# Клопидогрел-ЛЕКСВМ



## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Клопидогрел

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

| ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** | **1 таб.** |
|---|---|
| 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/IIIaпод 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 пациетов 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 Р450: 2В6 и 3А4. 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 Р450 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 изоферментаCYP2C19* 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-TTMI38 (n=1477) и 5 когортных исследований (n=6489). В CLAR1TY-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 Р450 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 – тромботическая 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 кислотына 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, проведённом 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 Р450 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 гидрогенезированное 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 плазмафёрез.

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