ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зилт, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: клопидогрел.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 75 мг клопидогрела (в виде клопидогрела гидросульфата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Вид на изломе: от белого до почти белого цвета шероховатая масса с пленочной оболочкой розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зилт показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений

- у взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (ИИ) (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированном заболевании периферических артерий (ЗПА);
- у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС):
  - ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ);
  - острый ИМ с подъемом сегмента ST, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов, перенесших ЧКВ, или у пациентов, получающих медикаментозное лечение, включая тромболитическую/фибринолитическую терапию.

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией)

- у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), имеющих, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать антагонисты витамина К (АВК) и имеют низкий риск развития кровотечений, клопидогрел в сочетании с АСК показан для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, включая инсульт.

У взрослых пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) среднего или высокого риска или с малым ИИ (в комбинации с АСК)

Клопидогрел в комбинации с АСК показан:

- взрослым пациентам с ТИА среднего или высокого риска (оценка по шкале ABCD2*≥ 4) или с малым ИИ (NIHSS**≤ 3) в течение 24 часов после события ТИА или ИИ.

* Шкала для оценки риска раннего инсульта после ТИА базируется на следующих параметрах: возраст, артериальное давление (АД), клинические симптомы, продолжительность ТИА и сахарный диабет.

** Шкала инсульта Национального института здоровья.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Недавно перенесенный ИМ, недавно перенесенный ИИ и диагностированное ЗПА

Рекомендуемая доза – 75 мг один раз в сутки.

ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q)

Лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг или 600 мг. Нагрузочная доза 600 мг может быть назначена пациентам младше 75 лет, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Затем продолжать прием клопидогрела в дозировке 75 мг один раз в сутки совместно с АСК в дозе 75–325 мг. Поскольку более высокие дозы АСК были связаны с более высоким риском развития кровотечения, не рекомендуется превышать дозу АСК 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения официально не установлена. Данные клинических исследований подтверждают возможность продолжительности лечения до 12 месяцев. Максимальная эффективность терапии наблюдалась через 3 месяца лечения.

Острый ИМ с подъемом сегмента ST

- У пациентов, получающих медикаментозное лечение, включая тромболитическую/фибринолитическую терапию, клопидогрел назначают в дозе 75 мг один раз в сутки с или без нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК, а также с тромболитическими препаратами или без них. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать не менее 4 недель.
- При показаниях к ЧКВ
    - применение клопидогрела следует начинать с нагрузочной дозы 600 мг у пациентов, проходящих первичное ЧКВ, и у пациентов, проходящих ЧКВ более чем через 24 часа после получения фибринолитической терапии;
    - нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг следует назначать пациентам, проходящим ЧКВ в течение 24 часов после получения фибринолитической терапии.

Лечение клопидогрелом следует продолжать в дозе 75 мг один раз в сутки в комбинации с АСК. В клинической практике поддерживающая доза АСК составляет 75–325 мг в сутки. Поскольку более высокие дозы АСК были связаны с более высоким риском развития кровотечения, не рекомендуется превышать дозу АСК 100 мг. Комбинированную терапию следует начинать по возможности сразу после появления симптомов и продолжать не более 12 месяцев.

Фибрилляция предсердий

Клопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке 75–100 мг ежедневно (см. раздел 5.1.).

ТИА среднего или высокого риска или малый ИИ

Взрослым пациентам с ТИА среднего или высокого риска (оценка по шкале ABCD2 ≥ 4) или с малым ИИ (NIHSS ≤ 3) назначают нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг, после которой продолжают терапию клопидогрелом в дозе 75 мг один раз в сутки и АСК (75–100 мг один раз в сутки). Терапию клопидогрелом и АСК следует начинать в течение 24 часов после события и продолжать в течение 21 дня, затем назначают терапию одним антиагрегантным препаратом.

Фармакогенетика (пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19)

Низкая активность изофермента CYP2C19 связана с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. раздел 5.2., подраздел «Фармакогенетика»). У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 можно рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела. Точный режим дозирования для данной популяции пациентов в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен.

Пропуск дозы

Если пропущен прием препарата в течение:

- *менее 12 часов* после запланированного времени: пациенты должны принять дозу немедленно, а затем принять следующую дозу в обычное запланированное время;
- *более 12 часов* после запланированного времени: пациенты должны принять следующую дозу в обычное запланированное время и не должны удваивать дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты старше 75 лет

ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q)

Пациентам в возрасте старше 75 лет не рекомендуется назначать нагрузочные дозы клопидогрела 600 мг из-за повышенного риска развития кровотечения (см. раздел 4.4.).

Острый ИМ с подъемом сегмента ST

Пациенты, получающие медикаментозное лечение, которым показана тромболитическая/фибринолитическая терапия: применение клопидогрела у пациентов старше 75 лет следует начинать без нагрузочной дозы.

Первичное ЧКВ или ЧКВ более чем через 24 часа после введения тромболитической/фибринолитической терапии

Пациентам в возрасте 75 лет и старше следует соблюдать осторожность при назначении нагрузочной дозы 600 мг (см. раздел 4.4.).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.4.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены (см. раздел 5.1.).

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к клопидогрелу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- при печеночной недостаточности средней степени тяжести, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения);
- при почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения);
- при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в частности, желудочно-кишечных или внутриглазных), и в особенности при одновременном применении лекарственных средств, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (таких как АСК и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП));
- у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения: вследствие травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний; а также у пациентов, получающих лечение АСК, гепарином, варфарином, блокаторами гликопротеина (GP) IIb/IIIa, НПВП, в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также другими лекарственными средствами, применение которых связано с риском развития кровотечений, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. раздел 4.5.);
- при одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (репаглинид, паклитаксел) (см. раздел 4.5.);
- у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел 4.2. и раздел 5.2., подраздел «Фармакогенетика»);
- при указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций);
- при недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ИИ

(при сочетании с АСК).

Кровотечение и гематологические нарушения

В связи с риском развития кровотечения и нежелательных реакций со стороны крови (см. раздел 4.8.) в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных в вопросе возникновения кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел, как и другие антитромбоцитарные средства, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих АСК, гепарин, ингибиторы GPIIb/IIIa, НПВП (в том числе ингибиторы ЦОГ-2), СИОЗС и мощные индукторы изофермента CYP2C19. В связи с повышенным риском развития кровотечения тройная антитромбоцитарная терапия (клопидогрел + АСК + дипиридамол), применяемая для вторичной профилактики инсульта, не рекомендуется пациентам с острым некардиоэмболическим ИИ или ТИА.

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и (или) после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе скрытого. Не рекомендуется одновременный прием клопидогрела с пероральными антикоагулянтами, поскольку это может увеличить интенсивность кровотечения (см. раздел 4.5.). Одновременное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения, поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и варфарина (см. раздел 4.5.).

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (такие как АСК, НПВП) у пациентов, принимающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, им следует сообщить об этом лечащему врачу.–Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST в возрасте ≥ 75 лет не рекомендуется назначать нагрузочные дозы клопидогрела 600 мг из-за повышения риска развития кровотечения у этой группы пациентов.

Из-за ограниченности клинических данных у пациентов в возрасте 75 лет и старше с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым было выполнено ЧКВ, а также из-за повышенного риска развития кровотечений применение нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг следует рассматривать только после индивидуальной оценки риска развития кровотечения у пациента.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

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

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме 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 наблюдаться и лечиться у гематолога и прекратить прием клопидогрела.

Недавно перенесенный ИИ

Начало терапии

- У пациентов с острым малым ИИ или с ТИА среднего или высокого риска двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) (клопидогрел и АСК) должна начаться не позднее чем через 24 часа после появления симптомов события.
- Данные о соотношении пользы и риска краткосрочной двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым малым ИИ или с ТИА среднего или высокого риска и с внутричерепным кровоизлиянием (нетравматическим) в анамнезе отсутствуют.
- Монотерапия клопидогрелом у пациентов с ИИ, не являющимся малым, должна начаться только через 7 дней после начала события.

Пациенты с ИИ, не являющимся малым (NIHSS > 4)

Ввиду отсутствия данных не рекомендуется назначать двойную антиагрегантную терапию.

Пациенты, недавно перенесшие малый ИИ или ТИА среднего или высокого риска, которым показано или которым запланировано вмешательство

Данные в поддержку применения двойной антиагрегантной терапии у пациентов, которым показана каротидная эндартерэктомия или внутрисосудистая тромбэктомия, а также у пациентов, которым запланированы тромболизис или антикоагулянтная терапия, отсутствуют. В указанных ситуациях не рекомендуется назначать двойную антиагрегантную терапию.

Функциональная активность изофермента CYP2C19

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при ОКС или ЧКВ возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19.

Ожидается, что применение лекарственных средств, которые индуцируют активность изофермента CYP2C19, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела и повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел.

Имеются тесты для определения генотипа изофермента CYP2C19, которые могут быть использованы в выборе терапевтической стратегии. Следует рассмотреть вопрос о

применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. раздел 4.2. и раздел 5.2., подраздел «Фармакогенетика»).

Перекрестные аллергические 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, прасугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических и (или) гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел 4.8.). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как кожная сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и 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

Опыт применения клопидогрела у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничен. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у этой группы пациентов.

Печеночная недостаточность

Имеется ограниченный опыт применения клопидогрела у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, которые могут быть предрасположены к развитию геморрагического диатеза. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у данной группы пациентов.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения

Имеется повышенный риск развития кровотечения вследствие их потенциального аддитивного эффекта с клопидогрелом. Лечение следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Пероральные антикоагулянты (например, варфарин)

Одновременное применение клопидогрела и пероральных антикоагулянтов не рекомендуется, так как данная комбинация может усилить кровотечение (см. раздел 4.4.). Хотя прием клопидогрела 75 мг в сутки не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или международное нормализованное отношение (МНО) у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск развития кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

Блокаторы GPIIb/IIIa

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия между клопидогрелом и блокаторами GPIIb/IIIa, их одновременное применение требует осторожности, особенно у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел 4.4.).

АСК

АСК не изменяет ингибирующее действие клопидогрела на аденозиндифосфат- (АДФ)-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг два раза в день в течение одних суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. При одновременном приеме клопидогрела и АСК следует соблюдать осторожность, так как между ними возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения (см. раздел 4.4.). Тем не менее, в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК (75–325 мг один раз в сутки) на протяжении периода до одного года.

Гепарин

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 антиагрегантного действия клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечения. При одновременном применении следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4.).

Тромболитики

Безопасность одновременного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических средств и гепарина была изучена у пациентов с острым ИМ. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае одновременного применения тромботических средств и гепарина с АСК (см. раздел 4.8.).

НПВП

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, одновременное 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 неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому применение НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом, следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.4.).

СИОЗС

Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

Индукторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных средств, которые

индуцируют активность этого изофермента, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови.

Рифампицин, являясь мощным индуктором изофермента CYP2C19, при одновременном применении с клопидогрелом приводит как к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск развития кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно мощные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел (см. раздел 4.4.).

Ингибиторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, применение лекарственных средств, ингибирующих этот изофермент, может привести к уменьшению образования активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19.

Мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы

Одновременный прием клопидогрела с омепразолом в дозе 80 мг (одновременно или с перерывом в 12 ч между приемами двух препаратов) снижает экспозицию активного метаболита клопидогрела на 45 % при приеме нагрузочной дозы и на 40 % при приеме поддерживающей дозы. Снижение экспозиции было связано с уменьшением ингибирования агрегации тромбоцитов на 39 % при приеме нагрузочной дозы и на 21 % при приеме поддерживающей дозы. Предполагается, что эзомепразол взаимодействует с клопидогрелом аналогичным образом.

Данные наблюдений и клинических исследований о последствиях этих фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с точки зрения развития основных кардиоваскулярных событий противоречивы. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременный прием клопидогрела с омепразолом или эзомепразолом.

Менее выраженное снижение экспозиции метаболита наблюдалось при приеме препарата с пантопразолом или лансопразолом.

При одновременном приеме пантопразола в дозе 80 мг один раз в сутки концентрация активного метаболита клопидогрела снижалась на 20 % при приеме нагрузочной дозы и на 14 % при приеме поддерживающей дозы, что сопровождалось снижением среднего уровня ингибирования агрегации тромбоцитов на 15 % и 11 % соответственно. Полученные результаты указывают на возможность совместного применения клопидогрела и пантопразола.

Другие лекарственные средства

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми лекарственными средствами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с атенололом и (или) нифедипином клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;

- одновременное применение фенобарбитала и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- доказательства влияния других лекарственных средств, снижающих кислотность желудка, таких как блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов или антациды, на антиагрегантное действие клопидогрела отсутствуют;
- антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВП, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9;
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т. ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GPIIb/IIIa: в клинических исследованиях клинически значимых нежелательных взаимодействий не было выявлено.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C8

Показано, что 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, преимущественно выводящихся из организма путем метаболизма с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций (см. раздел 4.4.).

Опиоидные агонисты

Как и в случае с другими ингибиторами P2Y12 для приема внутрь, одновременное применение опиоидных агонистов может замедлять и снижать всасывание клопидогрела, вероятно, за счет замедленного опорожнения желудка. Клиническое значение данного взаимодействия неизвестно. Следует рассмотреть возможность применения антиагрегантного препарата для парентерального применения у пациентов с ОКС, которым требуется одновременное применение морфина или других опиоидных агонистов.

Усиленная антиретровирусная терапия (АРТ)

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и получающие усиленную АРТ, имеют высокий риск развития сосудистых событий. У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, усиленную ритонавиром или кобицистатом, было продемонстрировано значительное снижение подавления агрегации тромбоцитов.
Хотя клиническая значимость полученных результатов окончательно не подтверждена, в полученных спонтанных сообщениях описывались ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие АРТ, усиленную ритонавиром, у которых наблюдались случаи повторной окклюзии после дезобструкции или перенесенных тромботических явлений при применении нагрузочной дозы клопидогрела. Средний показатель ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) может быть снижен при одновременном применении клопидогрела с ритонавиром. Поэтому одновременный прием клопидогрела с усиленной АРТ не рекомендуется.

Розувастатин

Было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию розувастатина в 2 раза (AUC) и в 1,3 раза максимальную концентрацию (C_{max}) в плазме крови после приема клопидогрела в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на показатель C_{max} – после повторного приема клопидогрела в дозе 75 мг.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не выявили прямых или косвенных неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Так как не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда по мнению врача его применение настоятельно необходимо.

Лактация

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и (или) его метаболиты выделяются с грудным молоком.

Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком человека. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития потенциальных неблагоприятных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его применения для матери.

Фертильность

В исследованиях на животных не было выявлено, что клопидогрел влияет на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Клопидогрел не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность клопидогрела была изучена более чем у 44 000 пациентов, в том числе более чем у 12 000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг в сутки в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг в сутки, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A и TARDIS.

Кровотечение является наиболее частой реакцией, о которой сообщалось как в клинических исследованиях, так и при пострегистрационном применении. Чаще всего сообщалось о кровотечениях в течение первого месяца лечения.

В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3 %. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1,4 % и 1,6 % соответственно.

В целом, частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла 2,0 % и 2,7 % соответственно.

Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела, по сравнению с приемом АСК, была выше (7,3 % против 6,5 % соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,6 % или 0,4 % соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии пурпуры/кровоподтеков, носового кровотечения. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных).

Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4 % или 0,5 % соответственно).

В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3,7 % против 2,7 %) и малых кровотечений (5,1 % против 2,4 %). В основном источниками больших кровотечений являлись ЖКТ и места пункции артерий.

Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК, достоверно не различалась (2,2 % и 1,8 % соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0,2 % при обоих видах терапии).

Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших клопидогрел + АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо + АСК (1,6 % и 1 % соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1 % при обоих видах терапии).

Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК, как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо + АСК.

У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до АКШ, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства. У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних 5 дней перед АКШ, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6 % (в группе клопидогрел + АСК) и 6,3 % (в группе плацебо + АСК).

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений в обеих группах (клопидогрел + АСК и плацебо + АСК) была сопоставимой в обеих группах лечения (1,3 % против 1,1 % в группе клопидогрел + АСК и группе плацебо + АСК соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8 % против 0,6 %) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 % против 0,7 %) при применении клопидогрел + АСК и плацебо + АСК соответственно была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0,6 % в группе клопидогрел + АСК и 0,5 % в группе плацебо + АСК).

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел + АСК была выше, чем в группе плацебо + АСК (6,7 % против 4,3 % соответственно). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3 % против 3,5 %), главным образом, из ЖКТ (3,5 % против 1,8 %). В группе клопидогрел + АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо + АСК (1,4 % против 0,8 % соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1 % против 0,7 %) и геморрагического инсульта (0,8 % против 0,6 %).

В исследовании TARDIS у пациентов с недавно перенесенным ишемическим инсультом, получавших интенсивную антитромбоцитарную терапию тремя лекарственными препаратами (АСК + клопидогрел + дипиридамол), наблюдались более частые кровотечения и кровотечения большей степени тяжести по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию клопидогрелом или комбинированную терапию АСК и дипиридамолом (скорректированное общее отношение шансов (ОШ) 2,54, 95 % ДИ 2,05–3,16, p < 0,0001).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые возникли во время клинических исследований или о которых сообщалось спонтанно, представлены в таблице ниже.

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто (≥ 1/10);
часто (≥ 1/100, но < 1/10);
нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100);
редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000);
очень редко (< 1/10 000);
частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждом системно-органном классе (СОК) нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

СОК	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко Частота неизвестна***
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	Тромбоцитопения Лейкопения Эозинофилия	Нейтропения, включая тяжелую нейтропению	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Апластическая анемия Панцитопения Агранулоцитоз Тяжелая тромбоцитопения Приобретенная гемофилия А Гранулоцитопения Анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	-	Анафилактоидные реакции Сывороточная болезнь Перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин,

				прасугрел)* (см. раздел 4.4.) Аутоиммунный инсулиновый синдром (может приводить к серьезной гипогликемии, особенно у пациентов с HLA DRA4 серотипом)*
Психические нарушения	-	-	-	Спутанность сознания Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	-	Внутричерепные кровоизлияния (в некоторых случаях с летальным исходом) Головная боль Головокружение Парестезия	-	Нарушения вкусового восприятия Агевзия
Нарушения со стороны органа зрения	-	Глазные кровоизлияния (конъюнктиваль-ные, в ткани и сетчатку глаза)	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	-	-	Вертиго	-
Нарушения со стороны сердца	-	-	-	Синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/ аллергический ИМ), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел*
Нарушения со стороны сосудов	Гематома	-	-	Случаи серьезных кровотечений Кровотечения из послеоперационных ран Васкулит Артериальная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	-	-	Кровотечения из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение) Бронхоспазм Интерстициальная пневмония Эозинофильная пневмония
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Желудочно-кишечные кровотечения Диарея Боль в животе Диспепсия	Язва желудка Язва двенадцатиперст-ной кишки Гастрит Тошнота	Забрюшинные кровотечения	Желудочно-кишечные и забрюшинные кровотечения с летальным исходом Панкреатит Колит (включая язвенный

		Рвота Запор Метеоризм		или лимфоцитарный колит) Стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	-	-	Острая печеночная недостаточность Гепатит (неинфекционный) Отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки	Кожная сыпь Кожный зуд Кожное кровоизлияние (пурпура)	-	Буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)) Ангионевротический отек Синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) Эритематозная сыпь Эксфолиативная сыпь Крапивница Экзема Плоский лишай
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	-	-	Гинекомастия	-
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	-	-	-	Скелетно-мышечные кровотечения (гемартроз) Артрит Артралгия Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	Гематурия	-	Гломерулонефрит Повышение концентрации креатинина в плазме крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Кровотечения в месте инъекции	-	-	Лихорадка
Лабораторные и инструменталь-ные данные	-	Увеличение времени кровотечения	-	-

		Снижение числа нейтрофилов Снижение количества тромбоцитов		

* Информация о клопидогреле с «частотой неизвестно».

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

В исследовании CAPRIE, тяжелая нейтропения (< 0,45 × 10^9/л) наблюдалась у 4 пациентов (0,04 %), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02 %), принимавших АСК.

У двух из 9 599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9 586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

Апластическая анемия

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Тромбоцитопения

Частота возникновения тяжелой тромбоцитопении (< 80 × 10^9/л) составила 0,2 % у пациентов, принимавших клопидогрел, и 0,1 % у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов ≤ 30 × 10^9/л.

В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»
Телефон: +7 7172 235 135
Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка клопидогрелом может привести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение

При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлиненного времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC04.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрел должен метаболизироваться с помощью изоферментов системы цитохрома Р450 (изофермент CYP450). Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с $P2Y_{12}$ рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, что приводит к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении всего жизненного цикла клеток (примерно 7–10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется вследствие блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается, и затем, в интервале между 3 и 7 днем приема, 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность клопидогрела оценивались в следующих исследованиях: исследование CAPRIE, сравнение клопидогрела с АСК, а также исследования CURE, CLARITY, COMMIT (дополнительный анализ подгрупп – CLARITY PCI), CURRENT-OASIS-7, ARMYDA-6 MI, HORIZONS-AMI, CHANCE, POINT, ACTIVE-A, ACTIVE-W, в которых сравнивали клопидогрел с плацебо; оба лекарственных препарата назначались в комбинации с АСК и другой стандартной терапией.

Недавно перенесенный ИМ, недавно перенесенный ИИ и диагностированное ЗПА

В исследование CAPRIE были включены 19 185 пациентов с атеротромбозом, который проявился в виде недавно перенесенного ИМ (< 35 дней), недавно перенесенного ИИ (от 7 дней до 6 месяцев) или установленного ЗПА. Пациенты были рандомизированы по группам, получавшим клопидогрел в суточной дозе 75 мг, или АСК в суточной дозе 325 мг, и оставались под наблюдением от 1 года до 3 лет. В подгруппе пациентов, перенесших ИМ, большинство пациентов получали АСК в течение первых нескольких дней после острого ИМ. Клопидогрел значительно снижал частоту новых ишемических событий (комбинированная конечная точка – ИМ, ИИ и сосудистая смерть) по сравнению с АСК. Анализ общей смертности как вторичной конечной точки не выявил значимого различия между клопидогрелом (5,8 %) и АСК (6,0 %).

При анализе подгрупп с применением качественной оценки состояния (ИМ, ИИ и ЗПА) наибольший эффект терапии наблюдался у пациентов, включенных в исследование в связи с ЗПА (особенно тех, у кого в анамнезе был ИМ) и более слабый эффект (незначительно отличающийся от АСК) у пациентов, перенесших ИИ. У пациентов с недавно перенесенным ИМ результат в группе клопидогрела был численно хуже, но статистически не отличался от АСК. Кроме того, анализ подгрупп по возрасту показал, что благоприятный эффект клопидогрела у пациентов в возрасте> 75 лет был менее выражен, чем у пациентов в возрасте ≤ 75 лет.

ОКС

В исследование CURE было включено 12 562 пациента, перенесших ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q), у которых в течение последних 24 часов появилась боль в области грудной клетки или симптомы, указывающие на ишемию. В исследование включались пациенты с изменениями электрокардиограммы (ЭКГ), указывающими на новые ишемические явления, либо повышенным уровнем кардиоферментов, либо уровнем тропонина I или T, по крайней мере, в 2 раза превышающим верхний предел нормы. Пациенты были рандомизированы в группу клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг один раз в сутки, n = 6 259) или в группу плацебо (n = 6 303), которые принимали в комбинации с АСК (75–325 мг один раз в сутки) и другими стандартными препаратами. Пациенты получали лечение в течение периода длительностью до одного года. В исследовании CURE 823 пациента (6,6 %) получали сопутствующую терапию блокаторами GPIIb/IIIa. Гепарин вводили более чем 90 % пациентов. Сопутствующая терапия гепарином не оказывала значимого влияния на относительную частоту развития кровотечений при приеме клопидогрела и плацебо.

Количество пациентов, достигших первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ИМ или ИИ), составило 582 (9,3 %) в группе клопидогрела и 719 (11,4 %) в группе плацебо. В группе клопидогрела относительный риск снизился на 20 % (на 17 % при консервативном лечении пациентов, на 29 % при выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентом или без него и на 10 % при

выполнении АКШ). После 3 месяцев лечения преимущество, наблюдавшееся в группе клопидогрел + АСК, больше не увеличивалось, в то время как риск кровотечения сохранялся.

Количество пациентов, достигших комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, инсульта или рефрактерной ишемии) составило 1035 человек (16,5 %) в группе клопидогрела и 1 187 (18,8 %) в группе плацебо. Влияния на частоту повторных госпитализаций из-за нестабильной стенокардии отмечено не было.

Положительные эффекты, наблюдаемые при применении клопидогрела, не изменялись при кратковременном или длительном применении других сердечно-сосудистых препаратов (таких как гепарин/низкомолекулярные гепарины (НМГ), блокаторы GPIIb/IIIa, гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ). Эффективность клопидогрела не зависела от дозы АСК (75–325 мг один раз в сутки).

У пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST безопасность и эффективность клопидогрела оценивалась в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях CLARITY и COMMIT.

В исследовании CLARITY участвовал 3 491 пациент, которые поступили в стационар в течение 12 часов после развития ИМ с подъемом сегмента ST и которым была показана тромболитическая терапия. Пациенты получали клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг один раз в сутки, n = 1 752) или плацебо (n = 1 739), оба в комбинации с АСК (от 150 до 325 мг в качестве нагрузочной дозы, затем от 75 до 162 мг в сутки), фибринолитический препарат и, при необходимости, гепарин. Пациентов наблюдали в течение 30 дней. Первичной конечной точкой было наличие окклюзии в инфаркт-связанной коронарной артерии на ангиограмме перед выпиской, смерть или повторный ИМ до проведения коронарной ангиографии. Для пациентов, которым не проводилась ангиография, первичной конечной точкой была смерть или рецидив ИМ к 8 дню или к выписке из стационара.

15,0 % пациентов в группе клопидогрела и 21,7 % в группе плацебо достигли первичной конечной точки, что представляет собой абсолютное снижение на 6,7 % и разницу снижения в 36 % в пользу клопидогрела. Это в основном обусловлено уменьшением окклюзии в инфаркт-зависимых коронарных артериях. Данное преимущество оставалось постоянным во всех предварительно определенных по возрасту и полу, локализации инфаркта и типу применяемого фибринолитика или гепарина подгруппах пациентов.

Исследование COMMIT с факторным дизайном 2 × 2 включало 45 852 пациента, поступивших в течение 24 часов с момента появления симптомов ИМ, подтвержденным на ЭКГ (т. е. с подъемом сегмента ST, снижением сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрел (75 мг в сутки, n = 22 961) или плацебо (n = 22 891) в комбинации с АСК (162 мг в сутки) в течение 28 дней или до выписки из стационара. Комбинированными первичными конечными точками были смерть по любой причине и развитие повторного ИМ, инсульта или смерть. Популяция включала 27,8 % женщин, 58,4 % пациентов в возрасте 60 лет и старше (26 % ≥ 70 лет), 54,5 % пациентов получали фибринолитики.

Клопидогрел значительно снижал относительный риск смерти по любой причине на 7 % и относительный риск комбинации повторного ИМ, инсульта или смерти на 9 %, что составляло абсолютное снижение на 0,5 % и 0,9 % соответственно. Данное преимущество оставалось постоянным для групп пациентов разного возраста, пола, принимающих или не принимающих фибринолитики, и наблюдалась уже через 24 часа.

В анализ в подгруппах исследования CLARITY PCI были включены 1 863 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших ЧКВ. У пациентов, получавших нагрузочную дозу

клопидогрела 300 мг (n = 933), наблюдалось статистически значимое снижение частоты смерти от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта после ЧКВ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (n = 930) (3,6 % в группе с предшествующей терапией клопидогрелом по сравнению с 6,2 % в группе плацебо, ОШ: 0,54; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,35–0,85; p = 0,008). У пациентов, получавших клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, наблюдалось статистически значимое снижение частоты смертельных исходов от ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта в течение 30 дней после ЧКВ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (7,5 % в группе с предшествующей терапией клопидогрелом по сравнению с 12,0 % при применении плацебо, ОШ: 0,59; 95 % ДИ: 0,43–0,81; p = 0,001). Однако эта комбинированная конечная точка при оценке в общей популяции исследования CLARITY не была статистически значимой в качестве дополнительной конечной точки. Статистически значимых различий в частоте развития сильных и незначительных кровотечений между группами лечения не наблюдалось (2,0 % в группе с предшествующей терапией клопидогрелом по сравнению с 1,9 % в группе плацебо, p > 0,99). Результаты этого исследования подтверждают раннее применение нагрузочной дозы клопидогрела при ИМ с подъемом сегмента ST и стратегию предварительной терапии клопидогрелом у пациентов, которым планируется выполнение ЧКВ.

Нагрузочная доза клопидогрела 600 мг у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ

Рандомизированное факториальное исследование CURRENT-OASIS-7 включало 25 086 пациентов с ОКС, которым было показано раннее ЧКВ. Пациентов рандомизировали для получения двойной дозы (600 мг в первые сутки, затем 150 мг в дни 2–7, затем 75 мг ежедневно) против стандартной дозы (300 мг в первые сутки, затем 75 мг ежедневно) клопидогрела и высокой дозы (300–325 мг ежедневно) против низкой дозы (75–100 мг ежедневно) АСК. 24 835 пациентов, перенесших острый ИМ, прошли коронарную ангиографию, а у 17 263 пациентов была выполнена ЧКВ. Среди 25 086 пациентов, включенных в исследование, частота случаев смерти от ССЗ, ИМ или инсульта была одинаковой (4,2 % при применении клопидогрела 600/150/75 мг против 4,4 % при применении клопидогрела 300/75/75 мг, относительный риск (ОР): 0,94; 95 % ДИ: 0,83–1,06; p = 0,30). Обширные кровотечения чаще встречались при применении клопидогрела в дозах 600/150/75 мг (2,5 %) по сравнению с дозами 300/75/75 мг (2,0 %), ОР: 1,24; 95 % ДИ: 1,05–1,46; p = 0,01. Тем не менее, среди 17 263 пациентов, которым была проведена ЧКВ, двойная доза клопидогрела снизила частоту возникновения явлений, включенных в первичную конечную точку по сравнению со стандартной дозой (3,9 % против 4,5 %, скорректированное ОР = 0,86, 95 % ДИ 0,74–0,99, p = 0,039). Значительное снижение числа случаев тромбоза стента среди 17 263 пациентов, перенесших ЧКВ и получавших двойную дозу клопидогрела, по сравнению со стандартным лечением (1,6 % против 2,3 %, ОР: 0,68; 95 % ДИ: 0,55–0,85; p = 0,001). Обширные кровотечения чаще встречались при приеме двойной дозы клопидогрела, чем при приеме стандартной дозы (1,6 % против 1,1 %, ОР = 1,41, 95 % ДИ 1,09–1,83, p = 0,009).

В рандомизированном проспективном международном многоцентровом исследовании ARMYDA-6 MI оценивали эффективность предварительной терапии клопидогрелом в дозе 600 мг по сравнению с клопидогрелом в дозе 300 мг в условиях срочного ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг (n = 103) или 300 мг (n = 98) до ЧКВ, а затем – клопидогрел в дозе 75 мг в сутки со дня, следующего за ЧКВ в течение одного года. У пациентов, получавших клопидогрел в дозе 600 мг, размер ИМ значительно уменьшился по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел в дозе 300 мг. В группе нагрузочной дозы 600 мг реже отмечался тромболизис при ИМ степени тяжести < 3 после ЧКВ (5,8 % по сравнению с 16,3 %, p = 0,031), наблюдалось улучшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) при выписке (52,1 ± 9,5 % по

сравнению с 48,8 ± 11,3 %, p = 0,026) и снижение частоты развития тяжелых нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в течение 30 дней (5,8 % по сравнению с 15 %, p = 0,049). Увеличения частоты развития кровотечений или осложнений в месте прокола (дополнительные конечные точки на 30-й день) не наблюдалось.

Исследование с ретроспективным анализом HORIZONS-AMI проводилось с целью оценки того, обеспечивает ли нагрузочная доза клопидогрела 600 мг более быстрое и значимое ингибирование активации тромбоцитов. В ходе анализа изучали влияние нагрузочной дозы 600 мг по сравнению с нагрузочной дозой 300 мг на 30-дневные клинические исходы у 3 311 пациентов из основного исследования (n = 1 153; группа нагрузочной дозы 300 мг; n = 2158; группа нагрузочной дозы 600 мг) до катетеризации сердца с последующим применением препарата в дозе 75 мг в сутки в течение > 6 месяцев после выписки. Результаты показали значительно более низкую скорректированную частоту смертельных исходов (1,9 % против 3,1 %, p = 0,03), повторных ИМ (1,3 % против 2,3 %, p = 0,02) и определенных или вероятных тромбозов стента (1,7 % против 2,8 %, p = 0,04) в течение 30 дней в группе нагрузочной дозы 600 мг без увеличения частоты кровотечений. При многовариантном анализе применение клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг была независимым предиктором более низкой частоты основных нежелательных реакций со стороны сердца (ОР: 0,72 [95 % ДИ: 0,53–0,98], p = 0,04). Частота обширных кровотечений (не связанных с ЧКВ) составила 6,1 % в группе нагрузочной дозы 600 мг и 9,4 % в группе нагрузочной дозы 300 мг (p = 0,0005). Частота малых кровотечений составила 11,3 % в группе нагрузочной дозы 600 мг и 13,8 % в группе нагрузочной дозы 300 мг (p = 0,03).

Исследования по долгосрочной (12 месяцев) терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших ИМ после ЧКВ

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CREDO было проведено в США и Канаде для оценки преимуществ длительного (12 месяцев) лечения клопидогрелом после ЧКВ. 2 116 пациентов были рандомизированы для приема 300 мг клопидогрела (n = 1 053) или плацебо (n = 1 063) за 3–24 часа до ЧКВ. Все пациенты также получали АСК в дозе 325 мг. После этого все пациенты получали клопидогрел в дозе 75 мг в сутки до 28-го дня в обеих группах. С 29-го дня по 12-й месяц пациенты в группе клопидогрела получали клопидогрел в дозе 75 мг в сутки, а в контрольной группе получали плацебо. Обе группы получали АСК на протяжении всего исследования (81–325 мг в сутки). Через один год в группе применения клопидогрела наблюдалось статистически значимое снижение комбинированного риска смерти, развития ИМ или инсульта (относительное снижение на 26,9 %, 95 % ДИ: 3,9–44,4 %; p = 0,02; абсолютное снижение на 3 %) по сравнению с группой плацебо. Значимого увеличения частоты развития тяжелых кровотечений (8,8 % в группе применения клопидогрела по сравнению с 6,7 % в группе плацебо, p = 0,07) или незначительного кровотечения (5,3 % в группе применения клопидогрела по сравнению с 5,6 % в группе плацебо, p = 0,84) не наблюдалось. Основной вывод этого исследования заключается в том, что продолжение лечения клопидогрелом и АСК в течение по меньшей мере одного года приводит к статистически и клинически значимому снижению частоты развития серьезных тромботических осложнений.

Проспективное открытое рандомизированное исследование EXCELLENT (n = 1 443) было проведено для оценки эффективности 6-месячной ДАТ по сравнению с 12-месячной ДАТ после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Не наблюдалось существенной разницы в развитии несостоятельности целевого сосуда (сочетание сердечной смерти, ИМ или реваскуляризации целевого сосуда), которая была первичной конечной точкой между 6-месячными и 12-месячными группами ДАТ. Кроме того, исследование не показало значимой разницы в конечной точке безопасности (сочетание смерти, ИМ, инсульта, тромбоза стента

или большого кровотечения) между 6-месячными и 12-месячными группами ДАТ. Таким образом, было показано, что 6-месячная ДАТ не уступала 12-месячной ДАТ по риску развития несостоятельности целевой артерии.

Деэскалация ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ в терапии ОКС

Переход с терапии мощным ингибитором рецепторов $P2Y_{12}$ на лечение клопидогрелом в сочетании с АСК после завершения острой фазы острого ИМ изучался в двух рандомизированных инициированных исследователем клинических исследованиях (TOPIC и TROPICAL-ACS).

В рандомизированном открытом клиническом исследовании TOPIC принимали участие пациенты, перенесшие острый ИМ, которым выполнялось ЧКВ. Пациенты, получавшие АСК и один из более мощных ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$, у которых не развились неблагоприятные события в течение одного месяца, или были переведены на терапию фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела (деэскалация ДАТ) или продолжили принимать ранее назначенные препараты (неизменная ДАТ).

События, включенные в комбинированную первичную конечную точку (смерть от осложнений ССЗ, инсульт, экстренная реваскуляризация и кровотечения типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC (Исследовательского академического консорциума по кровотечениям)), через один год после перенесенного острого ИМ были зарегистрированы у 43 из 322 пациентов (13,4 %) в группе деэскалации ДАТ и 85 пациентов из 323 (26,3 %) в группе неизменной ДАТ ($p < 0,01$).

Статистически значимое различие в основном обусловлено сокращением количества случаев кровотечения, в том числе кровотечений, которые по шкале BARC более или равны 2 (4 % в группе деэскалации и 14,9 % в группе, получавшей неизмененную ДАТ), при этом не наблюдалось существенных различий в частоте ишемических осложнений ($p = 0,36$).

В рандомизированное открытое клиническое исследование TROPICAL-ACS были включены 2 610 пациентов с острым ИМ, подтвержденным анализом на биомаркеры, после проведения ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группы для получения прасугрела (дни 0–14) или прасугрела (дни 0–7), а затем клопидогрела (дни 8–14) в комбинации с АСК.

На 14-й день была проведена оценка функции тромбоцитов. Пациенты из первой группы терапии только прасугрелом продолжали принимать прасугрел в течение 11,5 месяцев.

У пациентов из группы замены терапии был выполнен анализ на высокую реактивность тромбоцитов (ВРТ). Пациенты с ВРТ ≥ 46 единиц были снова переведены на терапию прасугрелом, которую получали в течение 11,5 месяцев. Пациенты с ВРТ < 46 единиц продолжили лечение клопидогрелом в дозе 75 мг в сутки в течение 11,5 месяцев. Таким образом, в группе управляемой замены терапии пациенты получали или прасугрел (40 %), или клопидогрел (60 %). Все пациенты получали АСК; последующее наблюдение продолжалось в течение одного года.

Первичная конечная точка включала комбинацию сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и кровотечения типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC. Исследование продемонстрировало отсутствие различий между группами по первичной конечной точке по критерию «non inferiority». Управляемая замена терапии не привела к повышению риска развития ишемических осложнений (2,5 % в группе деэскалации и 3,2 % в контрольной группе), а также частоты кровотечений типа 2 или более по шкале BARC.

ДАТ при остром малом ИИ или ТИА среднего или высокого риска

Оценка ДАТ в комбинации с клопидогрелом и АСК с целью профилактики инсульта после острого малого ИИ или ТИА среднего или высокого риска проводилась в ходе двух рандомизированных исследований: CHANCE и POINT – с получением данных по исходам для клинической безопасности и эффективности.

Исследование CHANCE (применение клопидогрела у пациентов с высоким риском развития острых нарушений мозгового кровообращения без инвалидизации)

В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 5 170 пациентов из Китая с острой ТИА (оценка ABCD2 ≥ 4) или острым малым ИИ (NIHSS ≤ 3). Пациенты в обеих группах в 1-й день получили дозу АСК в открытом режиме (величина дозы варьировалась в диапазоне от 75 до 300 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела и АСК, получили нагрузочную дозу 300 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг один раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг один раз в сутки в период со 2-го дня по 21-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения АСК, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг один раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно.

Первичной конечной точкой эффективности являлся новый случай инсульта (ишемического или геморрагического) в первые 90 дней после острого малого ИИ или ТИА высокого риска. Такие случаи были зарегистрированы у 212 пациентов (8,2 %) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 303 пациентами (11,7 %) в группе применения АСК. Случаи ИИ наблюдались у 204 пациентов (7,9 %) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 295 пациентами (11,4 %) в группе применения АСК. Геморрагический инсульт случился у 8 пациентов в каждой из двух групп исследования (0,3 % в каждой группе). Среднетяжелое или тяжелое кровоизлияние наблюдалось у 7 пациентов (0,3 %) в группе применения клопидогрела и АСК и у 8 пациентов (0,3 %) в группе применения АСК. Частота развития кровотечений составила 2,3 % в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 1,6 % в группе применения АСК.

Тромбоцит-ориентированное ингибирование у пациентов с новыми случаями ТИА или малого ИИ (POINT)

В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 4 881 пациентов из разных стран с острой ТИА (оценка ABCD2 ≥ 4) или острым малым ИИ (NIHSS ≤ 3). Все пациенты в обеих группах получали дозу АСК в открытом режиме в период с 1-го дня по 90-й день (величина дозы варьировалась в диапазоне от 50 до 325 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела, получили нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг один раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения плацебо, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня по 90-й день включительно.

Первичной конечной точкой эффективности являлась комбинация массивных ишемических осложнений (ИИ, ИМ или летальный исход в результате ишемического сосудистого осложнения) к 90-му дню. Такие случаи были зарегистрированы у 121 пациента (5,0 %) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 160 пациентами (6,5 %) в группе применения только АСК. ИИ, являющийся вторичной конечной точкой, наблюдался у 112 пациентов (4,6 %), получавших клопидогрел и АСК, по сравнению со 155 пациентами получавшими АСК (6,3 %). Большое кровотечение, являющееся первичной конечной точкой

оценки безопасности, случилось у 23 из 2432 пациентов (0,9 %), получавших клопидогрел и АСК, и у 10 из 2449 пациентов, получавших АСК (0,4 %). Незначительное кровоизлияние случилось у 40 пациентов (1,6 %), получавших клопидогрел и АСК, и у 13 пациентов, получавших АСК (0,5 %).

Анализ периода действия препаратов в рамках исследований CHANCE и POINT

Не было преимущества в том, чтобы продолжать ДАТ более 21 дня. Клиническая польза от продолжения ДАТ более 3 недель продемонстрирована не была. Целью распределения массивных ишемических осложнений и случаев массивного кровоизлияния по группам лечения в периоде действия препаратов был анализ влияния краткосрочного периода действия ДАТ.

Фибрилляция предсердий

Исследования ACTIVE-W и ACTIVE-A, отдельные исследования в программе ACTIVE, включали пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений. На основании критериев включения врачи отбирали пациентов для исследования ACTIVE-W, при условии того, что им подходила терапия АВК (таким как варфарин). В исследование ACTIVE-A включались пациенты, не получавшие терапию АВК, так как они не могли или не хотели принимать эти препараты. В ходе исследования ACTIVE-W было установлено, что антикоагулянтная терапия АВК эффективнее, чем лечение комбинацией клопидогрела и АСК.

ACTIVE-A (n = 7554) – это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в ходе которого было проведено сравнение терапии комбинацией клопидогрела в дозе 75 мг в сутки + АСК (n = 3 772) и комбинацией плацебо + АСК (n = 3 782). Рекомендуемая доза АСК составляла от 75 мг в сутки до 100 мг в сутки. Лечение продолжалось в течение 5 лет.

У пациентов, рандомизированных в программу ACTIVE, была диагностирована подтвержденная фибрилляция предсердий (либо постоянная фибрилляция предсердий, либо как минимум 2 эпизода периодической фибрилляции предсердий за последние 6 месяцев), и имелся как минимум один из следующих факторов риска: возраст > 75 лет или возраст от 55 лет до 74 лет при наличии в анамнезе сахарного диабета, требующего лекарственной терапии, либо документально подтвержденного перенесенного ИМ или подтвержденной ишемической болезни сердца; лечение артериальной гипертензии; перенесенный инсульт, ТИА или системная эмболия, не связанная с центральной нервной системой (ЦНС); дисфункция левого желудочка с ФВЛЖ менее 45 %; или подтвержденное ЗПС. Средняя оценка по шкале оценки риска инсульта CHADS2 составляла 2,0 балла (диапазон 0–6).

Основными критериями невключения пациентов были подтвержденная язвенная болезнь в течение предыдущих 6 месяцев; перенесенное внутримозговое кровоизлияние; значимая тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 50×10^9/л); потребность в клопидогреле или пероральных антикоагулянтах, или непереносимость любого из двух препаратов.

73 % пациентов, включенных в исследование ACTIVE-A, не могли принимать АВК по заключению врача, в связи с неспособностью соблюдать назначенный режим мониторинга МНО, предрасположенностью к падениям или с риском черепно-мозговой травмы или специфическим риском развития кровотечения; в 26 % случаев решение врача основывалось на нежелании пациента принимать АВК.

Популяция пациентов включала 41,8 % женщин. Средний возраст составил 71 год, 41,6 % пациентов были ≥ 75 лет. В общей сложности 23,0 % пациентов получали антиаритмические препараты, 52,1 % – бета-адреноблокаторы, 54,6 % – ингибиторы АПФ и 25,4 % – статины.

Количество пациентов, достигших основной конечной точки (время до возникновения первого инсульта, ИМ, системной эмболии за пределами ЦНС или смерть от сосудистого заболевания) составило 832 (22,1 %) в группе, получавшей клопидогрел + АСК, и 924 (24,4 %) в группе, получавшей плацебо + АСК (снижение ОР на 11,1 %; 95 % ДИ от 2,4 % до 19,1 %; p = 0,013), в первую очередь за счет значительного снижения частоты развития инсультов. Инсульт перенесли 296 (7,8 %) пациентов, получавших клопидогрел + АСК, и 408 (10,8 %) пациентов, получавших плацебо + АСК (снижение ОР на 28,4 %; 95 % ДИ от 16,8 % до 38,3 %; p = 0,00001).

Дети

В исследовании PICOLO с подбором дозы, в котором участвовали 86 новорожденных или младенцев в возрасте до 24 месяцев с риском тромбоза, эффективность клопидогрела оценивалась при введении последовательных доз 0,01 мг/кг массы тела, 0,1 мг/кг массы тела и 0,2 мг/кг массы тела новорожденным и младенцам и 0,15 мг/кг массы тела только новорожденным. Доза 0,2 мг/кг массы тела позволила достичь среднего процента ингибирования 49,3 % (5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов), что было сопоставимо с таковым у взрослых, принимавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.
В рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах CLARINET 906 детей (новорожденных и младенцев) с цианотическим врожденным пороком сердца, купированным с помощью системного шунтирования в легочную артерию, были рандомизированы для получения клопидогрела в дозе 0,2 мг/кг (n = 467) или плацебо (n = 439) вместе с сопутствующей базисной терапией в период до второго этапа хирургического вмешательства. Среднее время между паллиативным шунтированием и первым введением исследуемого лекарственного препарата составило 20 дней. Приблизительно 88 % пациентов получали одновременно АСК (в дозах 1–23 мг/кг/сут). Между группами лечения не наблюдалось статистически значимых различий по основной комбинированной конечной точке, включавшей смертельный исход, тромбоз шунта или хирургическое вмешательство, связанное с заболеванием сердца, до достижения возраста 120 дней после события, считающегося тромботическим осложнением (89 (19,1 %) в группе применения клопидогрела и 90 (20,5 %) в группе применения плацебо). В группах применения клопидогрела и плацебо самой частой нежелательной реакцией было кровотечение; однако между этими группами не наблюдалось существенных различий в частоте кровотечений. При долгосрочном последующем мониторинге безопасности 26 пациентов с наложенным шунтом в возрасте одного года получали клопидогрел до достижения 18-месячного возраста. В ходе периода долгосрочного наблюдения новых проблем по безопасности выявлено не было.

Исследования CLARINET и PICOLO проводились с применением восстановленного раствора клопидогрела. В исследовании относительной биодоступности у взрослых пациентов восстановленный раствор клопидогрела показал аналогичную степень и немного более высокую скорость всасывания основного циркулирующего (неактивного) метаболита по сравнению с зарегистрированной таблеткой.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При однократном и повторном приеме внутрь в дозировке 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.

Среднее значение C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови (приблизительно 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигается приблизительно через 45 минут после приема препарата. По данным изучения экскреции метаболитов клопидогрела

почками степень всасывания составляет примерно 50 %.

Распределение

В условиях *in vitro* клопидогрел и его основной циркулирующий в плазме крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови человека (98 % и 94 % соответственно), и данная связь является ненасыщаемой до концентрации 100 мг/мл.

Биотрансформация

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. В условиях *in vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый опосредуется с помощью эстераз и приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного метаболита – производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов), а второй путь осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома Р450.

Первоначально клопидогрел метаболизируется до промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. В условиях *in vitro* этот активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая изоферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, выделенный в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя таким образом агрегацию тромбоцитов.

C_{max} активного метаболита клопидогрела в плазме крови после однократного приема нагрузочной дозы 300 мг в два раза превышает C_{max} после 4-дневного приема клопидогрела в поддерживающей дозе 75 мг в сутки. C_{max} в плазме крови достигается примерно в течение 30–60 минут.

Элиминация

В течение 120 часов после приема внутрь ^{14}C-меченого клопидогрела примерно 50 % радиоактивности выводится почками и примерно 46 % – через кишечник. После однократного приема внутрь клопидогрела в дозе 75 мг период полувыведения (T½) составляет примерно 6 часов. После однократного и повторного приема клопидогрела T½ основного циркулирующего в плазме крови неактивного метаболита составляет 8 часов.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуется как активный метаболит, так и промежуточный метаболит – 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела при исследовании агрегации тромбоцитов в условиях *ex vivo* варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена изофермента CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85 %) и монголоидной (99 %) рас. Другие аллели, с которыми связано отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов изоферментов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные данные частоты встречаемости фенотипов пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 у пациентов европеоидной расы составляют примерно 2 %, у пациентов негроидной расы – 4 % и у пациентов монголоидной расы – 14 %. Существуют специальные тесты для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) с участием добровольцев с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19 каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ИАТ, индуцированной АДФ, у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 63–71 % по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19. При использовании схемы лечения 300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза (300 мг/75 мг) у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 антитромбоцитарное действие снижалось со средними значениями ИАТ, составляющими 24 % (через 24 часа) и 37 % (на 5-й день лечения) по сравнению со значениями ИАТ, составляющими 39 % (через 24 часа) и 58 % (на 5-й день лечения), у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37 % (через 24 часа) и 60 % (на 5-й день лечения) у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали препарат по схеме лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при схеме лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32 % (через 24 часа) и 61 % (на 5-й день исследования), что было больше такового у лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19, получавших лечение по схеме 300 мг/75 мг, и было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью CYP2C19-метаболизма, получавших лечение 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.

Аналогично результатам данного исследования мета-анализ шести исследований, в который вошли данные 335 добровольцев, получавших клопидогрел и находившихся в состоянии достижения равновесной концентрации, показал, что по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19 у добровольцев с промежуточной активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась на 28 %, а у добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 – на 72 %, в то время как ИАТ было снижено с различиями в значениях ИАТ, составляющими 5,9 % и 21,4 % соответственно.

Не проводилось оценки влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако на настоящий момент имеется несколько ретроспективных анализов результатов генотипирования, полученных в ходе исследований: CURE, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, TRITON-TIMI 38 и ACTIVE-A, а также в нескольких опубликованных когортных исследованиях.

В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3-х когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента CYP2C19 имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с таковыми у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19.

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon) увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2C19).

В исследованиях CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk) не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от интенсивности CYP2C19-метаболизма.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у пациентов особых групп не изучалась.

Почечная недостаточность

После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг в сутки у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) 5–15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (на 25 %) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Печеночная недостаточность

Не было значимых отличий в степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после ежедневного приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Пациенты старше 75 лет

У добровольцев старше 75 лет при сравнении с молодыми добровольцами различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения не выявили. Коррекция дозы не требуется.

Расовая принадлежность

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную или низкую активность этого изофермента, отличается у представителей различных расовых групп. Имеются ограниченные литературные данные об их распространенности у представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

Дети

Клинические данные отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Во время доклинических исследований на крысах и бабуинах наиболее частыми наблюдаемыми эффектами были изменения в печени. Они возникали при дозах, представляющих как минимум 25-кратную экспозицию, наблюдаемую у людей, получающих дозу 75 мг в сутки, и являлись следствием воздействия на печеночные ферменты. У человека, получавшего клопидогрел в терапевтической дозе, не наблюдалось влияния на печеночные ферменты.

При очень высоких дозах клопидогрела у крыс и бабуинов также отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (гастрит, эрозии желудка, рвота).

При применении клопидогрела в дозах до 77 мг/кг в сутки в течение 78 недель у мышей и в течение 104 недель у крыс не было обнаружено никаких признаков канцерогенности (что указывает на экспозицию, как минимум, в 25 раз превышающую экспозицию, наблюдаемую у людей, получающих дозу 75 мг в сутки).

Клопидогрел был протестирован в ряде исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo* и не продемонстрировал генотоксичности.

Было обнаружено, что клопидогрел не оказывает влияния на фертильность самцов и самок крыс и не проявлял тератогенных свойств ни у крыс, ни у кроликов. При введении лактирующим крысам клопидогрел вызывал небольшую задержку в развитии потомства. Специфические фармакокинетические исследования, проведенные с использованием радиоактивного клопидогрела, показали, что исходное соединение или его метаболиты выделяются в молоко. Следовательно, нельзя исключить прямой эффект (незначительная токсичность) или косвенный эффект (низкая вкусовая чувствительность) у потомства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:
Лактоза
Целлюлоза микрокристаллическая
Крахмал прежелатинизированный
Макрогол 6000
Касторовое масло гидрогенизированное

Оболочка пленочная:
Гипромеллоза
Титана диоксид (Е171)
Тальк
Краситель железа оксид красный (Е172)
Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 или 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

2, 4, 8 или 12 блистеров (по 7 таблеток), или 3 или 9 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Казахстан
ТОО «КРКА Казахстан»
050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601
Телефон: +7 (727) 311 08 09
Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001341)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Зилт доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).