# Клопигрант А



## Полезные ссылки:

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

## Форма выпуска:

***Форма выпуска, описание и состав***

***Капсулы с модифицированным высвобождением*** твердые желатиновые капсулы № 0, с корпусом белого и крышечкой зеленого цвета и надписью черными чернилами " MICRO " на корпусе и " MICRO " на крышечке; содержимое капсул - смесь гранул (пеллет) белого или почти белого цвета и оранжевого цвета.

| | **1 капс.** |
|---|---|
| ацетилсалициловая кислота | 100 мг |
| клопидогрела гидросульфат | 97.838 мг, |
| что соответствует содержанию клопидогрела | 75 мг |

*Вспомогательные вещества (гранулы ацетилсалициловой кислоты):* сахароза (в виде микросфер) - 57.777 мг, сахароза - 11.378 мг, повидон K-30 - 1.378 мг, гипромеллоза - 8.889 мг, метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер 1:1 (тип А, эудрагит L 30 D ) - 40.555 мг, натрия гидроксид - 0.111 мг, тальк - 0.953 мг, титана диоксид - 0.78 мг, макрогол 6000 - 0.4 мг.
*Вспомогательные вещества (гранулы клопидогрела):* сахароза (в виде микросфер) - 70.35 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 1.875 мг, кросповидон - 3.75 мг, сахароза - 3.75 мг, гипромеллоза - 7.5 мг, макрогол 6000 - 0.5625 мг, тальк - 1.40625 мг, титана диоксид - 0.46875 мг.
*Капсула {корпус):* титана диоксид - 2.1118%, вода очищенная - 14-15%, желатин - до 100%; *капсула {крышечка):* железа оксид желтый - 0.15%, краситель синий патентованный V - 0.0065%, титана диоксид - 1.74%, вода очищенная - 14-15%, желатин - до 100%.
*Состав чернил для маркировки капсулы:* этанол - 29-33%, изопропиловый спирт - 9-12%, бутанол - 4-7%, шеллак - 24-28%, железа оксид черный - 24-28%, аммиак водный - 1-3%, пропиленгликоль - 0,5-2%.

7 шт. - стрипы алюминиевые (1) - пачки картонные.
7 шт. - стрипы алюминиевые (2) - пачки картонные.
7 шт. - стрипы алюминиевые (4) - пачки картонные.
7 шт. - стрипы алюминиевые (12) - пачки картонные.
10 шт. - стрипы алюминиевые (1) - пачки картонные.
10 шт. - стрипы алюминиевые (3) - пачки картонные.
10 шт. - стрипы алюминиевые (9) - пачки картонные.

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Комбинированный антиагрегантный препарат.

*Ацетилсалициловая кислота (АСК)* подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования простагландиновой ЦОГ-1 и вследствие этого, уменьшения образования тромбоксана $A_2$, являющегося индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Этот эффект сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцитов.

АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, в то время как клопидогрел усиливает воздействие АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

*Клопидогрел* представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, за счет того, что блокирует активацию тромбоцитов высвобождаемым АДФ. В связи с необратимостью связи клопидогрела с АДФ-рецепторами тромбоцитов тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Т.к. образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно достаточное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Оба активных вещества в монотерапии и при одновременном применении способны предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

Клиническое исследование ACTIVE-A показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приемом только одной АСК) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне сосудов ЦНС или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.

Преимущество приема клопидогрела в сочетании с АСК по сравнению с приемом АСК в сочетании с плацебо выявлялось рано и сохранялось на протяжении всего периода исследования (до 5 лет). Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, было в основном обусловлено большим уменьшением частоты инсультов.

Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболии вне сосудов ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, применение клопидогрела в сочетании с АСК уменьшало общее количество дней госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии.

***Фармакокинетика***

*АСК*

После всасывания АСК подвергается гидролизу с образованием салициловой кислоты, $C_{max}$ которой в плазме достигаются через 1 ч после приема АСК. Благодаря быстрому гидролизу через 1.5-3 ч после приема внутрь препарата АСК в плазме практически не определяется.

АСК слабо связывается с плазменными белками и имеет небольшой $V_d$ (10 л). Ее метаболит - салициловая кислота - хорошо связывается с белками плазмы крови, но ее связь с белками плазмы крови зависит от ее концентрации в плазме крови (нелинейная связь). При низких концентрациях (<100 мкг/мл) около 90% салициловой кислоты связывается с альбумином плазмы крови. Салициловая кислота хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, включая ЦНС, грудное молоко и ткани плода.

АСК при приеме в сочетании с клопидогрелом быстро подвергается гидролизу в плазме крови до салициловой кислоты с $T_{1/2}$, составляющим 0.3-0.4 ч для доз АСК 75-100 мг. Салициловая кислота, главным образом, подвергается конъюгации в печени с образованием салицилуровой кислоты, фенольного глюкуронида и ацильного глюкуронида, а также большого количества второстепенных метаболитов.

Салициловая кислота имеет $T_{1/2}$ из плазмы крови приблизительно составляющий 2 ч. Метаболизм салицилата является насыщаемым и общий клиренс снижается при более высоких сывороточных концентрациях вследствие ограниченной способности печени к образованию салицилуровой кислоты и фенольного глюкуронида. После приема токсических доз АСК (10-20 г), плазменный $T_{1/2}$ может увеличиваться до 20 ч. При высоких дозах АСК, элиминация салициловой кислоты соответствует кинетике нулевого порядка (то есть скорость элиминации зависит от плазменной концентрации) с $T_{1/2}$, составляющим 6 ч или больше.

Почечная экскреция неизмененного активного вещества зависит от pH мочи. При повышении pH более 6.5 почечный клиренс свободного салицилата увеличивается с <5% до >80%. После приема терапевтических доз в моче приблизительно обнаруживается: 10% принятой дозы в виде салициловой кислоты, 75% принятой дозы в виде

салицилуровой кислоты, 10% принятой дозы - в виде фенольных глюкуронидов и 5% принятой дозы - в виде ацильных глюкуронидов.

*Клопидогрел*

При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние $C_{max}$ неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2.2-2.5 мг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после его однократного приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой его абсорбция составляет примерно 50%.

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы (на 98% и 94% соответственно) и данная связь in vitro является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется по двум метаболическим путям. Первый путь: метаболизм осуществляется с помощью эстераз, что приводит к гидролизу с образованием неактивного метаболита - производного карбоксильной кислоты (составляет 85% от циркулирующих в системном кровотоке метаболитов). Второй путь: метаболизм с помощью нескольких изоферментов системы цитохрома Р450. При этом вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиольного производного клопидогрела. Активный метаболит образуется преимущественно с помощью CYP2C19, а также с участием некоторых других изоферментов, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов.

После приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг $C_{max}$ активного метаболита в 2 раза превышает таковую после приема в течение 4 дней поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг, при этом его $C_{max}$ достигается приблизительно через 30-60 мин после приема клопидогрела.

В течение 120 ч после приема внутрь $^{14}C$-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности - кишечником. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного и курсового приема клопидогрела $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

*Фармакогенетика*

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела при исследовании агрегации тромбоцитов ex vivo варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C39*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной расы (99%). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 имеют два указанных выше аллеля гена с потерей функции. Опубликованная частота встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) и по данным мета-анализа 6 исследований (335 добровольцев, принимавших клопидогрел), в которые входили лица с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) (индуцированной АДФ) у здоровых добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 принимали клопидогрел по схеме: 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, принимавших клопидогрел по схеме 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен. Это связано с тем, что проведенные до настоящего времени клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы для лиц пожилого возраста.

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым поражением почек (КК от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (25%) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых

добровольцев, принимавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у больных с тяжелым поражением печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отлична у представителей различных этнических групп. Имеются ограниченные литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить клиническое значение влияния генотипов изофермента CYP2C19 на клинические исходы.

На основании фармакокинетики и особенностей метаболизма обоих активных веществ препарата между ними не ожидается клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

## Показания к применению:

Препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту.

*Предотвращение атеротромботических осложнений*

У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:

— без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;

— с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса.

*Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)*

У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения.

## Относится к болезням:

- Аритмия
- Инсульт
- Инфаркт миокарда
- Миокардит
- Стенокардия
- Тромбоз
- Тромбоэмболия
- Фибрилляция предсердий
- Фиброз

## Противопоказания:

Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин) из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты; острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других НПВП, сочетание бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости НПВП (из-за содержания в составе препарата АСК); мастоцитоз, при котором применение АСК может вызвать тяжелые аллергические реакции, включая развитие шока с гиперемией кожных покровов, снижением АД, тахикардией и рвотой (из-за содержания в составе препарата АСК); редкие наследственные состояния, такие как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (из-за содержания в составе препарата лактозы); беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены); повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата.

*С осторожностью:* при умеренной печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), при которой возможна предрасположенность к кровотечениям (ограниченный клинический опыт применения); почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести при КК 30-60 мл/мин (ограниченный клинический опыт применения); травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства; заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений,

особенно внутриглазных или желудочно-кишечных (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, при симптомах нарушений со стороны верхних отделов ЖКТ); недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте; одновременном применении НПВП, в т.ч. и селективных ингибиторов ЦОГ-2; подагре, гиперурикемии (АСК, в т.ч. и в низких дозах, повышает концентрацию мочевой кислоты в крови); бронхиальной астме и аллергии в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на АСК); у пациентов с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2C19; у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за риска развития гемолиза); одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и тромболитических средств; одновременном применении метотрексата в дозе более 20 мг в неделю; одновременном применении лекарственных препаратов, ассоциирующихся с риском развития кровотечения и лекарственных препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2C8 (таких как репаглинид, паклитаксел) из-за выявленного лекарственного взаимодействия; одновременном приеме алкоголя (этанола) (из-за наличия в составе препарата АСК); при указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел) из-за возможности перекрестных аллергических и гематологических реакций.

## Способ применения и дозы:

Препарат следует принимать 1 раз/сут вне зависимости от приема пищи.

***Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19***

*Острый коронарный синдром (ОКС)*

Лечение начинают как можно раньше после появления симптомов. Прием препарата начинают после приема однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно - клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг/сут, а при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST - в сочетании с тромболитиками или без них. Поскольку применение более высоких доз АСК связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг. При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3 месяцу лечения.

Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 мес.

У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST лечение следует продолжать не менее 4 недель.

*Фибрилляция предсердий*

Препарат следует принимать 1 раз/сут, после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов.

***Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19***

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз клопидогрела (600 мг - нагрузочная доза, затем - 150 мг 1 раз/сут ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

***Особые группы пациентов***

Безопасность и эффективность у **детей** до настоящего времени не установлены.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция режима дозирования не требуется.

Терапевтический опыт применения препарата ограничен применением у **пациентов с умеренно выраженными заболеваниями печени**, которые могут иметь склонность к развитию геморрагического диатеза. Поэтому при применении препарата у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Имеется ограниченный терапевтический опыт применения препарата у **пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью**. Поэтому при применении препарата у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

## Побочное действие:

Безопасность клопидогрела в клинических исследованиях была изучена более чем у 44 000 пациентов, в т.ч. более чем у 12 000 пациентов, принимавших его в течение года или более, и у 30 000 пациентов, принимавших одновременно клопидогрел и АСК; в клиническом исследовании CURE безопасность клопидогрела в сочетании с АСК была оценена у более 6200 пациентов, принимавших их в течение 1 года и более.

Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A и при постмаркетинговом применении комбинации клопидогрел+АСК, клопидогрела в качестве монотерапии и АСК в качестве монотерапии.

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (определить частоту возникновения побочного действия по имеющимся данным не представляется возможным).

*Геморрагические нежелательные явления*

Геморрагические нежелательные явления, в т.ч. пурпура/кровоподтеки; носовые кровотечения; гематурия; кровоизлияния в ткани кожи, в кости и мышцы; гематомы; кровоизлияния в полость суставов (гемартрозы), в конъюнктиву, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза; кровотечения из дыхательных путей, кровохарканье; кровотечения из операционной раны; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты); кровотечения из ЖКТ, забрюшинные кровоизлияния.

Кровотечения и кровоизлияния были наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата, главным образом, они возникали в течение первого месяца лечения.

*Часто:* большие кровотечения[1] - угрожающие жизни кровотечения, требующие переливания 4 и более единиц крови; другие большие кровотечения, требующие переливания 2-3 единиц крови; не угрожающие жизни большие кровотечения (по данным
исследования COMMIT частота развития больших нецеребральных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний была "нечасто")[1]; малые кровотечения (по данным исследования ACTIVE-A частота развития малых кровотечений была "очень часто")[1]; кровотечения в месте пункции сосудов[1,2]; кровоподтеки[2]; гематомы[2].

Частота больших кровотечений при применении комбинации клопидогрел+АСК зависела от дозы АСК (<100 мг - 2.6%; 100-200 мг - 3.5%, >200 мг - 4.9%), так же, как и их частота при применении одной АСК (<100 мг - 2%, 100-200 мг - 2.3%, >200 мг - 4%).

У пациентов, прекративших лечение более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащение случаев больших кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4.4% - при приеме клопидогрела+АСК против 5.3% - при приеме одной АСК). У пациентов, остававшихся на антиагрегантной терапии в течение последних 5 дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих кровотечений после вмешательства составляла 9.6% (клопидогрел+АСК) и 6.3% (одна АСК).

*Нечасто:* кровотечения с летальным исходом[1]; угрожающие жизни кровотечения [кровотечения со снижением гемоглобина крови более чем на 5 г/дл (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была "часто")[1]; кровотечения, требующие хирургического вмешательства[1]; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты) (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была "часто")[1]; кровотечения, требующие введения инотропных препаратов][1]; тяжелые кровотечения (наиболее часто наблюдались пурпура, носовые кровотечения; реже встречались гематурия и внутриглазные кровоизлияния, главным образом, конъюнктивальные[2]).

*Редко:* внутриглазные кровоизлияния со значительным ухудшением зрения[1], забрюшинные кровоизлияния[1].

*Частота неизвестна* (*постмаркетинговый опыт применения):* - серьезные случаи кровотечений[2], главным образом, кровоизлиянии в ткани кожи[2], в кости, мышцы и полость суставов (гемартроз)[2], в глазные ткани (конъюнктивальные, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза)[2], кровотечения из дыхательных путей[2], кровохарканье[2], носовые кровотечения[2], гематурия[2], кровотечения из операционной раны[2]; внутричерепные кровоизлияния[3], включая случаи со смертельным исходом[3], особенно у пациентов пожилого возраста; другие случаи кровотечений со смертельным исходом (в частности, кровотечения из ЖКТ и забрюшинные кровоизлияния[2].

*Со стороны системы кроветворения*

Нечасто - уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤$80\times10^9$/л, но >$30\times10^9$/л[1], лейкопения[1], уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1]; редко - нейтропения[1], включая тяжелую нейтропению (<$0.45\times10^9$/л)[1] (хотя риск миелотоксического действия при применении клопидогрела является достаточно низким, его возможность следует учитывать, когда у пациента, принимающего клопидогрел, развивается лихорадка и другие инфекционные проявления); очень редко - апластическая анемия[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови ≤$30\times10^9$/л[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - агранулоцитоз[2,3]; апластическая анемия[2,3]/панцитопения[2,3], тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нейтропения[3], бицитопения[3], нарушения костномозгового кроветворения[3], лейкопения[3], гранулоцитопения[3], анемия[1], приобретенная гемофилия А[2], тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)[2].

*Со стороны нервной системы*

Нечасто - головная боль[1], головокружение[1] и парестезии[1]; редко - вертиго[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - изменение вкусовых ощущений[2].

*Со стороны пищеварительной системы*

Часто - желудочно-кишечные кровотечения[1], диспепсия[1], абдоминальные боли[1], диарея[1]; нечасто - тошнота[1], гастрит[1], метеоризм[1], запор[1], рвота[1], язва желудка[1] и язва двенадцатиперстной кишки[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - колит (включая язвенный или лимфоцитарный колит)[2,3], панкреатит[2], стоматит[2], эзофагит[3], ульцерация/перфорация пищевода[3], эрозивный гастрит[3], эрозивный дуоденит[3], язва или язвенная перфорация желудка и/или двенадцатиперстной кишки[3], симптомы поражения верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия[3], язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)[3] и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)[3], перфорация кишечника[3] (эти реакции могут сопровождаться или не сопровождаться кровотечением, и могут возникать при применении любой дозы АСК, а также у пациентов, как имеющих предостерегающие симптомы и серьезные желудочно-кишечные осложнения в анамнезе, так и не имеющих), острый панкреатит, являющийся проявлением реакции гиперчувствительности на АСК[3].

*Со стороны печени и желчевыводящих путей*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гепатит (неинфекционной этиологии)[2], острая печеночная недостаточность[2], повышение активности печеночных ферментов[3], поражение печени, главным образом, гепатоцеллюлярное[3], хронический гепатит[3].

*Со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто - кожная сыпь[1], зуд[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - макуло-папулезная, эритематозная или эксфолиативная сыпь[2], крапивница[2], зуд[2], ангионевротический отек[2], буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)[2], острый генерализованный экзантематозный пустулез[2], синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)[2], экзема[2], плоский лишай[2], фиксированная кожная сыпь (единичные или множественные изменения кожи, обычно в виде эритематозных бляшек округлой или овальной формы, появляющихся в одном и том же месте при очередном приеме препарата)[3].

*Со стороны иммунной системы*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрестные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел)[2], анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3].

*Психические нарушения*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - спутанность созначния[2], галлюцинации[2].

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - васкулит[2], включая пурпуру Шенлейн-Геноха[3], снижение АД[2], синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром), обусловленный реакцией гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту[3].

*Со стороны дыхательной системы*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - бронхоспазм[2], интерстициальный пневмонит[2], эозинофильная пневмония[2], некардиогенный отек легких при постоянном применении препарата, связанный с реакцией повышенной чувствительности[3].

*Со стороны костно-мышечной системы*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - артралгия[2], артрит[2], миалгия[2].

*Со стороны мочевыделительной системы*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гломерулопатия, включая гломерулонефрит[2], острое нарушение функции почек (особенно у пациентов с существовавшей ранее почечной недостаточностью, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, нефритическим синдромом или у пациентов, одновременно принимающих диуретики)[3].

*Со стороны половой системы и молочной железы*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гинекомастия[2].

*Со стороны органа слуха*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - потеря слуха[3], шум в ушах[3].

*Со стороны обмена веществ*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - гипогликемия[3], подагра[3].

*Общие расстройства*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - лихорадка[2]; отеки, о которых сообщалось при приеме АСК в высоких (противовоспалительных) дозах.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) - отклонение от нормы показателей функционального состояния печени[2], увеличение концентрации креатинина в крови[2].

[1] Нежелательные эффекты, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и АСК.

[2] Нежелательные эффекты, которые наблюдались при применении клопидогрела.

[3] Нежелательные эффекты, которые наблюдались при применении АСК.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

В качестве меры предосторожности препарат не следует принимать в I и II триместрах беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе АСК препарат противопоказан в III триместре беременности.

В экспериментыльных исследованиях на животных не выявлено ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов клопидогрела на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Однако достаточных по объему и контролированных исследований у беременных женщин не проводилось. У АСК было установлено наличие тератогенного действия, хотя в клинических исследованиях было установлено, что дозы АСК до 100 мг/сут, ограниченно применяемые в акушерстве и требующие специализированного мониторинга, показали себя безопасными.

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом следует прекратить, т.к. установлено, что АСК выделяется с грудным молоком, а исследования на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты также экскретируются в молоко лактирующих крыс. Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком у человека.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или не фибрин-специфических тромболитических препаратов и гепарина была проанализирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК. В связи с недостаточностью клинических данных по совместному применению комбинации ацетилсалициловая кислота+клопидогрел и *тромболитических средств* при их одновременном применении следует соблюдать осторожность.

Между *ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa* и препаратом возможно фармакодинамическое взаимодействие, что требует осторожности при их совместном применении.

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы *гепарина* и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между комбинацией ацетилсалициловая кислота+клопидогрел и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, в связи с чем совместное применение этих препаратов требует осторожности.

Одновременное применение препарата и *непрямых антикоагулянтов (варфарина)* может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения МНО у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременное применение варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение *НПВП, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2,* в сочетании с препаратом не рекомендуется. Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что ибупрофен (принимаемый в дозе 400 мг за 8 ч до или в течение 30 мин после непосредственного приема АСК в дозе 81 мг в форме немедленного высвобождения) может ингибировать эффект низких доз АСК на агрегацию тромбоцитов. Однако при нерегулярном приеме ибупрофена никаких клинически значимых эффектов его на антиагрегантное действие АСК не ожидается.

Поскольку *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)* нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом следует проводить с осторожностью.

Т.к. клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19 ожидается, что применение препаратов, которые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и *сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19*. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются *омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол*. Одновременное применение с клопидогрелом ингибиторов протоновой помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонового насоса одновременно с приемом препарата, то следует применять ингибитор протоновой помпы с незначительным влиянием на активность CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол.

Клопидогрел увеличивал системную экспозицию репаглинида у здоровых добровольцев. Исследования in vitro показали, что увеличение системной экспозиции *репаглинида* является следствием ингибирования изофермента CYP2C8 глюкуронидным метаболитом клопидогрела. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов, которые выводятся из организма преимущественно путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела).

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми препаратами с целью изучения возможного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с *атенололом, нифедипином* или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;

- одновременное применение *фенобарбитала, циметидина и эстрогенов* не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;

- фармакокинетические показатели *дигоксина и теофиллина* не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;

- *антацидные средства* не уменьшали абсорбции клопидогрела;

- *фенитоин и толбутамид* можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств, например, фенитоина, толбутамида и некоторых НПВС, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9.

Сообщалось о взаимодействии АСК со следующими лекарственными средствами:

- *урикозурические лекарственные средства (препараты, способствующие выведению мочевой кислоты) (бензбромарон, пробенецид, сульфинпиразон)* - требуется соблюдать осторожность, т.к. АСК может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения;

- *метотрексат,* принимаемый в дозах более 20 мг в неделю, следует применять с осторожностью при его сочетании с препаратом (в связи наличием в составе препарата АСК), т.к. АСК может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что, в свою очередь, может увеличить его миелотоксическое действие;

- *метамизол* при одновременном применении с АСК может уменьшать влияние АСК на агрегацию тромбоцитов. Поэтому эту комбинацию следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих низкие дозы АСК для кардиопротективного действия;

- *ацетазоламид* **-** рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении салицилатов и ацетазоламида из-за повышения риска развития метаболического ацидоза;

- *вакцина против ветряной оспы* **-** рекомендуется, чтобы пациенты не принимали салицилаты в течение 6 месяцев после вакцинации против ветряной оспы, т.к. во время заболевания ветряной оспой наблюдались случаи развития синдрома Рейе после приема салицилатов;

- *левотироксин* **-** салицилаты, особенно в дозах более 2 г/сут, могут ингибировать связывание гормонов щитовидной железы с белками-носителями и поэтому приводить к начальному преходящему увеличению концентраций свободных гормонов щитовидной железы с последующим снижением их концентраций. Следует мониторировать концентрации гормонов щитовидной железы;

- *вальпроевая кислота* **-** одновременное применение вальпроевой кислоты и салицилатов может приводить к снижению связывания вальпроевой кислоты с белками крови и ингибированию метаболизма вальпроевой кислоты, приводящими к повышению общей сывороточной концентрации вальпроевой кислоты и сывороточной концентрации ее свободной фракции;

- одновременное применение *тенофовира дизопроксил фумарата* и НПВП может увеличивать риск развития почечной недостаточности;

- *ингибиторы АПФ, противосудорожные средства (фенитоин и вальпроевая кислота), бета-адреноблокаторы, диуретики и пероральные гипогликемические средства* - возможно взаимодействие этих препаратов с АСК, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах;

- при одновременном применении *этанола* с АСК увеличивается риск развития кровотечения при хроническом употреблении больших количеств алкоголя (этанола). Кроме того, этанол может увеличивать риск поражения ЖКТ при применении АСК. Поэтому пациентам, принимающим АСК, следует употреблять алкоголь (этанол) с осторожностью.

- *диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa* - в клинических исследованиях по применению клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤325 мг, проведенных с участием более чем 30 000 пациентов, не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия с этими препаратами.

## Особые указания и меры предосторожности:

*Кровотечения и гематологические нарушения*

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), количество тромбоцитов в периферической крови, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Одновременное применение препарата с варфарином не рекомендуется, т.к. это может увеличить интенсивность кровотечения.

В связи с наличием в составе препарата двух антиагрегантных средств его следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, получающих НПВП (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитические препараты. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. и скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства.

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и при этом нет необходимости в постоянной антиагрегантной терапии, то за 5-7 дней до операции клопидогрел следует отменить.

Препарат увеличивает время кровотечения, поэтому его следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно кровотечений из ЖКТ и внутриглазных кровоизлияний).

Пациентов следует предупреждать о том, что при приеме препарата для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, чем обычно, и что в случае возникновения любых необычных (по локализации или продолжительности) кровотечений следует сообщить об этом лечащему врачу.

Перед любым предстоящим хирургическим вмешательством и перед тем, как приступить к приему любого нового лекарственного препарата, пациентам следует информировать врача (в т.ч. стоматолога) о лечении препаратом.

*Недавно перенесенный ишемический инсульт*

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным ишемическим преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих повышенный риск развития ишемического осложнения, комбинация АСК и клопидогрела увеличивает возможность развития больших кровотечений. Поэтому применение препарата у таких пациентов следует проводить с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от его применения.

*Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура*

Очень редко, после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

*Приобретенная гемофилия*

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при применении клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны прекратить применение клопидогрела и наблюдаться и лечиться специалистами по данному заболеванию.

*Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)*

У пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, которые могли принимать непрямые антикоагулянты, было показано преимущество непрямых антикоагулянтов по сравнению с монотерапией АСК или применением клопидогрел + АСК в уменьшении риска развития инсульта.

*Функциональная активность изофермента CYP2C19*

У пациентов с низкой метаболической активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Поэтому пациенты с острым коронарным синдромом или подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и принимающие клопидогрел, могут иметь большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, которые могут быть использованы при выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении клопидогрела в более высоких дозах у пациентов с низкой активностью CYP2C19, однако эффективность и безопасность применения клопидогрела в повышенных дозах у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 до настоящего времени не установлены.

*Перекрестные аллергические реакции и/или гематологические реакции между тиенопиридинами*

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел), т.к. сообщалось о наличии перекрестных аллергических реакций между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения, нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

*Почечная недостаточность*

Клопидогрел+АСК не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Опыт применения клопидогрела у пациентов легкой и умеренной почечной недостаточностью ограничен. Поэтому у этой группы пациентов комбинацию клопидогрел+АСК следует применять с осторожностью.

*Печеночная недостаточность*

Клопидогрел+АСК не следует применять у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности. Опыт применения клопидогрела у пациентов с заболеваниями печени средней тяжести, которые могут иметь предрасположенность кровотечениям, ограничен. Поэтому у этой группы пациентов клопидогрел+АСК следует применять с осторожностью.

*Осторожность, требующаяся вследствие наличия в составе препарата АСК*

У пациентов с бронхиальной астмой или другими аллергическими заболеваниями в анамнезе, т.к. у них имеется повышенный риск развития реакций гиперчувствительности.

У пациентов с подагрой, т.к. АСК в низких дозах увеличивает концентрацию уратов в крови.

Возможно наличие взаимосвязи между приемом АСК и развитием синдрома Рейе, редкого и опасного для жизни заболевания, обычно наблюдавшегося в продромальном периоде инфекций у детей, протекающего с развитием энцефалопатии и острой жировой дистрофии печени и быстрым развитием печеночной недостаточности, которое может приводить к смертельному исходу.

Этанол может увеличивать риск поражения ЖКТ при его приеме на фоне лечения АСК. Поэтому следует соблюдать осторожность при употреблении алкоголя (этанола) во время лечения АСК. Кроме того, пациентов необходимо предупредить о риске развития кровотечения вследствие хронического употребления больших количеств алкоголя (этанола) во время приема комбинации клопидогрел+АСК.

Препарат следует применять под тщательным медицинским наблюдением у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из-за риска развития гемолиза.

Следует избегать одновременного приема левотироксина и салицилатов, особенно в дозах выше 2 г/сут.

*Влияние на ЖКТ*

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе или у пациентов даже с незначительными симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению.

При лечении препаратом в любой момент могут возникнуть симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия, изжога, тошнота, рвота и желудочно-кишечное кровотечение. Несмотря на то, что при лечении препаратом незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ, такие как диспептические расстройства, встречаются часто, лечащий врач всегда в этих случаях должен исключать изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, даже при отсутствии в анамнезе патологии со стороны ЖКТ.

Пациентов следует информировать о симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ и проинструктировать о том, что в случае их появления необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

*Прочее*

Препарат содержит гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызвать желудочное расстройство или диарею.

*Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами*

Препарат не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако в случае возникновения у пациента неблагоприятных побочных реакций со стороны нервной системы и психики возможно снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, что может препятствовать занятию такими видами деятельности. В таких случаях вопрос о возможности занятия потенциально опасными видами деятельности должен решать лечащий врач.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Klopigrant_A