИБС, вносящими основной вклад в смертность населения [2]. Установлено, что основной причиной дестабилизации ИБС является образование внутрикоронарного тромба на поврежденной атеросклеротической бляшке [3]. Тромбоз коронарных артерий развивается вследствие разрушения однослойного эндотелия, ведущего к адгезии, активации и агрегации тромбоцитов. Ключевая роль активации и агрегации тромбоцитов в патофизиологии ОКС является общепризнанной. К настоящему времени имеются убедительные доказательства преимуществ для комплексной антитромботической терапии двух наиболее часто применяемых антитромбоцитарных препаратов: ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогреля. Клопидогрель является производным тиенопиридина, который препятствует АДФ-опосредованной активации тромбоцитов [5]. Препарат приводит к необратимому, неконкурентному ингибированию агрегационной функции тромбоцитов. Активный метаболит клопидогреля ингибирует один из трех известных АДФ-рецепторов тромбоцитов, идентифицированный как P2Y12 рецептор [1]. Накопленные факты свидетельствуют в пользу применения клопидогреля при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемами сегмента ST на ЭКГ при консервативном ведении больных в начале заболевания, а также долгосрочного (на 9–12 месяцев) назначения препарата при остром коронарном синдроме (включая ИМ) без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. При этом у больных без высокого риска кровотечений положительное воздействие вмешательства превосходит опасность геморрагических осложнений. Появление в последние годы генерических препаратов клопидогреля сделали доступным применение этого препарата у широкого круга пациентов.

Целью исследования

Проведенного в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии, было изучение антиагрегационной активности и клинической переносимости препарата Ареплекс в таблетках 75 мг, (производства ADAMED, Польша), в сравнении с препаратом Плавикс в таблетках 75 мг (производства Sanofi-Winthrop Industrie, Франция), у больных с ИБС, для выявления возможности рекомендации препарата для клинического применения в Республике Узбекистан.

Материалы и методы

В слепое, контролируемое, рандомизированное с двумя параллельными группами исследование были включены 40 мужчин и женщин со стабильной стенокардией ФК I-IV. Критериями невключения в исследование были: возраст больных моложе 35 лет и старше 75 лет; вес тела менее 50 кг и более 100 кг; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (СКФ более 60 мг/дл); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; геморрагический синдром, острое патологическое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние; наличие повышенной чувствительности к клопидогрелю и другим компонентам препарата; известная непереносимость ацетилсалициловой кислоты; ХСН 2Б-3 стадии; участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней; отсутствие информированного письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании; острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; острый инфаркт миокарда без патологического зубца Q; прогрессирующая стенокардия; пациенты, получавшие до исследования клопидогрель или какие-либо другие антиагреганты.

Для распределения испытуемых по группам был использован метод простой рандомизации. Больным основной группы (20 человек) был назначен АРЕПЛЕКС в нагрузочной дозе 4 таблетки. Больные, которые составили группу сравнения (20 человек), получали оригинальный препарат аналогичным образом.

Всем больным проводили клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), ЧСС, ЭКГ (девиация сегмента ST), клинические анализы: общий анализ крови с тромбоцитами, коагулограмма, общий анализ мочи; биохимические анализы: АлТ, АсТ, общий билирубин; исследовалась агрегационная активность тромбоцитов.

Забор крови для исследования производили при поступлении пациента в стационар с целью определения агрегации тромбоцитов. Агрегацию тромбоцитов исследуют турбидиметрическим методом Борна, основанном на регистрации изменений светопропускания богатой тромбоцитами плазмы. В работе использовался анализатор агрегации тромбоцитов АР 2110 фирмы «SOLAR». В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовались раствор арахидоновой кислоты в конечной концентрации 0,5 мг/мл для определения чувствительности к аспирину и раствор аденозиндифосфата в конечной концентрации 5 мкмоль/л для выявления чувствительности к клопидогрелу. Агрегация тромбоцитов измерялась как максимальное изменение (увеличение) светопропускания богатой тромбоцитами плазмы в процентах (%) после добавления индукторов. Критерием резистентности к ацетилсалициловой кислоте являлся уровень агрегации тромбоцитов> =20% после индукции арахидоновой кислотой. При уровне агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, менее 20% пациентов рассматривали как чувствительных к ацетилсалициловой кислоте. Переносимость препарата оценивалась в баллах на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

Для сравнения результатов, полученных на всей популяции исследуемых, получавших Ареплекс по отношению к исходным показателям и группе сравнения, уровень значимости (p) устанавливается равным 0,05 и 0,01. Значение p=0,01 используется в данном случае как дополнительная оценка степени выраженности действия препарата или отличия эффектов препаратов. Наличие достоверных отличий при двух значениях уровня значимости указывает на значительный эффект от применения препарата или на его отличие от препарата сравнения. Статистическая обработка включала парный t-тест для нормальных данных, критерий Уилкоксона для ненормальных и тест Мак-Немара для качественных показателей (p<0.05). Анализ выполнен в SPSS v.26.

Результаты

Влияние на гемодинамические параметры. В таблице 1 представлены данные по АД и ЧСС сравниваемых групп. Оба препарата не влияли на уровень АД и ЧСС.

Таблица 1. Изменение АД и ЧСС в группах пациентов
Table 1. Changes in blood pressure and heart rate in patient groups

Показатель	Ареплекс		P	Плавикс		P
	до	после		до	после	
САД, мм.рт.ст	110,5±15,8	108,8±16,4	0,9	117,5±14,6	110±16,4	0,7
ДАД, мм.рт.ст.	70,5±10,25	69,75±11,5	0,7	78,1±9,17	79,9±10,0	0,9
ЧСС, уд в мин	74,2±12,8	72,6±13,4	0,9	75,3±10,9	76,0±11,3	0,9

Переносимость. В группе пациентов, получавших Ареплекс, как и группе сравнения, побочных явлений не наблюдалось. Данные общего анализа крови, сывороточного уровня печеночных ферментов и билирубина представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Изменение общего анализа крови в группах пациентов
Table 2. Changes in the overall blood count in patient groups

Показатель	Ареплекс		P	Плавикс		P
	до	после		до	после	
Гемоглобин	129,15±11,2	127,2±10,99	0,5	122,7±14,7	126,4±13,3	0,4
Эритроциты	4,46±0,45	4,24±0,37	0,1	4,26±0,54	4,27±0,36	0,5
Лейкоциты	8,42±2,65	6,94±1,33	0,05	7,19±2,1	6,88±1,08	0,5

Таблица 3. Изменение уровня ферментов печени и билирубина в группах пациентов
Table 3. Changes in liver enzymes and bilirubin levels in patient groups

Показатель	Ареплекс		P	Плавикс		P
	до	после		до	после	
АлТ	44,35±47,6	44,42±48,96	0,9	27,35±20,26	35,3±36,23	0,5
АсТ	56±66,58	30,21±30,79	0,1	28,35±14,26	27,9±12,68	0,9
Общий билиру-бин	19,28±15,27	17,18±5,37	0,5	14,065±8,03	12,7±5,4	0,5

Влияние на агрегационную активность тромбоцитов. По исходным показателям ААТ обе сравниваемые группы достоверно не различались (таблица 4). Через 24 часа после приема нагрузочной дозы отмечается достоверное снижение как степени, так и скорости агрегации в группе Ареплекса и в группе сравнения, при этом достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось (таблица 5).

Таблица 4. Исходные показатели агрегационной активности тромбоцитов
Table 4. Baseline indicators of platelet aggregation activity

Показатели	Ареплекс	Плавикс	Достоверность
Степень агрегации			
Спонтанная ААТ	1,08±0,9	1,1±0,7	0,9
Спонтанная ААТ	1,16±1,1	1,20±1,3	0,8
АДФ 10 мкмоль	53,6±19,4	52,9±18,8	0,9
АДФ 20 мкмоль	62,1±20,8	63,7±19,5	0,6
Скорость агрегации			
Спонтанная ААТ	1,9±1,1	2,1±1,2	0,8
АДФ 10 мкмоль	59,7±14,8	57,3±16,1	0,9
АДФ 20 мкмоль	60,8±19,1	57,1±20,3	0,9

Таблица 5. Показатели агрегационной активности тромбоцитов через 24 часа после приема нагрузочной дозы
Table 5. Indicators of platelet aggregation activity 24 hours after taking the loading dose

Показатели	Ареплекс	Плавикс	Достоверность
Степень агрегации			
Спонтанная ААТ	0,9±0,4	0,9±0,6	0,5
Спонтанная ААТ	0,9±0,5	0,9±05	0,5
АДФ 10 мкмоль	45,4±12,1	46,7±15,3	0,4
АДФ 20 мкмоль	49,2±14,6	50,8±16,2	0,7
Скорость агрегации			
Спонтанная ААТ	1,08±0,9	1,04±0,8	0,8
АДФ 10 мкмоль	44,6±19,4	46,4±16,5	0,9
АДФ 20 мкмоль	49,1±20,8	47,0±14,7	0,0

Через 5 дней отмывочного периода в обеих группах отмечается возвращение показателей ААТ к исходным значениям (таблица 6).

Таблица 6. Показатели агрегационной активности тромбоцитов через 7 суток
Table 6. Indicators of platelet aggregation activity after 7 days

Показатели	Ареплекс	Плавикс	Достоверность
Степень агрегации			
Спонтанная ААТ	1,07±0,8	1,09±0,9	0,8
Спонтанная ААТ	1,15±1,2	1,18±1,4	0,9
АДФ 10 мкмоль	52,1±18,8	51,8±19,0	0,5
АДФ 20 мкмоль	59,9±14,1	61,5±18,5	0,5

Скорость агрегации			
Спонтанная ААТ	1,8±1,2	1,9±1,1	0,8
АДФ 10 мкмоль	58,6±16,3	55,9±18,3	0,9
АДФ 20 мкмоль	59,5±17,2	57,4±19,2	0,7

Обсуждение:

К генерикам относятся лекарственные средства (ЛС), у которых истек срок действия оригинального патента и которые теперь могут выпускаться другими производителями. Применяется также термин «непатентованный лекарственный препарат» в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения; он означает фармацевтический продукт, который предназначен для взаимозаменяемости с инновационным (оригинальным) препаратом и продается после истечения срока действия патента [8] Генерики играют важную роль – они служат мерой сдерживания затрат и экономии средств в системе здравоохранения, поскольку генерики обычно дешевле, чем их патентованные аналоги, и помогают сэкономить от 9 до 89% цены после потери патента на оригинальный препарат [7]. После выхода на рынок генериков клопидогрела появился интерес к изучению их терапевтической эффективности в сравнении с оригинальным препаратом. Так, через 2 года после выхода генериков клопидогрела проведены систематический обзор и мета-анализ исследований по сравнению эффективности оригинального препарата с 3 генериками у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Целью исследования, проведенного в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии, было изучение антиагрегационной активности и клинической переносимости препарата Ареплекс в таблетках 75 мг, (производства ADAMED, Польша), в сравнении с препаратом Плавикс в таблетках 75 мг (производства Sanofi-Winthrop Industrie, Франция), у больных с ИБС, для выявления возможности рекомендации препарата для клинического применения в Республике Узбекистан. Как показал наш личный опыт, сравниваемые препараты не различались по степени влияния на агрегационную активность тромбоцитов.

Заключение

Препарат Ареплекс (ADAMED, Польша), содержащий активное вещество клопидогрель, показал свою биоэквивалентность с оригинальным препаратом ПЛАВИКС (Sanofi-Winthrop Industrie, Франция). Препарат хорошо переносится больными. Ареплекс может быть рекомендован для применения пациентам в качестве эффективного антиагреганта.

Вклад авторов

Концептуализация: Г.М.; Методология: У.Х.; Анализ: Г.М.; Написание черновика: У.Х.; Редактирование: Г.М.; Руководство: Г.М. Все авторы ознакомились с опубликованной версией рукописи и согласились с ней.

Authors' contribution

Conceptualization: G.M.; Methodology: U.Kh.; Analysis: G.M.; Draft writing: U.Kh.; Editing: G.M.; Management: G.M. All the authors have reviewed the published version of the manuscript and agreed with it.

Источник финансирования

Это исследование не получало внешнего финансирования.

Funding source

This study did not receive external funding.

Соответствие принципам этики

Исследование проводилось в соответствии с принципами Декларации Хельсинки и было одобрено Институциональным обзорным комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (протокольный код №2025/01 от 05.01.2025 года).

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Protocol Code No. 2025/01 dated January 5, 2025).

Информированное согласие на публикацию

Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Consent for publication

Informed consent was obtained from all participants in the study.

Заявление о доступности данных

Данные, полученные и проанализированные в ходе настоящего исследования, доступны у соответствующего автора по обоснованному запросу.

Data Availability Statement

The data obtained and analyzed during the present study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Благодарности

Авторы выражают благодарность медицинскому персоналу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии за помощь в проведении клинической части исследования.

Acknowledgments

The authors would like to thank the medical staff of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology for their assistance in conducting the clinical part of the study.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Сокращения

ИБС	ишемическая болезнь сердца
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ЭКГ	электрокардиограмма
ОКС	острый коронарный синдром
АСК	ацетилсалициловая кислота
АДФ	аденозиндифосфат
ИМ	инфаркт миокарда
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
АД	артериальное давление
ЧСС	Частота сердечных сокращений
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
САД	систолическое артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление
ААТ	альфа-1–антитрипсин
ЛС	лекарственные средства

Литература

[1] Akhmetova A.I., Kleymenova E.B., The use of pharmacogenetic testing for CYP2C19 to personalize the choice of antiplatelet agents in acute coronary syndrome in real clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017; https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-farmakogeneticheskogo-testirovaniya-

po-cyp2c19-dlya-personalizatsii-vybora-antiagregantov-pri-ostrom-koronarnom. in Russian: Ахметова А.И., Клейменова Е.Б., Использование фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017; https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-farmakogeneticheskogo-testirovaniya-po-cyp2c19-dlya-personalizatsii-vybora-antiagregantov-pri-ostrom-koronarnom.

[2] Acute Coronary Syndrome Without ST-Segment Elevation: Russian Clinical Guidelines. 2024 https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST. in Russian: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Российские Клинические рекомендации. 2024 https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.

[3] Panchenko E.P. Mechanisms of development of acute coronary syndrome. RMJ. 2000;8:359. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Mehanizmy_razvitiya_ostrogo_koronarnogo_sindroma. in Russian: Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. РМЖ. 2000;8:359. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Mehanizmy_razvitiya_ostrogo_koronarnogo_sindroma.

[4] Samorodskaya I.V., Klyuchnikov I.V., Shepel R.N., Kakorina E.P., Drapkina O.M. Regional variability of male and female mortality from three forms of ischemic heart disease (comparison of two periods 2017–2019 and 2020–2022). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(4):3984. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3984. in Russian: Самородская И.В., Ключников И.В., Шепель Р.Н., Какорина Е.П., Драпкина О.М. Региональная вариабельность мужской и женской смертности от трех форм ишемической болезни сердца (сравнение двух периодов 2017-2019 и 2020-2022гг). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(4):3984. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3984.

[5] Fateeva V.V., Vorobyeva O.V. Markers of endothelial dysfunction in chronic brain ischemia. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2017;117(4):107-111. https://doi.org/10.17116/jnevro201711741107-111. in Russian: Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(4):107-111 https://doi.org/10.17116/jnevro201711741107-111.

[6] Caldeira D, Fernandes RM, Costa J, et al. Branded versus generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review. J Cardiovasc Pharmacol. 2013;61(4):277-82. https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31827e5c60.

[7] Cameron A, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Laing RO. Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: how much could be saved? Value Health. 2012;15(5):664-73. https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.004.

[8] World Health Organization (WHO). Generic drugs. Geneva: WHO, 2015.

[9] Di Girolamo G, Czerniuk P, Bertuola R, Keller GA. Bioequivalence of two tablet formulations of clopidogrel in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label crossover study https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171421.

[10] Wang L, Di Y, Guo T, Ming JE, Kong F, Yin H, Zhang L, Xie F, Yang N, Ping C, Li Y, Hou J. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Acetylsalicylic Acid in Fixed-Dose Combination with Clopidogrel Versus Enteric Aspirin in Chinese Subjects Under Fasting Conditions: A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study. Adv Ther. 2020 Jun;37(6):2696-2709. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01369-z. Epub 2020 May 16. PMID: 32418143

[11] Tong Pei , Jing Yang, Chaoying Hu, Xiaoping Chen, Shili Gong, Xiao Hu, Lin Li, Lan Zhang Pharmacokinetics and Bioequivalence of Clopidogrel Hydrogen Sulfate Tablets in Fed and Fasted Conditions: An Open-Label, Randomized, Semireplicated Crossover Study in Healthy Chinese Volunteers 2020 Oct;9(7):813-820. https://doi.org/10.1002/cpdd.804. Epub 2020 May 26.

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам.Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенныйлюдей или имущество, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals.The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.