ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Клопидогрел ФТ, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 75,0 мг* клопидогрела (в виде клопидогрела гидросульфата).
*-эквивалентно содержанию 97,875 мг клопидогрела гидросульфата.
Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: касторовое масло гидрогенизированное – 10,4 мг (см. раздел 4.4).
Полный перечень вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений:

- У взрослых пациентов, перенесших инфаркт миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемический инсульт (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или пациентов с диагностированным заболеванием периферических артерий.
- У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:
  - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе пациенты, подлежащие стентированию в ходе чрескожного коронарного вмешательства, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
  - острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК у пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (включая пациентов, которым устанавливается стент), или у пациентов, получающих медикаментозное лечение, которым показана тромболитическая/фибринолитическая терапия.

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

У пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых имеется хотя бы один фактор риска сосудистых событий, которым невозможно назначение терапии антагонистами витамина К (АВК) и имеющих низкий риск возникновения кровотечений, клопидогрел показан в комбинации с АСК для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических событий, включая инсульт (см. раздел 5.1).

У пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) от умеренного до высокого риска или малым ишемическим инсультом (ИИ)

Клопидогрел показан в комбинации с АСК:

- взрослым пациентам с ТИА от умеренного до высокого риска (шкала ABCD2 $\geq$4)[1] или малым ишемическим инсультом (NIHSS $\leq$3)[2] в течение 24 часов после ТИА или ИИ.

[1]- Возраст, артериальное давление, клинические симптомы, продолжительность ТИА и наличие сахарного диабета.

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

[2]- Шкала инсульта Национального института здоровья.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза клопидогрела – 75 мг один раз в сутки.

У пациентов с острым коронарным синдромом:

- Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение клопидогрелом должно быть начато с однократной нагрузочной дозы 300 мг или 600 мг. Нагрузочную дозу 600 мг можно назначать пациентам младше 75 лет, когда планируется проведение чрескожного коронарного вмешательства (см. раздел 4.4). Лечение клопидогрелом следует продолжать в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Ацетилсалициловую кислоту (75-325 мг 1 раз в сутки) следует начинать и продолжать принимать в комбинации с клопидогрелом. Так как более высокие дозы АСК сопряжены с повышенным риском кровотечения, не рекомендуется превышать дозу АСК 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения не установлена. Данные клинических исследований подтверждают применение в течение периода времени до 12 месяцев, максимальная польза наблюдается через 3 месяца применения (см. раздел 5.1).
- Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST:
  - У пациентов, получающих медикаментозное лечение, и которым показана тромболитическая/фибринолитическая терапия, клопидогрел должен применяться в суточной дозе 75 мг после однократной нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АСК и в сочетании с тромболизисом или без него. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно скорее после появления симптомов и продолжать в течение, по крайней мере, четырех недель. Польза от комбинации клопидогрела с АСК по истечении четырех недель в данном контексте не изучалась (см. раздел 5.1);
  - Если планируется чрескожное коронарное вмешательство:
    - терапию клопидогрелом следует начинать с нагрузочной дозы 600 мг пациентам, которым планируется первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и пациентам, которым проводится ЧКВ более чем через 24 часа после получения фибринолитической терапии. Пациентам старше 75 лет препарат в дозе 600 мг следует назначать с осторожностью (см. раздел 4.4);
    - терапию клопидогрелом следует начинать с нагрузочной дозы 300 мг пациентам, которым проводится ЧКВ в течение 24 часов после получения фибринолитической терапии.

Терапию клопидогрелом следует продолжать в дозе 75 мг 1 раз в сутки в комбинации с АСК в дозе 75-100 мг в сутки. Комбинированную терапию следует начинать как можно скорее после появления симптомов и продолжать в течение 12 месяцев (см. раздел 5.1).

Взрослые пациенты с ТИА от умеренного до высокого риска или малым ишемическим инсультом

Взрослым пациентам с ТИА от умеренного до высокого риска (шкала ABCD2 ≥4) или малым ишемическим инсультом (NIHSS ≤3) следует назначать нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг, а затем клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и АСК (75-100 мг 1 раз в сутки). Лечение клопидогрелом и АСК следует начинать в течение 24 часов после события и продолжать в течение 21 дня с последующей антитромбоцитарной терапией.

Фибрилляция предсердий

Клопидогрел следует назначать в однократной суточной дозе 75 мг. Прием АСК (75-100 мг в сутки) следует начинать и продолжать в комбинации с клопидогрелом (см. раздел 5.1).

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348
СОБРАНИЕ ПРИКАЗОВ № 0004

При пропуске дозы:

- Если прошло меньше 12 часов после приёма препарата, следует принять дозу незамедлительно. Следующую дозу следует принять в запланированное время.
- Если прошло больше 12 часов после приема препарата, пациенту следует принять следующую дозу в запланированное время, не удваивая ее.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения клопидогрела в педиатрической популяции не установлена (см. раздел 5.1).

Пациенты пожилого возраста

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q):

– Нагрузочная доза клопидогрела 600 мг может быть назначена пациентам в возрасте младше 75 лет, когда планируется чрескожное коронарное вмешательство (см. раздел 4.4).

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST:

– Пациенты, получающие медикаментозную терапию и которым показана тромболитическая/фибринолитическая терапия: пациентам старше 75 лет следует назначать клопидогрел без нагрузочной дозы.

У пациентов, которым показано первичное ЧКВ, и у пациентов, которым проводится ЧКВ более чем через 24 часа после получения фибринолитической терапии:

– У пациентов в возрасте ≥75 лет нагрузочная доза клопидогрела 600 мг назначается с осторожностью (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушениями функции почек

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушениями функции почек ограничен (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушениями функции печени

Опыт применения клопидогрела у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, у которых возможен геморрагический диатез, ограничен (см. раздел 4.4).

Способ применения

Препарат рекомендуется принимать ежедневно 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

– гиперчувствительность к клопидогрелу и/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

Кровотечения и гематологические нарушения

Из-за риска кровотечения и гематологических нарушений во время лечения клопидогрелом, при появлении клинических симптомов, указывающих на кровотечение, следует сразу же выполнить общий анализ крови и/или провести другие соответствующие исследования (см. раздел 4.8).

Так же, как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует применять с осторожностью у больных с высоким риском развития кровотечения, связанного с травмами, хирургическими вмешательствами и другими состояниями, а также у больных, получающих лечение АСК, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ингибиторы ЦОГ-2, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), сильными

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2020 № 348
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

индукторами CYP2C19 или другими лекарственными препаратами (например, пентоксифиллин), повышающими риск развития кровотечения (см. раздел 4.5). В связи с повышенным риском развития кровотечений, у пациентов с острым некардиоэмболическим ИИ или ТИА не рекомендуется проведение тройной антиагрегантной терапии (клопидогрел+АСК+дипиридамол), применяемой для вторичной профилактики инсульта (см. разделы 4.5, 4.8). При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, следует вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе скрытого. Не рекомендуется одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами, так как это может усилить интенсивность кровотечения (см. раздел 4.5).

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, приём клопидогрела следует прекратить за 7 дней до операции. Перед любой плановой операцией и приёмом любого нового лекарственного препарата больные должны предупреждать врачей и стоматологов о том, что они принимают клопидогрел. Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечными и внутриглазными).

Пациентов следует проинформировать, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, чем обычно, и что им следует поставить в известность своего лечащего врача, если у них возникнет необычное (по локализации или продолжительности) кровотечение.

Пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в возрасте старше 75 лет не рекомендуется назначать нагрузочные дозы клопидогрела 600 мг из-за повышенного риска развития кровотечения.

В связи с ограниченными клиническими данными у пациентов в возрасте старше 75 лет с ЧКВ при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и повышенным риском кровотечения применение нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг следует рассматривать только после индивидуальной оценки врачом риска кровотечения у пациента.

<u>Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)</u>

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Она проявляется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально жизнеугрожающим состоянием, требующим незамедлительного лечения, включая плазмаферез.

<u>Приобретенная гемофилия</u>

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при применении клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с кровотечением или без следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны прекратить прием клопидогрела и наблюдаться и лечиться специалистами по данному заболеванию.

<u>Недавно перенесенный ишемический инсульт</u>

Начало терапии

- У пациентов с острым малым ИИ или ТИА умеренного или высокого риска двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел и АСК) следует начинать не позднее, чем через 24 часа после появления симптомов.
- Данные относительно соотношения «польза-риск» краткосрочной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым малым ИИ или с ТИА от умеренного до высокого риска с внутричерепным (нетравматическим) кровоизлиянием в анамнезе отсутствуют.

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ ОТ 27.03.2020 № 348
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

- У пациентов с ИИ, не являющимся малым, монотерапию клопидогрелом следует начинать только через 7 дней после начала события.

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

Ввиду отсутствия данных применение двойной антитромбоцитарной терапии не рекомендуется.

Пациенты, недавно перенесшие малый ИИ или ТИА умеренного или высокого риска, которым планируется вмешательство

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

Функциональная активность цитохрома Р450 (изофермент 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 остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19.

Поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с участием изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных препаратов, ингибирующих активность этого фермента, может приводить к снижению уровня активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия неясна. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (список ингибиторов CYP2C19 приведен в разделе 4.5, см. также раздел 5.2).

Ожидается, что применение лекарственных препаратов, 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 сильные индукторы изофермента CYP2C19 и клопидогрел (см. раздел 4.5). Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, которые могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Следует рассмотреть вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью CYP2C19 (см. раздел 5.2 подраздел «Фармакогенетика», раздел 4.2)

Субстраты изофермента CYP2C8

Требуется осторожность при одновременном применении клопидогрела и лекарственных препаратов, являющихся субстратами цитохрома CYP2C8 (см. раздел 4.5).

Перекрестные аллергические и/или гематологические реакции между тиенопиридинами

Сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. раздел 4.8). У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел). 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348

Опыт применения клопидогрела у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен. Поэтому следует с осторожностью применять клопидогрел у этой группы пациентов (см. раздел 4.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит касторовое масло гидрогенизированное, которое может вызывать расстройство желудка и диарею.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, применение которых связано 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 S-варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия между клопидогрелом и блокаторами гликопротеина IIb/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).

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

АСК не изменяет ингибирующее действие клопидогрела на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллагениндуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг 2 раза в сутки 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 1 раз в сутки) 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 антиагрегантное действие клопидогрела. Между клопидогрелом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений. При одновременном применении следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

Тромболитики

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2020 № 348

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (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. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП, в том числе ингибиторов ЦОГ-2 с клопидогрелом (см. раздел 4.4).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении клопидогрела и СИОЗС, так как СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения.

Индукторы изофермента CYP2C19

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение лекарственных препаратов, которые индуцируют активность этого изофермента, может приводить к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела. Рифампицин, являясь сильным индуктором изофермента CYP2C19, при одновременном применении с клопидогрелом приводит как к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск возникновения кровотечения. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять одновременно сильные 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 препаратов, 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 сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

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 было связано с уменьшением ингибирования агрегации тромбоцитов на 39% при приеме нагрузочной дозы и на 21% при приеме поддерживающей дозы. Ожидается, что эзомепразол взаимодействует с клопидогрелом аналогичным образом. Данные наблюдений и клинических исследований о клинических 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 1 раз в сутки концентрация активного метаболита клопидогрела снижалась на 20% при приеме нагрузочной дозы и на 14% при приеме поддерживающей

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ ОТ 27.03.2026 № 348

дозы. Это сопровождалось снижением среднего уровня ингибирования агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Полученные результаты указывают на возможность совместного применения клопидогрела и пантопразола.

Доказательства того, что другие лекарственные препараты, снижающие кислотность желудочного сока, такие как блокаторы Н2-рецепторов (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C19) или антациды влияют на антитромбоцитарное действие клопидогрела отсутствуют.

Усиленная антиретровирусная терапия (АРТ)

Пациенты с ВИЧ, получающие усиленную АРТ, подвержены высокому риску развития сосудистых осложнений. Было продемонстрировано значительное снижение ингибирования тромбоцитов у пациентов, получивших усиленную ритонавиром или кобицистатом АРТ. Хотя клиническая значимость полученных результатов окончательно не подтверждена, в полученных спонтанных сообщениях описывались ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие АРТ, усиленную ритонавиром, у которых наблюдались случаи повторного тромбоза сосудов после реваскуляризации или перенесенных тромботических явлений при применении клопидогрела. Средний уровень показателей ингибирования тромбоцитов может снижаться при одновременном применении клопидогрела и ритонавира. Таким образом, применение клопидогрела в сочетании с усиленной АРТ не рекомендуется.

Другие препараты

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

- при одновременном применении клопидогрела с *атенололом* и/или *нифедипином* клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение *фенобарбитала* и *эстрогенов* не оказывало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели *дигоксина* и *теофиллина* не изменялись при их одновременном применении с клопидогрелом;
- *антацидные средства* не изменяют абсорбцию клопидогрела;
- *фенитоин* и *толбутамид* можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE).

Лекарственные препараты, 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, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2C8 (например, репаглинида, паклитаксела) в связи с риском увеличения их плазменных концентраций (см. раздел 4.4)

За исключением информации о специфических лекарственных взаимодействиях, приведенной выше, исследования по изучению взаимодействия клопидогрела с лекарственными препаратами, которые обычно назначаются пациентам с атеротромбозом, не проводились. В клинических исследованиях при одновременном приеме *ингибиторов АПФ, диуретиков, бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемических средств, противодиабетических средств (в т.ч. инсулина), коронарных вазодилататоров, противоэпилептических средств, гормонозаместительной терапии и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa* клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено.

Агонисты опиоидных рецепторов

Как и в случае других пероральных ингибиторов P2Y12, одновременное применение опиоидных анальгетиков может задерживать и уменьшать абсорбцию клопидогрела,

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ ОТ 27.03.2026 № 348

вероятно, из-за замедленного опорожнения желудка. Клиническое значение данного взаимодействия неизвестно. Следует рассмотреть возможность назначения парентерального антиагрегантного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом, требующих одновременного применения морфина или других опиоидных анальгетиков.

Розувастатин

Было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию розувастатина в 2 раза (AUC) и в 1,3 раза (Cmax) после приема клопидогрела в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на показатель Cmax после повторного приема клопидогрела в дозе 75 мг.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не выявили неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по приему клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности (см. раздел 5.3).

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли клопидогрел с грудным молоком человека. Исследования на животных показали, что клопидогрел выделяется с грудным молоком. В качестве меры предосторожности не следует продолжать грудное вскармливание во время лечения клопидогрелом.

Фертильность

В исследованиях на животных не было выявлено влияния клопидогрела на репродуктивную функцию.

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

Клопидогрел не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к вождению транспорта и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность клопидогрела 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 реакции, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A.

Кровотечение является наиболее частой реакцией, о которой сообщалось как в клинических исследованиях, так и при пострегистрационном применении клопидогрела. 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

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348

развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и внутриглазных 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 % по сравнению с 2,7 %), и малых кровотечений (5,1 % по сравнению с 2,4 %). В основном, источниками больших кровотечений являлись желудочно-кишечный тракт (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 терапию клопидогрелом+АСК более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства. У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, 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 лечения (клопидогрел+АСК и плацебо+АСК) была сопоставимой (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 лечении клопидогрел+АСК и плацебо+АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании *COMMIT* общая частота внецеребральных 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 желудочно-кишечного тракта (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 %).

Перечень нежелательных реакций в форме таблицы

Нежелательные реакции перечислены ниже и распределены по системно-органным классам и по частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥ 1/10000, но < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
	Редко	Нейтропения, в том числе тяжелая нейтропения
	Очень редко, частота неизвестна*	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел 4.4), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия, панцитопения, анемия, тяжелая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А
Нарушения со стороны сердца	Очень редко, частота неизвестна*	Синдром Коуниса (вазоспастическая аллергическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда), обусловленный реакцией гиперчувствительности на клопидогрел*
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко, частота неизвестна*	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	Очень редко, частота неизвестна*	Спутанность сознания, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Внутричерепные кровоизлияния (в некоторых случаях с летальным исходом), головная боль, головокружение, парестезия
	Очень редко, частота неизвестна*	Нарушения вкусового восприятия, агевзия
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Глазные кровоизлияния (конъюнктивальные, в ткани и сетчатку глаза)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Редко	Вертиго
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гематома
	Очень редко, частота неизвестна*	Случаи серьезных кровотечений, кровотечения из послеоперационных ран, васкулит, артериальная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
	Часто	Носовое кровотечение
	Очень редко, частота неизвестна*	Кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Желудочно-кишечные кровотечения, диарея, боль в животе, диспепсия
	Нечасто	Язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, тошнота, рвота, запор, метеоризм
	Редко	Забрюшинные кровотечения

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ ОТ 27.03.2026 № 348
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
	Очень редко, частота неизвестна*	Желудочно-кишечные и забрюшинные кровотечения с летальным исходом, панкреатит, колит (включая язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко, частота неизвестна*	Острая печеночная недостаточность, гепатит, отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кровоподтеки
	Нечасто	Кожная сыпь, кожный зуд, кожное кровоизлияние (пурпура)
	Очень редко, частота неизвестна*	Буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная 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	Редко	Гинекомастия
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень редко, частота неизвестна*	Скелетно-мышечные кровотечения (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Гематурия
	Очень редко, частота неизвестна*	Гломерулонефрит, повышение концентрации креатинина в крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Кровотечение в месте инъекции
	Очень редко, частота неизвестна*	Лихорадка
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Увеличение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение количества тромбоцитов

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств-членов

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

Евразийского экономического союза.
Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс +375 (17) 242-00-29
Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by/

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка клопидогрела может вести 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 удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания 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 P450 (CYP450). Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y12 рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (приблизительно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ. Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозировке 75 мг 1 раз в сутки с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой 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 7 двойных слепых исследованиях с участием более 100 000 пациентов: исследование CAPRIE, сравнение клопидогрела с АСК, а также исследования CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ ОТ 27.03.2026 № 348
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

и ACTIVE-A, в которых сравнивали клопидогрел с плацебо; оба лекарственных препарата, назначались в комбинации с АСК и другой стандартной терапией.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт и диагностированное заболевание периферических артерий

В исследование **CAPRIE** были включены 19 185 пациентов с атеротромбозом, который проявился в виде недавно перенесенного инфаркта миокарда (<35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (от 7 дней до 6 месяцев) или установленного заболевания периферических артерий (ЗПА). Пациенты были рандомизированы по группам, получавшим клопидогрел в суточной дозе 75 мг, или АСК в суточной дозе 325 мг, и оставались под наблюдением в течение от 1 года до 3 лет. В подгруппе пациентов, перенесших инфаркт миокарда, большинство пациентов получали АСК в течение первых нескольких дней после острого инфаркта миокарда.

Клопидогрел значительно снижал частоту новых ишемических событий (комбинированная конечная точка – инфаркт миокарда, ишемический инсульт и сосудистая смерть) по сравнению с АСК. Количество ишемических нарушений среди пациентов, получивших, по крайней мере, одну дозу препарата, составило 939 в группе клопидогрела и 1020 в группе АСК. Снижение относительного риска (RRR) было 8,7 % [95% ДИ 0,2-16,4]; (p=0,045), что соответствует 10 [ДИ: 0-20] дополнительным пациентам с успехом профилактики новых ишемических явлений на каждую 1000 пациентов, получавших лечение в течение 2 лет. 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 (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и ЗПА) наибольший эффект терапии наблюдался у пациентов, включенных в исследование в связи с ЗПА (особенно тех, у кого в анамнезе был инфаркт миокарда) (RRR=23,7 %; ДИ: 8,9-36,2) и более слабый эффект (незначительно отличающийся от АСК) у пациентов, перенесших инсульт (RRR=7,3 %; ДИ: -5,7-18,7; p=0,258). У пациентов, включенных в исследование только на основании недавно перенесенного инфаркта миокарда, результат в группе клопидогрела был численно хуже, но статистически не отличался от АСК (RRR= -4,0 %; ДИ: -22,5-11,7; p=0,639). Кроме того, анализ подгрупп по возрасту позволяет предположить, что благоприятный эффект клопидогрела у пациентов старше 75 лет был менее выражен, чем у пациентов в возрасте ≤75 лет.

Острый коронарный синдром

В исследование **CURE** было включено 12 562 пациента, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), у которых в течение последних 24 часов появилась боль в области грудной клетки или симптомы, указывающие на ишемию. Для включения в исследование требовалось, чтобы у пациентов были либо изменения ЭКГ, указывающие на новые ишемические явления, либо повышенный уровень кардиоферментов, либо уровень тропонина I или T, по крайней мере, в 2 раза превышающий верхний предел нормы. Пациенты были рандомизированы в группы лечения клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сутки, N = 6 259) или плацебо (N = 6 303), которые принимали в комбинации с АСК (75–325 мг 1 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 антагонистами рецепторов 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 комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт), составило 582 (9,3 %) в группе, получавшей клопидогрел, и 719 (11,4 %) в группе, получавшей плацебо, а относительный риск был снижен на 20 % (95 % ДИ: 10-28 %; p=0,00009) у

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348
ИЗОБРЕТЕНИЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

группы, получавшей клопидогрел (снижение относительного риска 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 (см. раздел 4.4). Применение клопидогрела в исследовании CURE сопровождалось снижением потребности в тромболитической терапии. Количество пациентов с комбинированной первичной конечной точкой (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфарктом миокарда, инсультом или рефрактерной ишемией) составило 1035 человек (16,5 %) в группе, получавшей клопидогрел, и 1187 (18,8 %) в группе, получавшей плацебо. Снижение относительного риска в группе клопидогрела составило 14 % (95 % ДИ: 6-21 %, p=0,0005). Это преимущество в основном объясняется статистически достоверным снижением частоты инфаркта миокарда [287 (4,6 %) в группе клопидогрела и 363 (5,8 %) в группе плацебо]. Влияния на частоту повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии не наблюдалось.

Результаты, полученные в различных группах пациентов (например, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q, уровень риска от низкого до высокого, сахарный диабет, необходимость реваскуляризации, возраст, пол и т.д.), согласуются с результатами первичного анализа. В частности, дополнительный анализ 2172 пациентов (17 % всей популяции CURE), которым был установлен стент (Stent-CURE), показал, что при лечении клопидогрелом по сравнению с плацебо наблюдается достоверное снижение относительного риска (26,2 %), что свидетельствует о пользе клопидогрела в предупреждении развития первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда, инсульт), а также достоверное снижение относительного риска (23,9 %) по второй комбинированной первичной конечной точке (СС смерть, инфаркт миокарда, инсульт или рефрактерная ишемия). Более того, профиль безопасности клопидогрела в этой подгруппе пациентов не вызвал особых причин для опасения. Таким образом, результаты дополнительного анализа групп пациентов совпадают с результатами всего исследования.

Положительные эффекты, наблюдаемые при применении клопидогрела, не изменялись при кратковременном или длительном применении других сердечно-сосудистых препаратов (таких как гепарин/НМГ, антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa, гиполипидемические препараты, бетаблокаторы и ингибиторы АПФ). Эффективность клопидогрела не зависела от дозы АСК (75-325 мг 1 раз в сутки).

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

В исследовании **CLARITY** участвовал 3491 пациент, которые поступили в стационар в течение 12 часов после развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которым была показана тромболитическая терапия. Пациенты получали клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут, n = 1752) или плацебо (n = 1739), оба в комбинации с АСК (от 150 до 325 мг в качестве нагрузочной дозы, затем от 75 до 162 мг/сут), фибринолитический препарат и, при необходимости, гепарин. Пациентов наблюдали в течение 30 дней. Первичной конечной точкой являлось наличие окклюзии в инфаркт-связанной коронарной артерии на ангиограмме перед выпиской, смерть или повторный инфаркт миокарда до проведения коронарной ангиографии (30 день исследования). Для пациентов, которым не проводилась ангиография, первичной конечной точкой была смерть или рецидив инфаркта миокарда ко дню 8 или к выписке из больницы. Среди пациентов было 19,7 % женщин и 29,2 % пациентов в возрасте 65 лет и старше. В общей сложности 99,7 % пациентов получали фибринолитики (фибринспецифические – 68,7 %, фибриннеспецифические – 31,1 %), 89,5 % - гепарин, 78,7 % - бета-блокаторы, 54,7 % - ингибиторы АПФ и 63 % - статины.

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348
Дополнительно 0004

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 (95 % ДИ, 24-47 %; p < 0,001). Это в основном обусловлено уменьшением окклюзии в инфаркт-зависимых коронарных артериях. Это преимущество оставалось постоянным во всех предварительно определенных по возрасту и полу, локализации инфаркта и типу используемого фибринолитика или гепарина подгруппах пациентов.

Исследование **COMMIT** с факторным дизайном 2x2 включало 45 852 пациента, поступивших в течение 24 часов с момента появления симптомов подозреваемого инфаркта миокарда, что подтверждалось изменениями на ЭКГ (т.е. подъемом сегмента ST, снижением сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрел (75 мг/сутки, n = 22 961) или плацебо (n = 22 891) в комбинации с АСК (162 мг/сутки) в течение 28 дней или до выписки из больницы. Комбинированная первичная конечная точка включала смерть по любой причине и развитие повторного инфаркта, инсульта или смерть. Популяция включала 27,8 % женщин, 58,4 % пациентов в возрасте 60 лет и старше (26 % ≥ 70 лет) и 54,5 % пациентов, получавших фибринолитики.

Клопидогрел достоверно снижал относительный риск смерти по любой причине на 7 % (p=0,029) и относительный риск комбинации повторного инфаркта, инсульта или смерти на 9 % (p=0,002), что представляет собой абсолютное снижение на 0,5 % и 0,9 % соответственно. Это преимущество оставалось постоянным для групп пациентов разного возраста, пола, принимающих или не принимающих фибринолитики, и наблюдалась уже через 24 часа после начала применения препарата.

Деэскалационная терапия ингибиторами P2Y12 в терапии острого коронарного синдрома (ОКС)

Переход с терапии сильным ингибитором рецепторов P2Y12 на лечение клопидогрелом в сочетании с АСК после завершения острой фазы острого инфаркта миокарда (ОИМ) изучался в двух рандомизированных инициированных исследователем клинических исследованиях (TOPIC и TROPICAL-ACS).

В рандомизированном открытом клиническом исследовании **TOPIC** (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)* принимали участие пациенты, перенесшие ОИМ, которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты, получавшие АСК и один из более мощных ингибиторов рецепторов P2Y12, у которых не развились неблагоприятные события в течение одного месяца, или были переведены на терапию фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела (деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ)) или продолжили принимать ранее назначенные препараты (неизменная ДАТ). В общей сложности были проанализированы данные 645 из 646 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) или без подъема сегмента ST (NSTEMI), или с нестабильной стенокардией (деэскалация ДАТ n=322, неизменная ДАТ n=323). 316 пациентов (98,1 %) в группе деэскалации ДАТ и 318 пациентов (98,5 %) в группе неизменной ДАТ находились под наблюдением в течение 1 года. Медиана последующего наблюдения для обеих групп составила 359 дней. Характеристики исследуемой когорты были схожими в 2 группах.

События, включенные в комбинированную первичную конечную точку (смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульт, экстренная реваскуляризация и кровотечение типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC (Исследовательского академического консорциума по кровотечениям)), через один год после перенесенного ОИМ были зарегистрированы у 43 из 322 пациентов (13,4 %) в группе деэскалации ДАТ и у 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 ≥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).

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2020 № 348

В рандомизированное открытое клиническое исследование **TROPICAL-ACS** (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes) были включены 2610 пациентов с ОИМ, подтвержденным анализом на биомаркеры, после проведения ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группы для получения прасугрела 5 или 10 мг/сутки (дни 0-14) (n=1306) или прасугрела 5 или 10 мг/сутки (дни 0-7), а затем клопидогрела (дни 8-14) (n=1304) в комбинации с АСК (<100 мг/сутки). 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 деэскалационной терапии был выполнен анализ на высокую реактивность тромбоцитов (ВРТ). Пациенты с ВРТ ≥ 46 единиц были снова переведены на терапию прасугрелом 5 или 10 мг/сутки, которую получали в течение 11,5 месяцев. Пациенты с ВРТ < 46 единиц продолжили лечение клопидогрелом в дозе 75 мг/сутки в течение 11,5 месяцев. Таким образом, в группе деэскалационной терапии пациенты получали или прасугрел (40 %) или клопидогрел (60 %). Все пациенты продолжили прием АСК и наблюдались в течение одного года.

Первичная конечная точка включала комбинацию сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и кровотечения типа 2 или более тяжелые кровотечения по шкале BARC (BARC ≥2) через 12 месяцев. 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; p non-inferiority=0,0115), а также частоты кровотечений типа 2 или более по шкале BARC (5 % в группе деэскалационной терапии по сравнению с 6 % в группе контроля; p=0,23). Совокупная частота всех эпизодов кровотечений (по BARC от 1 до 5) составила 9 % (114 случаев) в группе деэскалационной терапии по сравнению с 11 % (137 случаев) в группе контроля (p=0,14).

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) при малом ишемическом инсульте (острый период) или ТИА от умеренного до высокого риска

Оценка ДАТ в комбинации с клопидогрелом и АСК с целью профилактики инсульта после острого малого ИИ или ТИА умеренного или высокого риска проводилась в ходе двух рандомизированных исследований: **CHANCE** и **POINT** – с получением данных по исходам для оценки эффективности и клинической безопасности. Исследование **CHANCE** (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events). В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 5170 пациентов из Китая с острой ТИА (шкала ABCD2 ≥4) или острым малым инсультом (NIHSS ≤3). Пациенты в обеих группах в 1-й день получили дозу АСК в открытом режиме (величина дозы варьировала 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 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 21-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения АСК, получали плацебо в период с 1-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 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 (отношение рисков [ОР] 0,68; 95 % ДИ 0,57-0,81; p <0,001). 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 (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,56-

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348

0,81; p<0,001). 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 (p=0,73). Частота развития кровотечений составила 2,3 % в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 1,6 % в группе применения АСК (ОР 1,41; 95 % ДИ 0,95-2,10; p=0,009).

POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)

В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 4881 пациентов из разных стран с острой ТИА (шкала ABCD2 ≥4) или острым малым инсультом (NIHSS ≤3). Все пациенты в обеих группах получали дозу АСК в открытом режиме в период с 1-го дня по 90-й день (в диапазоне доз 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 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения плацебо, получали плацебо в период с 1-го дня по 90-й день включительно. Первичной конечной точкой эффективности являлась комбинация массивных ишемических осложнений (ИИ, инфаркт миокарда 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 (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,59-0,95; p=0,02). ИИ, являющийся вторичной конечной точкой, наблюдался у 112 пациентов (4,6 %), получавших клопидогрел и АСК, по сравнению со 155 пациентами (6,3 %), получавшими АСК (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,56-0,92; p=0,01). Обширное кровоизлияние, являющееся первичной конечной точкой оценки безопасности, случилось у 23 из 2432 пациентов (0,9 %), получавших клопидогрел и АСК, и у 10 из 2449 пациентов (0,4 %), получавших АСК (ОР 2,32; 95 % ДИ 1,10-4,87; p=0,02). Незначительное кровоизлияние случилось у 40 пациентов (1,6 %), получавших клопидогрел и АСК, и у 13 пациентов (0,5 %), получавших АСК (ОР 3,12; 95 % ДИ 1,67-5,83; p=0,001).

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. Для анализа влияния краткосрочного курса ДАТ было проведено распределение по времени основных ишемических событий и обширных кровоизлияний в зависимости от назначенного лечения.

Таблица 1- Распределение по времени основных ишемических событий и обширных кровоизлияний в зависимости от проводимого лечения в исследованиях CHANCE и POINT

		Количество событий			
Исходы в исследованиях CHANCE и POINT	Группы лечения	Всего	1ая неделя	2ая неделя	3я неделя
Значительные ишемические события	АСК (n=5035)	458	330	36	21
	КЛП+АСК (n=5016)	328	217	30	14
	Разница	130	113	6	7
Обширное кровотечение	АСК (n=5035)	18	4	2	1
	КЛП+АСК(n=5,016)	30	10	4	2
	Разница	-12	-6	-2	-1

КЛП - клопидогрел

Фибрилляция предсердий (ФП)

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2020 № 348

В исследования **ACTIVE-A** и **ACTIVE- W** – отдельные исследования программы ACTIVE – были включены пациенты с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений. Основываясь на критериях включения, врачи включали пациентов в исследование ACTIVE- W, если пациентам могла быть назначена терапия антагонистами витамина К (АВК) (например, варфарином). В исследование ACTIVE- A включали пациентов, которым не могла быть назначена терапия АВК по причине их нежелания и невозможности получать такую терапию.

Исследование ACTIVE- W показало, что лечение АВК было более эффективным в сочетании с клопидогрелом и АСК.

Исследование ACTIVE- A (n=7554) было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым и заключалось в сравнении группы клопидогрела в дозе 75 мг/сутки с АСК (n=3772) и группы плацебо с АСК (n=3782). Рекомендуемая доза АСК составляла 75-100 мг/сутки. Пациенты получали лечение в период до 5 лет.

Пациенты, рандомизированные в программу ACTIVE, имели подтвержденные случаи ФП или, по меньшей мере, 2 эпизода пароксизмальной ФП в течение последних 6 месяцев, а также имели хотя бы один из перечисленных факторов риска: возраст ≥ 75 лет или возраст 55-74 года в сочетании с сахарным диабетом, требующим медикаментозной терапии; подтвержденный случай ИМ или ишемическую болезнь сердца; получающие антигипертензивную терапию, имеющие ранее ИИ, ТИА или не связанную с ЦНС эмболию; дисфункцию левого желудочка с фракцией выброса < 45 %; заболевание периферических сосудов. Средний балл по системе оценки CHADS2 составил 2,0 (диапазон 0-6).

Основными критериями невключения пациентов в исследование являлись: подтвержденная язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в течение предшествующих 6 месяцев, предшествующее внутримозговое кровоизлияние, тяжелая тромбоцитопения (<50x10^9/л), предшествующая терапия клопидогрелом или пероральными антикоагулянтами или резистентность к этим препаратам.

73 % пациентов, включенных в исследование ACTIVE-A, не могли принимать АВК по оценке лечащего врача: не имели возможность проводить мониторинг МНО, имели предрасположенность к падениям и травмам головы или специфический риск развития кровотечения. 26 % пациентов не желали принимать АВК.

Среди пациентов было 41,8 % женщин. Средний возраст составлял 71 год, 41,6 % пациентов были в возрасте 75 лет и старше. 23 % больных получали антиаритмические средства, 52,1 % - бета-блокаторы, 54,6 % - ингибиторы АПФ и 25,4 % - статины.

Количество пациентов, достигших первичной конечной точки (время до первого возникновения инсульта, инфаркта миокарда, системной эмболии без поражения структур ЦНС или сосудистой смерти), составляло 832 (22,1 %) в группе пациентов, получавших клопидогрел+АСК, и 924 (24,4 %) в группе плацебо+АСК (снижение относительного риска на 11,1 %; 95 % ДИ 2,4–19,1 %; p=0,013), преимущественно благодаря значительному уменьшению количества случаев инсульта. Инсульт возник у 296 (7,8 %) пациентов, получавших клопидогрел+АСК, и 408 (10,8 %) пациентов, получавших плацебо+АСК (снижение ОР на 28,4 %; 95 % ДИ 16,8–38,3 %, p=0,00001).

Педиатрическая популяция

В ходе исследования с повышением доз среди 86 новорожденных или младенцев в возрасте до 24 месяцев, которые имели риск возникновения тромбоза (**PICOLO**), клопидогрел применяли в последовательных дозах 0,01, 0,1 и 0,2 мг/кг новорожденным и младенцам и в дозе 0,15 мг/кг только новорожденным. При дозе 0,2 мг/кг средний показатель ингибирования агрегации тромбоцитов составил 49,3 % (5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов), что было сопоставимо с таковым у взрослых, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сутки.

В ходе рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах **CLARINET** 906 педиатрических пациентов (новорожденных и младенцев) с врожденным пороком сердца синего типа с наложенным системно-легочным анастомозом, были

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348

рандомизированы для получения клопидогрела 0,2 мг/кг (n=467) или плацебо (n=439) на фоне проведения базовой терапии до проведения второго этапа операции. Среднее время между проведением операции по созданию шунта и первым введением исследуемого препарата составляло 20 дней. Около 88 % пациентов одновременно получали АСК (1–23 мг/кг/сут). Достоверных различий между группами по достижению первичной комбинированной конечной точки, которая состояла из случаев смерти, тромбоза шунта или проведения хирургического вмешательства на сердце до 120-го дня жизни после возникновения события, вызванного тромбозом, не наблюдалось и составило 89 (19,1 %) в группе клопидогрела и 90 (20,5 %) в группе плацебо (см. раздел 4.2). Наиболее частой нежелательной реакцией как в группе клопидогрела, так и в группе плацебо, было развитие кровотечения, однако достоверных различий между группами в частоте его возникновения выявлено не было. В ходе длительного последующего мониторинга безопасности 26 пациентов в возрасте до 1 года с наложенным шунтом получали клопидогрел до достижения 18-месячного возраста. Новых рисков по безопасности в ходе данного мониторинга выявлено не было.

В ходе исследований CLARINET и PICOLO применялся восстановленный раствор клопидогрела. В ходе исследования относительной биодоступности у взрослых восстановленный раствор клопидогрела продемонстрировал аналогичную степень и немного более высокую скорость абсорбции основного циркулирующего (неактивного) метаболита по сравнению с таблетированной формой препарата.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Клопидогрел быстро всасывается после однократного и повторного приема внутрь в дозе 75 мг в сутки. Среднее значение максимальной концентрации (Cmax) неизмененного клопидогрела в плазме крови (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигается приблизительно через 45 мин после приема препарата. По данным экскреции метаболитов клопидогрела через почки его абсорбция составляет приблизительно 50 %.

Распределение

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

Биотрансформация

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый осуществляется с помощью эстераз и приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов); второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома Р450. Первоначально клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела - тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот активный метаболит образуется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19, но в его образовании также участвуют некоторые другие изоферменты, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный тиольный метаболит клопидогрела, выделенный в *in vitro* исследованиях, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя таким образом агрегацию тромбоцитов. Cmax активного метаболита клопидогрела после однократного приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает таковую после 4-х дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. Cmax достигается приблизительно в течение 30-60 мин.

Элиминация

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348

В течение 120 ч после приема внутрь человеком 14С-меченого клопидогрела около 50 % радиоактивности выводится через почки и приблизительно 46 % радиоактивности выводится через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 75 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) клопидогрела составляет приблизительно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз клопидогрела $T_{1/2}$ его основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит - 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела при исследовании агрегации тромбоцитов *ex vivo* варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной расы (85 %) и азиатской популяции (99 %). Другие аллели, с которыми связано отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются, аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 у пациентов европеоидной расы составляют 2 %, у пациентов негроидной расы – 4 % и у представителей азиатской популяции – 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 ингибирования агрегации тромбоцитов (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 ч) и 37 % (на 5 день исследования) по сравнению с ИАТ, составляющими 39 % (через 24 ч) и 58 % (на 5 день исследования), у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19 и 37 % (через 24 ч) и 60 % (на 5 день исследования) 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 приеме по схеме лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ составляло 32 % (через 24 ч) и 61 % (на 5 день исследования), что было больше такового у добровольцев 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

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2020 № 348

CYP2C19 – на 72 %, в то время как ИАТ было снижено с различиями в ИАТ на 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. Результаты генотипирования получены в ходе следующих клинических исследований: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) и ACTIVE-A (n=601), 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, инфаркт миокарда 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 исследовании CURE, CLARITY, ACTIVE-A и одном из когортных исследований (Trenk), не наблюдалось увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от интенсивности CYP2C19-метаболизма. Ни одно из этих исследований не имело надлежащей выборки для того, чтобы обнаружить различия в исходах для пациентов с низким метаболизмом.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых группах пациентов не изучалась.

Пациенты с нарушением функции почек

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) от 5 мл/мин до 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. Клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

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 тяжелыми нарушениями функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами. Среднее время кровотечения было сопоставимо в обеих группах.

Расовая принадлежность

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, обуславливающих промежуточную и низкую активность этого изофермента, отличается у представителей различных расовых групп (см. подраздел «Фармакогенетика»). Имеются ограниченные литературные данные об их распространенности у представителей азиатской популяции, что не позволяет оценить у них значения генотипирования изофермента CYP2C19 для развития ишемических осложнений.

Дети

В исследовании с повышением дозы у 86 новорожденных и младенцев в возрасте до 1 года с риском тромбоза (PICOLO) клопидогрел применяли в последовательных дозах 0,01, 0,1 и 0,2 мг/кг новорожденным и младенцам и в дозе 0,15 мг/кг только новорожденным. При дозе 0,2 мг/кг средний показатель ингибирования агрегации тромбоцитов составил 49,3 % (5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов), что было сопоставимо с таковым у взрослых, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сутки.

5.3. Данные доклинической безопасности

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ОБЩЕСТВО 0004

В ходе доклинических исследований на крысах и павианах наиболее часто наблюдаемыми эффектами были изменения со стороны печени. Они проявлялись при введении доз, которые приводили к концентрации клопидогрела в крови почти в 25 раз превышающей концентрации, которые отмечаются у человека при применении дозы 75 мг клопидогрела в сутки, и были следствием действия препарата на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме. При применении у человека терапевтических доз клопидогрела никакого влияния на ферменты, участвующие в печеночном метаболизме, не отмечалось.
При введении сверхвысоких доз клопидогрела крысам и павианам наблюдалась плохая переносимость препарата со стороны желудка (возникал гастрит, эрозивные поражения желудка и/или рвота).
При введении клопидогрела мышам в течение 78 недель и крысам в течение 104 недель в дозах до 77 мг/кг/сутки (что почти в 25 раз превышает концентрации, отмечаемые у человека при клиническом применении дозы 75 мг/сут) не выявлено канцерогенного действия препарата.
В исследованиях генотоксичности клопидогрела в условиях *in vitro* и *in vivo* не выявлено признаков генотоксичности.
Клопидогрел не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, а также не оказывал тератогенного действия ни у крыс, ни у кроликов. При введении крысам в период лактации клопидогрел приводил к незначительной задержке развития потомства. Специальные фармакокинетические исследования с радиоактивно меченым клопидогрелом показали, что клопидогрел и его метаболиты выделяются с грудным молоком. Следовательно, нельзя исключить наличие прямого (токсичность) и непрямого воздействия (ухудшение вкусовых качеств молока).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро
Целлюлоза микрокристаллическая МКЦ 103
Целлюлоза микрокристаллическая МКЦ 112
Кросповидон (тип А)
Касторовое масло гидрогенизированное
Повидон К30
Кремния диоксид коллоидный безводный
Маннитол (Е421)
Оболочка
Гипромеллоза Е5
Титана диоксид (Е171)
Тальк
Макрогол 400 (Е1521)
Железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25ºС.

6.5. Характер и содержимое упаковки

ЛП-№006656-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 27.03.2026 № 348
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004

По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.
Каждые 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещены в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним
Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Республика Беларусь
ООО «Фармтехнология»
220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.
Телефон/факс: (017) 309 44 88.
E-mail: ft@ft.by.
Претензии потребителей направлять держателю регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Клопидогрел ФТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://eec.eaeunion.org/