ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

фармакодинамика. Клопидогрел селективно угнетает связывание АДФ с рецептором на повехности тромбоцита и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под воздействием АДФ и, таким образом, угнетает агрегацию тромбоцитов. Клопидогрел также угнетает агрегацию тромбоцитов, индуцированную другими агонистами, путем блокирования повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ, необратимо модифицирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Тромбоциты, вошедшие во взаимодействие с клопидогрелом, изменяются до конца их жизненного цикла. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается со скоростью, отвечающей скорости обновления тромбоцитов.

С первого дня применения в повторных суточных дозах 75 мг препарата отмечают существенное замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это действие прогрессивно усиливается и стабилизируется между 3-м и 7-м днем. При стабильном состоянии средний уровень угнетения агрегации под действием суточной дозы 75 мг составляет от 40 до 60%. Агрегация тромбоцитов и длительность кровотечения возвращаются к начальному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Фармакокинетика. После приема внутрь в дозе 75 мг быстро всасывается в ЖКТ. Средние пиковые концентрации в плазме крови неизмененного клопидогрела (около 2,2–2,5 нг/мл после однократной дозы 75 мг перорально) достигались приблизительно через 45 мин после приема. Абсорбция составляет не менее 50%, как показывает экскреция метаболитов клопидогрела с мочой. Клопидогрел и основной (неактивный) метаболит, циркулирующий в крови, *in vitro* обратимо связываются с белками плазмы человека (98 и 94% соответственно). Эта связь остается насыщенной *in vitro* в пределах широкого диапазона концентраций.

Клопидогрел экстенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* существует два основных пути его метаболизма: один проходит с участием эстераз и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (которое составляет 85% всех метаболитов, циркулирующих в плазме крови), а в другой вовлечены ферменты системы цитохрома Р450. Сначала клопидогрел превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел. В результате дальнейшего метаболизма 2-оксо-клопидогрела образуется тиоловое производное — активный метаболит. *In vitro* этот метаболический путь опосредован ферментами CYP 3A4, CYP 2C19, CYP 1A2, CYP 2B6. Активный метаболит клопидогрела, который был выделен *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами на тромбоцитах, препятствуя агрегации тромбоцитов.

Через 120 ч после приема внутрь около 50% принятой дозы выделяется с мочой и 46% — с калом. После перорального приема однократной дозы $T_{1/2}$ клопидогрела составляет около 6 ч. $T_{1/2}$ основного (неактивного) метаболита, циркулирующего в крови, составляет 8 ч после однократного и многократного приема препарата.

Фармакогенетика. Несколько полиморфных ферментов CYP 450 преобразуют клопидогрел в активный метаболит, активируя его. CYP 2C19 участвует в образовании как активного, так и промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика активного метаболита и антитромбоцитарные эффекты, по данным измерения агрегации тромбоцитов, отличаются в зависимости от генотипа CYP 2C19. Аллель CYP 2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, в то время как аллели CYP 2C19*2 и CYP 2C19*3 соответствуют ослабленному метаболизму. Данные аллели отвечают за 85% аллелей, ослабляющих функцию у пациентов европеоидной и 99% у монголоидной расы. К другим аллелям, ассоциированным с ослабленным метаболизмом, относятся CYP 2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но у населения их выявляют гораздо реже.

ПОКАЗАНИЯ

профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых:

у больных, перенесших инфаркт миокарда (начало лечения — через несколько дней, но не позже чем через 35 дней после возникновения), ишемический инсульт (начало лечения — через 7 дней, но не позже чем через 6 мес после возникновения), или у которых диагностированы заболевания периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей);

у больных с острым коронарным синдромом:

без подъема сегмента *ST* (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца *Q*), в том числе у пациентов, которым был установлен стент при проведении чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);

с острым инфарктом миокарда, с подъемом сегмента *ST* в комбинации с АСК (у больных, которые получают стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия).

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий. Клопидогрел в комбинации с АСК показан взрослым пациентам с фибрилляцией предсердий, которые имеют по меньшей мере один фактор риска возникновения сосудистых событий, у которых существуют противопоказания к лечению антагонистами витамина К (АВК) и которые имеют низкий риск возникновения кровотечений, для профилактики атеротромботических

и тромбоэмболических событий, в том числе инсульта (см. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА).

ПРИМЕНЕНИЕ

взрослые и больные пожилого возраста. Внутрь по 1 таблетке (75 мг) 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Больным с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца *Q* на ЭКГ) лечение Атерокардом начинают с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжают дозой 75 мг 1 раз в сутки в сочетании с АСК в дозе 75–325 мг/сут. Поскольку применение АСК в более высоких дозах повышает риск кровотечения, рекомендуется не превышать дозу АСК 100 мг. Оптимальная длительность лечения не установлена. Результаты исследований свидетельствуют в пользу применения препарата до 12 мес, а максимальный эффект отмечали через 3 мес лечения.

Больным с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST клопидогрел назначают по 75 мг 1 раз в сутки, начиная с однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, с применением тромболических препаратов или без них. Лечение больных в возрасте старше 75 лет начинают без нагрузочной дозы клопидогрела. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать по крайней мере 4 нед. Пользу от комбинации клопидогрела с АСК более 4 нед при данном заболевании не изучали.

Пациентам с фибрилляцией предсердий клопидогрел необходимо применять в однократной дозе 75 мг. Одновременно с клопидогрелем следует начать и продолжать применение АСК (в дозе 75–100 мг/сут) (см. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА).

В случае пропуска приема дозы:

если с момента, когда требовалось принять очередную дозу, прошло меньше 12 ч, пациент должен немедленно принять пропущенную дозу, а следующую дозу уже принимать в обычное время;

если прошло больше 12 ч, пациент должен принять очередную дозу в обычное время и не удваивать дозу с целью компенсации пропущенной дозы.

Дети и подростки. Клопидогрел не следует применять детям, поскольку нет данных об эффективности препарата (см. Фармакодинамика).

Почечная недостаточность. Опыт применения препарата у пациентов с почечной недостаточностью ограничен. Препарат следует применять с осторожностью (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Печеночная недостаточность. Опыт применения препарата у пациентов с заболеваниями печени и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен. Препарат следует применять с осторожностью (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

гиперчувствительность к клопидогрелу или любому из компонентов препарата, тяжелое нарушение функции печени, острое кровотечение (пептическая язва, внутричерепное кровоизлияние).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; нейтропения, включая тяжелую нейтропению; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ); апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы: сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции; перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридинами (таких как тиклопидин, прасугрель) (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Со стороны нервной системы: внутричерепные кровотечения (в некоторых случаях — с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение изменение вкуса.

Со стороны органа зрения: кровотечение в область глаза (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное).

Со стороны органа слуха и равновесия: вертиго.

Со стороны сосудистой системы: гематома, тяжелое кровоизлияние, кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны ЖКТ: желудочно-кишечные кровотечения, диарея, боль в животе, диспепсия, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; ретроперитонеальные кровоизлияния желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (в частности язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Со стороны гепатобилиарной системы: острое нарушение функций печени, гепатит, аномальные результаты показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: подкожное кровоизлияние; сыпь, зуд, внутрикожные кровоизлияния (пурпура); буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозное высыпания с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной и костной ткани: костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: гематурия гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови.

Психиатрические нарушения: галлюцинации, спутанность сознания.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: носовое кровотечение; кровотечения респираторного пути (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония.

Общие нарушения: лихорадка.

Лабораторные исследования: удлинение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов и тромбоцитов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

кровотечение и гематологические нарушения. Из-за риска развития кровотечения и гематологических побочных эффектов следует немедленно провести развернутый анализ крови и/или другие соответствующие тесты, если во время применения препарата наблюдаются симптомы, свидетельствующие о возможности кровотечения (см. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ). Как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует с осторожностью применять пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также в случае применения пациентами АСК, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2. Необходимо внимательно следить за проявлениями симптомов кровотечения, в том числе скрытого кровотечения, особенно в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце и хирургических вмешательств. Одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку это может усилить интенсивность кровотечений (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

В случае планового хирургического вмешательства, которое временно не требует применения антитромбоцитарных средств, лечение клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Пациент должен сообщить врачу (в том числе стоматологу) о том, что он принимает клопидогрел, перед назначением ему любой операции или перед применением нового лекарственного средства. Клопидогрел удлиняет продолжительность кровотечения, поэтому его следует осторожно применять пациентам с повышенным риском кровотечения (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного).

Больных следует предупредить, что во время лечения клопидогрелом (отдельно или в комбинации с АСК) кровотечение может останавливаться позже, чем обычно, и что они должны сообщать врачу о каждом случае необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Очень редко наблюдались случаи ТТП после применения клопидогрела, иногда даже после его кратковременного применения. ТТП проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией с неврологическими проявлениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально опасным состоянием, которое может приводить к летальному исходу и потому требует немедленного лечения, в том числе и проведения плазмафереза.

Недавно перенесенный ишемический инсульт. Из-за недостаточности данных не рекомендуется назначать клопидогрел в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2C19 (CYP 2C19). Фармакогенетика: у пациентов с генетически сниженной функцией CYP 2C19 наблюдается сниженная концентрация активного метаболита клопидогрела в плазме крови и менее выражен антитромбоцитарный эффект. Сейчас существуют тесты, которые позволяют выявить генотип CYP 2C19 у пациента.

Поскольку клопидогрел превращается в активный метаболит частично под действием CYP 2C19, применение препаратов, снижающих активность этого фермента, вероятнее всего, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови. Однако клиническое значение этого взаимодействия не выяснено. Поэтому в качестве меры предупреждения следует избегать одновременного применения сильных и умеренных ингибиторов CYP 2C19 (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, перечень ингибиторов CYP 2C19 приведен в разделе Фармакокинетика).

Аллергические перекрестные взаимодействия. Пациентов следует проверить на предмет наличия в анамнезе гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (как тиклопидин, прасугрель), поскольку поступали сообщения о перекрестной аллергии между тиенопиридинами (см. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

Нарушение функции почек. Терапевтический опыт применения клопидогрела пациентам с почечной недостаточностью ограничен, поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. ПРИМЕНЕНИЕ).

Нарушение функции печени. Опыт применения препарата у пациентов с заболеваниями печени средней тяжести и возможностью возникновения геморрагического диатеза ограничен, поэтому таким больным клопидогрел следует назначать с осторожностью (см. ПРИМЕНЕНИЕ).

Вспомогательные вещества. Атерокард содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

Применение в период беременности и кормления грудью. Из-за отсутствия клинических данных применения клопидогрела в период беременности препарат нежелательно назначать беременным (в качестве меры предосторожности). Опыты на животных не выявили негативного влияния клопидогрела на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие.

Неизвестно, проникает ли клопидогрел в грудное молоко. В исследованиях на животных показано, что он проникает в грудное молоко, поэтому во время лечения препаратом кормление грудью следует прекратить.

Фертильность. Во время исследований на лабораторных животных не выявлено отрицательного влияния клопидогрела на фертильность.

Дети. Безопасность и эффективность применения препарата в детском возрасте не установлены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Препарат не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. В случаях, если во время лечения наблюдается головокружение, следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

оральные антикоагулянты. Не рекомендуется одновременное применение с препаратом, поскольку существует риск повышения интенсивности кровотечения.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Атерокард следует с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском кровотечения из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, при которых одновременно применяют ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

АСК. АСК не изменяет ингибиторное действие клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Однако одновременное применение 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение одного дня не вызывало значительного увеличения времени кровотечения. Поскольку возможно взаимодействие между клопидогрелом и АСК с повышением риска кровотечения, одновременное

применение этих препаратов требует осторожности. Несмотря на это, клопидогрел и АСК принимали вместе в течение до одного года.

Гепарин. По данным исследования, клопидогрел не требовал коррекции дозы гепарина и не изменял действие гепарина на коагуляцию у здоровых лиц. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующее действие клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Поскольку возможно взаимодействие между клопидогрелом и гепарином с повышением риска кровотечения, одновременное применение требует осторожности.

Тромболитические средства. Безопасность одновременного применения клопидогрела, фибриноспецифических или фибринонеспецифических тромболитических агентов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимого кровотечения была аналогичной отмечаемой при одновременном применении тромболитических препаратов и гепарина с АСК.

НПВП. Одновременное применение клопидогрела и напроксена может увеличивать количество скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако пока нет данных о взаимодействии препарата с другими НПВП и до сих пор не установлено, повышается ли риск кровотечений при применении со всеми НПВП. Поэтому необходима осторожность при одновременном применении НПВП, в частности ингибиторов ЦОГ-2 с клопидогрелом.

Комбинация с другими лекарственными средствами. Поскольку клопидогрел превращается в свой активный метаболит частично под действием CYP 2C19, то применение препаратов, снижающих активность этого фермента, может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови, а также к снижению клинической эффективности. Следует избегать одновременного применения препаратов, которые угнетают активность CYP 2C19.

К препаратам, угнетающим активность CYP 2C19, относятся: омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонного насоса. Хотя доказательства свидетельствуют о том, что степень угнетения активности CYP 2C19 под действием разных препаратов, относящихся к классу ингибиторов протонного насоса, неодинаковая, существуют данные, указывающие на возможность взаимодействия практически со всеми препаратами этого класса. Поэтому следует избегать одновременного применения ингибиторов протонного насоса, за исключением случаев, когда это абсолютно необходимо. Нет доказательств того, что другие препараты, уменьшающие выработку кислоты в желудке, как, например, H_2-блокаторы или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела.

В результате исследований не выявлено клинически значимого взаимодействия при применении клопидогрела одновременно с *атенололом, нифедипином* или с обоими препаратами. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогрела оставалась практически неизменной при одновременном применении с фенобарбиталом, циметидином и эстрогеном.

Фармакокинетические свойства *дигоксина* или *теофиллина* не изменялись при одновременном применении с клопидогрелом. Антацидные средства не влияют на уровень абсорбции клопидогрела.

Данные исследований свидетельствуют о том, что карбоксильные метаболиты клопидогрела могут угнетать активность цитохрома P450 2C9. Это может потенциально повышать уровни в плазме крови фенитоина, толбутамида и НПВП, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 2C9. Несмотря на это, результаты исследований свидетельствуют, что фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом.

Не отмечено клинически значимого взаимодействия препарата с диуретиками, блокаторами бета-адренорецепторов, ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов, средствами, расширяющими коронарные сосуды, антацидами, антидиабетическими (включая инсулин), гипохолестеринемическими, противоэпилептическими средствами, антагонистами гликопротеина IIb/IIIa, при гормонозаместительной терапии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

симптомы: удлиненное время кровотечения с последующими осложнениями.

Лечение: симптоматическое. При необходимости быстрой коррекции удлиненного периода кровотечения эффект препарата может быть устранен переливанием тромбоцитарной массы. Антидот фармакологической активности клопидогрела неизвестен.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.