

## [Клопидогрел-ЛЕКСВМ](#)



### Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Клопидогрел](#)

### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)  
[Госреестр](#)<sup>МНН</sup> [Википедия](#)<sup>МНН</sup>  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

<b>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой</b>	<b>1 таб.</b>
клопидогрел	75 мг

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.  
7 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.  
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Антиагрегантное средство. Избирательно уменьшает связывание аденозина дифосфата (АДФ) с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов гликопротеина IIb/IIIa под действием АДФ, нарушая агрегацию тромбоцитов.

Уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, не влияет на активность фосфодиэстеразы (ФДЭ). Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней).

Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы 400 мг. При длительном назначении терапевтических доз клопидогрела (75 мг/сут) заметное ингибирование агрегации тромбоцитов отмечается уже в первый день лечения. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) развивается через 4-7 дней постоянного приема в дозе 50-100 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7-10 дней). После окончания лечения эффект клопидогрела на агрегацию и время кровотечения обычно снижается в течение 5 дней.

#### Фармакокинетика

##### Всасывание

Абсорбция и биодоступность препарата высокая. После повторного перорального приема дозы 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Концентрация основного соединения в плазме низкая, через 2 ч после приема не достигает предела измерения (0,025 мкг/л). Клопидогрел и его основной циркулирующий метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (98 и 94% соответственно).

##### Метаболизм

Клопидогрел быстро метаболизируется в печени. Его основной метаболит является неактивным и составляет около 85 % циркулирующего в плазме соединения.  $C_{max}$  данного метаболита в плазме (около 3 мг/л после применения повторных пероральных доз в 75 мг) наблюдается через час после приема. Кинетика основного метаболита показала линейную зависимость (повышение концентрации в плазме в зависимости от дозы) в пределах доз от 50 до 150 мг клопидогрела. Концентрация основного метаболита в плазме после приема 75 мг/сут ниже у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (клиренс креатинина 5-15 мл/мин) по сравнению с больными с заболеваниями почек средней тяжести (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми лицами.

Клопидогрел является предшественником действующего вещества. Его активный метаболит образуется путем окисления клопидогрела и последующего гидролиза. Окислительная ступень регулируется, в первую очередь, изоферментами цитохрома P450: 2B6 и 3A4. Активный метаболит быстро и необратимо связывается с тромбоцитарными рецепторами и подавляет агрегацию тромбоцитов. Этот метаболит в плазме не обнаруживается.

#### Выведение

Около 50% препарата выделяется почками с мочой и приблизительно 46% с калом в течение 120 ч после введения.  $T_{1/2}$  основного метаболита составляет 8 ч после однократного и повторного приема. Концентрации выделяемых почками метаболитов - 50%

#### Фармакокинетика особых групп

Несколько полиморфных ферментов системы P450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита - 2-оксоклопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19\*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели гена изофермента CYP2C19\*2 и изофермента CYP2C19\*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% среди представителей европеоидной расы и в 99% среди представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные со сниженным метаболизмом, представлены изоферментами CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8, но они редко встречаются в общей популяции. Опубликованные данные по частоте встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19 представлены в таблице.

Частота встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19 Частота %			
	Европеоиды (n=1356)	Негроиды (n=966)	Монголоиды (n=573)
Интенсивный метаболизм изофермента CYP2C19*1/*1	74	66	38
Промежуточный метаболизм изофермента CYP2C19* 1/*2 или *1/*3	26	29	50
Сниженный метаболизм изофермента CYP2C19*2/*2 или *2/*3 или *3/*3	2	4	14

Влияние генотипа изофермента CYP2C19 на фармакокинетику активного метаболита клопидогрела была исследована у 227 человек в 7 опубликованных исследованиях. У лиц со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C19 наблюдалось уменьшение  $C_{max}$  и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) активного метаболита на 30-50% после приема нагрузочной дозы в 300 мг или 600 мг и последующей поддерживающей дозы в 75 мг. Сниженная активность метаболита клопидогрела может привести к меньшей степени ингибирования тромбоцитов или к их повышенной реактивности. Ослабленный антитромбоцитарный ответ на прием клопидогрела был описан для лиц с промежуточным и сниженным метаболизмом в 21 исследовании на 4520 субъектах. Относительная разница в антитромбоцитарном ответе между группами с разным генотипом отличалась по исследованиям из-за использования различных методов оценки ответа, но была больше 30%. Связь между генотипом изофермента CYP2C19 и исходом терапии клопидогрелом была оценена в двух пострегистрационных клинических исследованиях (исследование CLARITY-TIMI28 (n=465) и TRITON-TIMI38 (n=1477) и 5 когортных исследований (n=6489). В CLARITY-TIMI28 и в одном из когортных исследованиях (Trenk, n=765) частота сердечно-сосудистых событий существенно не различалась в зависимости от генотипа. В TRITON-TIMI38 и трех когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti, n=3516) пациенты с промежуточным и сниженным метаболизмом имели большую частоту сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) или тромбирование стента по сравнению с пациентами с хорошим метаболизмом. В пятом когортном исследовании (Simon, n=2208) увеличение частоты сердечно-сосудистых событий наблюдали только у пациентов со сниженным метаболизмом.

Фармакогенетическое тестирование позволяет определить генотип с вариабельностью активности изофермента CYP2C19.

Возможны также генетические варианты других ферментов системы P450 с эффектами на способность образования активных метаболитов клопидогрела.

## Показания к применению:

— профилактика тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий;

— в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) для профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме: с подъемом сегмента ST при возможности проведения тромболитической терапии; без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q), в т.ч. у больных, подвергающихся стентированию.

## Относится к болезням:

- [Инсульт](#)
- [Инфаркт миокарда](#)
- [Ишемический инсульт](#)
- [Миокардит](#)
- [Окклюзия](#)
- [Стенокардия](#)
- [Тромбоз](#)

## Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение (в т.ч. кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние);
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

*С осторожностью:* умеренная печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (ХПН), патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травмы, операции), склонность к кровотечениям, одновременный прием АСК, варфарина, НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, наследственное снижение функции изофермента CYP2C19.

## Способ применения и дозы:

Внутрь, независимо от приема пищи.

Для профилактики тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий - по 75 мг 1 раз/сут.

У больных с инфарктом миокарда лечение можно начинать с первых дней по 35-й день инфаркта миокарда, а у больных с ишемическим инсультом - в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ишемического инсульта.

Для профилактики тромботических осложнений *при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)* - начинают с однократного приема нагрузочной дозы - 300 мг, а затем принимают по 75 мг/сут (в сочетании с АСК в дозах 75-325 мг/сут, рекомендуемая доза - 100 мг/сут). Максимальный благоприятный эффект наступает через 3 мес. Курс лечения - до 1 года. Для профилактики тромботических осложнений *при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST)* - по 75 мг/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 нед. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 возможно уменьшение эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования у таких пациентов не установлен.

## Побочное действие:

Клопидогрел, как правило, хорошо переносится. Нежелательные явления редко требуют отмены лечения клопидогрелом.

*Со стороны органов кроветворения:* нечасто - тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко - нейтропения, в т.ч. выраженная; очень редко - тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, анемия в т.ч. апластическая, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения.

*Аллергические реакции:* очень редко - анафилактические реакции, сывороточная болезнь.

*Со стороны нервной системы:* нечасто - головная боль, головокружение, парестезии, внутричерепное кровотечение, в т.ч. с летальным исходом; очень редко - спутанность сознания, галлюцинации, нарушение вкуса.

*Со стороны органов чувств:* нечасто - кровоизлияние в конъюнктиву глаза, сетчатку; редко - вертиго.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - гематома; очень редко - тяжелые кровотечения, кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение артериального давления.

*Со стороны дыхательной системы:* очень часто - носовое кровотечение; очень редко - бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, легочное кровотечение, кровохарканье.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - диарея, боль в животе, диспепсия, кровотечение из ЖКТ; нечасто - язва желудка и 12-перстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко - забрюшинное кровотечение; очень редко - панкреатит, колит, в т.ч. язвенный или лимфоцитарный, стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит, нарушение функциональных проб печени, кровотечение из ЖКТ с летальным исходом.

*Со стороны кожных покровов:* часто - подкожные кровоизлияния; нечасто - кожная сыпь, зуд, пурпура; очень редко - ангионевротический отек, крапивница, эритематозная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, экзема, красный плоский лишай.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* очень редко - гемартроз, артрит, артралгия, миалгия.

*Со стороны мочеполовой системы:* нечасто - гематурия; очень редко - гломерулонефрит, гиперкреатининемия.

*Местные реакции:* часто - кровотечения в месте инъекции.

*Лабораторные показатели:* нечасто - удлинение времени кровотечения.

*Прочие:* очень редко - лихорадка.

## **Передозировка:**

*Симптомы:* удлинение времени кровотечения, геморрагические осложнения.

*Лечение:* остановка кровотечения, переливание тромбоцитарной массы.

## **Применение при беременности и кормлении грудью:**

Применение клопидогрела противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усиливать интенсивность кровотечений, поэтому такую комбинацию применять не рекомендуется.

Ацетилсалициловая кислота не изменяет АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, вызываемую клопидогрелом. Клопидогрел усиливает действие ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, поэтому при совместном применении этих препаратов необходимо соблюдать осторожность.

Назначение блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях).

Одновременное применение гепарина не изменяет ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Клопидогрел при совместном приеме не изменяет потребности в гепарине и действия гепарина на свертывание крови. Однако, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

НПВП: в клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако, в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время не известно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому назначение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью.

Комбинированное применение с другими препаратами: не выявлено значимых клинических взаимодействий при одновременном назначении клопидогрела и таких препаратов, как атенолол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гиполипидемические средства, нифедипин, дигоксин, фенобарбитал, циметидин, эстрогены, теофиллин, фенитоин, толбутамид. Клопидогрел ингибирует активность фермента CYP2C9 системы цитохрома P450 при одновременном применении с препаратами, которые метаболизируются при участии данного фермента (фенитоин, толбутамин), поэтому возможно их повышение в плазме крови. Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Одновременный прием препаратов, ингибирующих систему CYP2C19 (например, омепразол), не рекомендуется. Антациды не влияют на всасывание клопидогрела.

Одновременный прием клопидогрела с пищей и питьем: прием пищи не оказывает никакого влияния. Клопидогрел можно принимать независимо от приема пищи.

## **Особые указания и меры предосторожности:**

В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.

Больных следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения препарата кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства (включая стоматологическое) или если врач назначает новое для пациента лекарственное средство.

В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени. При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Не рекомендуется назначать пациентам с ишемическим инсультом давностью менее 7 дней. Препараты, содержащие гидрогенизированное касторовое масло, могут вызывать диспепсию и диарею.

Очень редко на фоне приема клопидогрела развивалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, иногда после краткосрочного применения. Состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, ассоциированной с неврологическими нарушениями, поражением почек и лихорадкой. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура потенциально жизнеугрожающее состояние, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

При отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата. Опыт применения у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и/или умеренной степенью печеночной недостаточности ограничен.

### *Особенности действия препарата при первом приеме или при его отмене*

Никаких особенностей действия при первом приеме или отмене клопидогрела не зарегистрировано. Никаких специальных действий врача (фельдшера) или пациента при пропуске одной или нескольких доз препарата не требуется.

### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Клопидогрел не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или работы с механизмами.

### **При нарушениях функции почек**

Опыт применения у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) ограничен.

### **При нарушениях функции печени**

Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности.

Опыт применения у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности ограничен.

### **Применение в пожилом возрасте**

У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

### **Применение в детском возрасте**

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

### **Условия хранения:**

Хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности - 2,5 года.

### **Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Klopidogrel-LEKSVM>