

RUSSIAN	ENGLISH	AZERBAIJAN
Инструкция по применению лекарственного продукта (для пациентов) ВАЗОГРЕЛ 75 мг таблетки, покрытые плёночной оболочкой VASOGREL Международное непатентованное название: Клопидогрел Состав <i>Активное вещество:</i> Каждая таблетка содержит (как клопидогрела бесилат) 75мг клопидогрела. <i>Вспомогательные вещества:</i> прежелатинизированный кукурузный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, кросповидон тип А, кремния диоксид коллоидный безводный, стеариновая кислота тип 50. <i>Оболочка:</i> лактозы моногидрат, гипромеллоза (Е464), титана диоксид (Е171), триацетин (Е1518), железа оксид красный (Е172). <i>Глазирующий агент:</i> карнаубский воск. Описание	The instructions on use of medicinal product (for patients) VASOGREL 75 mg film-coated tablets International non-proprietary name: Clopidogrel Composition <i>Active ingredient:</i> Each film-coated tablet contains 75 mg of clopidogrel (as clopidogrel besilate). <i>Auxiliary substances:</i> pregelatinized maize starch, microcrystalline cellulose, crospovidone type A, colloidal anhydrous silica, stearic acid type 50. <i>Film-coating:</i> lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), iron oxide red (E172). <i>Polishing agent:</i> carnauba wax. Description	TƏSDİQ EDİLMİŞDİR Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Farmakoloji və Farmakopeya Ekspert Şurasının sədri E.M.Ağayev 22 fevral 2023-cü il Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün) VAZOQREL 75 mq örtüklü tabletlər VASOGREL Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Clopidogrel Tərkibi <i>Təsiredici maddə:</i> 1 tabletin tərkibində 75 mq klopidogrel (klopidogrel bezilat kimi) vardır. <i>Köməkçi maddələr:</i> prejelatinləşdirilmiş qarğıdalı nişastası, mikrokristallik sellüloza, krosповидон А tipi, susuz kolloidal silisium dioksid, stearin turşusu 50 tipi. <i>Örtük:</i> laktoza monohidrat, hipromelloza (E464), titan dioksid (E171), triasetin (E1518), qırmızı dəmir oksidi (E172). <i>Cilalayıcı maddə:</i> karnaub mumu. Təsviri

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, розового цвета, круглой, двояковыпуклой формы, диаметром приблизительно 8,3 мм и гравировкой «75» на одной стороне. Фармакотерапевтическая группа Ингибиторы агрегации тромбоцитов искл. гепарин. АТХ код: B01AC04 Фармакологические свойства Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> Клопидогрель - пролекарство, один из метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Клопидогрель должен метаболизироваться ферментами CYP₄₅₀ для образования активного метаболита, подавляющего агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогреля избирательно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его рецептором P2Y₁₂ тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa, тем самым ингибируя агрегацию тромбоцитов. Из-за необратимого связывания открытые тромбоциты подвержены влиянию на оставшуюся часть их жизни (приблизительно 7-10 дней), и восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей обмену тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов, индуцированная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокирования усиления активации тромбоцитов высвобожденным АДФ. Поскольку активный метаболит образуется ферментами CYP₄₅₀, некоторые из которых являются полиморфными или могут ингибироваться другими лекарственными средствами, не у всех пациентов будет наблюдаться адекватное ингибирование тромбоцитов. <i>Фармакодинамические эффекты</i> Повторные дозы 75 мг в день приводили к	Pink, round, biconvex, film-coated tablets with "75" embossed on one side and a diameter of approximately 8.3 mm. Pharmacotherapeutic group Platelet aggregation inhibitors excl. heparin ATC code:B01AC04 Pharmacological properties Pharmacodynamics <i>Mechanism of action</i> Clopidogrel is a prodrug, one of whose metabolites is an inhibitor of platelet aggregation. Clopidogrel must be metabolised by CYP₄₅₀ enzymes to produce the active metabolite that inhibits platelet aggregation. The active metabolite of clopidogrel selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet P2Y₁₂ receptor and the subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein GPIIb/IIIa complex, thereby inhibiting platelet aggregation. Due to the irreversible binding, platelets exposed are affected for the remainder of their lifespan (approximately 7-10 days) and recovery of normal platelet function occurs at a rate consistent with platelet turnover. Platelet aggregation induced by agonists other than ADP is also inhibited by blocking the amplification of platelet activation by released ADP. Because the active metabolite is formed by CYP₄₅₀ enzymes, some of which are polymorphic or subject to inhibition by other medicinal products, not all patients will have adequate platelet inhibition. <i>Pharmacodynamic effects</i> Repeated doses of 75 mg per day produced substantial inhibition of ADP-induced platelet aggregation from the first day; this increased progressively and reached steady state between Day 3 and Day 7. At steady state, the average inhibition level observed with a dose of 75 mg per day was	Çəhrayı rəngli, yumru formalı, iki tərəfi qabarıq, bir tərəfinə «75» həkk olunmuş və təxminən 8,3 mm diametrə malik örtüklü tabletlərdir. Farmakoterapevtik qrupu Trombositlərin aqreqasiyasının inhibitorları heparin istisna olmaqla. ATC kodu: B01AC04 Farmakoloji xüsusiyyətləri Farmakodinamikası <i>Təsir mexanizmi</i> Klopidoqrel - metabolitlərindən birinin trombositlərin aqreqasiyasının inhibitoru olan bir dərmanöndür. Klopidoqrel, trombositlərin aqreqasiyasını inhibə edən fəal metаболит meydana gətirmək üçün CYP₄₅₀ fermentləri tərəfindən metabolizə edilməlidir. Klopidoqrelin fəal metаболiti seçici olaraq adenoindifosfatın (ADF) trombositlərinin P2Y₁₂ reseptoru ilə birləşməsinə və qlipoprotein GPIIb/IIIa kompleksinin ADF-lə əlaqəli sonrakı fəallaşmasını inhibə edir ki, bu da trombositlərin aqreqasiyasının inhibə edilməsinə gətirib çıxarır. Geri dönüşümsüz birləşmə hesabına açıq trombositlər yaşam müddətinin qalan hissəsində (təxminən 7-10 gün) təsirə məruz qalır və trombositlərin normal funksiyasının bərpası isə trombositlərin dövriyyəsinə uyğun bir sürətlə baş verir. ADF xaricindəki agonistlər tərəfindən induksiya edilən trombositlərin aqreqasiyası sərbəst buraxılmış ADF ilə artan trombosit aktivasiyasının qarşısını almaqla da inhibə olunur. Aktiv metаболit, bəziləri polimorfik və ya digər dərman məhsulları tərəfindən inhibə olunan CYP₄₅₀ fermentləri tərəfindən meydana gəldiyindən, bütün xəstələrdə kafi miqdarda trombosit inhibisiyası olmayacaqdır. <i>Farmakodinamik təsirləri</i>
--	---	--

существенному ингибированию АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов с первого дня; это постепенно увеличивалось и достигло устойчивого состояния между 3 и 7 днями. В стабильном состоянии средний уровень ингибирования, наблюдаемый при дозе 75 мг в день, составлял от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходным значениям, обычно в течение 5 дней после прекращения лечения. <i>Клиническая эффективность и безопасность</i> Безопасность и эффективность клопидогреля были оценены в 7 двойных слепых исследованиях с участием более 100000 пациентов: исследование CAPRIE, сравнение клопидогреля с АСК, и исследования CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A в которых сравнивали клопидогрель с плацебо, оба лекарственных препарата применялись в комбинации с АСК и другой стандартной терапией. <i>Недавно перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), недавний инсульт или установленное заболевание периферических артерий</i> В исследование CAPRIE было включено 19 185 пациентов с атеротромбозом, который проявлялся недавним инфарктом миокарда (<35 дней), недавним ишемическим инсультом (от 7 дней до 6 месяцев) или установленным заболеванием периферических артерий (ЗПА). Пациенты были рандомизированы на прием клопидогреля 75 мг/день или АСК 325 мг/день и наблюдались в течение 1–3 лет. В подгруппе инфаркта миокарда большинство пациентов получали АСК в течение первых нескольких дней после острого инфаркта миокарда. Клопидогрель значительно снизил частоту новых ишемических событий (комбинированная конечная точка инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сосудистой смерти) по сравнению с АСК. При анализе намерения лечения 939 событий наблюдались в группе клопидогреля и 1020 событий	between 40% and 60%. Platelet aggregation and bleeding time gradually returned to baseline values, generally within 5 days after treatment was discontinued. <i>Clinical efficacy and safety</i> The safety and efficacy of clopidogrel have been evaluated in 7 double-blind studies involving over 100,000 patients: the CAPRIE study, a comparison of clopidogrel to ASA, and the CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT and ACTIVE-A studies comparing clopidogrel to placebo, both medicinal products given in combination with ASA and other standard therapy. <i>Recent myocardial infarction (MI), recent stroke or established peripheral arterial disease</i> The CAPRIE study included 19,185 patients with atherothrombosis as manifested by recent myocardial infarction (<35 days), recent ischaemic stroke (between 7 days and 6 months) or established peripheral arterial disease (PAD). Patients were randomized to clopidogrel 75 mg/day or ASA 325 mg/day, and were followed for 1 to 3 years. In the myocardial infarction subgroup, most of the patients received ASA for the first few days following the acute myocardial infarction. Clopidogrel significantly reduced the incidence of new ischaemic events (combined end point of myocardial infarction, ischaemic stroke and vascular death) when compared to ASA. In the intention to treat analysis, 939 events were observed in the clopidogrel group and 1,020 events with ASA (relative risk reduction (RRR) 8.7%, [95% CI: 0.2 to 16.4]; p=0.045), which corresponds, for every 1,000 patients treated for 2 years, to 10 [CI: 0 to 20] additional patients being prevented from experiencing a new ischaemic event. Analysis of total mortality as a secondary endpoint did not show any significant difference between clopidogrel (5.8%) and ASA (6.0%). In a subgroup analysis by qualifying condition (myocardial infarction, ischaemic stroke, and PAD)	Gündə 75 mq olmaqla təkrar dozalar ilk gündən etibarən trombositlərin ADF-induksiyalı aqreqasiyasının əhəmiyyətli dərəcədə inhibisiyasını yaradır; bu getdikcə artır və 3-cü gün və 7-ci gün arasında sabit vəziyyətə çatır. Dayanıqlı vəziyyətdə gündəlik 75 mq dozada müşahidə olunan orta inhibisiya səviyyəsi 40% və 60% arasındadır. Müalicə dayandırıldıqdan sonra trombositlərin aqreqasiyası və qanaxma müddəti orta hesabla 5 gün müddətində başlanğıc vəziyyətə qaydır. <i>Klinik təsirliliyi və təhlükəsizliyi</i> Klopidoqrelin təhlükəsizliyi və təsirliliyi 100.000-dən çox pasiyentin iştirakı ilə 7 dəfə ikiqat kor tədqiqatda qiymətləndirilmişdir: Klopidoqreli AST ilə müqayisə edən CAPRIE tədqiqatı, klopidoqrel ilə plasebonu müqayisə edən, CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT və ACTIVE-A tədqiqatları istifadə edilmişdir, hər iki preparatı AST və digər standart terapiya ilə kombinasiyada müqayisə edən. <i>Sonuncu miokard infarktı (Mİ), sonuncu insult və ya aşkar edilmiş periferik arterial xəstəlik</i> CAPRIE tədqiqatı sonuncu miokard infarktı (<35 gün), son işemik insultu (7 gündən 6 aya qədər) və ya aşkar edilmiş periferik arteriya xəstəliyi (PAX) ilə təzahür edən aterosklerozlu 19185 pasiyenti əhatə edirdi. Pasiyentlər klopidoqrel 75 mq/gün və ya ASA 325 mq/gün qəbul etmək üçün rəndomizə edildi və 1 ildən 3 ilədək izləndi. Miokard infarktı alt qrupunda pasiyentlərin çoxu kəskin miokard infarktından sonrakı ilk bir neçə gündə ASA terapiyası qəbul etdilər. Klopidoqrel, AST ilə müqayisədə yeni işemik hadisələrin (miokard infarktının, işemik insultun və vaskulyar ölüm birləşməsinin son nöqtəsi) görülmə sürətini əhəmiyyətli dərəcədə azaltmışdır. Müalicə məqsədi ilə aparılan analizdə klopidoqrel qrupunda 939 hadisə və AST qrupunda 1020 hadisə (nisbi riskin azaldılması (NRA) 8,7%, [95% CI: 0.2-16.4]; p = 0.045) müşahidə edildi ki,
---	---	--

в группе АСК (снижение относительного риска (COP) 8,7%, [95% CI: 0,2–16,4]; $p = 0,045$), что соответствует для каждого 1000 пациентов, пролеченных в течение 2 лет, до 10 [CI: от 0 до 20] дополнительных пациентов, которым удалось предотвратить новое ишемическое событие. Анализ общей смертности как вторичной конечной точки не выявил каких-либо существенных различий между клопидогрелом (5,8%) и АСК (6,0%).

В анализе подгрупп по квалифицирующему состоянию (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и ЗПА) преимущество оказалось наиболее сильным (достижение статистической значимости при $p = 0,003$) у пациентов, включенных в исследование по причине ЗПА (особенно тех, кто также имел в анамнезе инфаркт миокарда) (COP = 23,7%; CI: от 8,9 до 36,2) и более слабый (незначительно отличается от АСК) у пациентов с инсультом (COP = 7,3%; CI: от -5,7 до 18,7 [$p = 0,258$]). У пациентов, включенных в исследование только на основании недавнего инфаркта миокарда, клопидогрел был численно хуже, но статистически не отличался от АСК (COP = -4,0%; CI: от -22,5 до 11,7 [$p=0,639$]). Кроме того, анализ подгрупп по возрасту показал, что польза от клопидогреля у пациентов старше 75 лет была меньше, чем у пациентов ≤ 75 лет.

Поскольку исследование CAPRIE не имело возможности оценить эффективность отдельных подгрупп, неясно, являются ли различия в снижении относительного риска в зависимости от квалификационных условий реальными или случайными.

Острый коронарный синдром

В исследование CURE вошли 12562 пациента с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), у которых в течение 24 часов с момента начала появился самый последний эпизод боли в груди или симптомы, соответствующие ишемии. Пациенты должны были

the benefit appeared to be strongest (achieving statistical significance at $p=0.003$) in patients enrolled due to PAD (especially those who also had a history of myocardial infarction) (RRR = 23.7%; CI: 8.9 to 36.2) and weaker (not significantly different from ASA) in stroke patients (RRR = 7.3%; CI: -5.7 to 18.7 [$p=0.258$]). In patients who were enrolled in the trial on the sole basis of a recent myocardial infarction, clopidogrel was numerically inferior, but not statistically different from ASA (RRR = -4.0%; CI: -22.5 to 11.7 [$p=0.639$]). In addition, a subgroup analysis by age suggested that the benefit of clopidogrel in patients over 75 years was less than that observed in patients ≤ 75 years.

Since the CAPRIE trial was not powered to evaluate efficacy of individual subgroups, it is not clear whether the differences in relative risk reduction across qualifying conditions are real, or a result of chance.

Acute coronary syndrome

The CURE study included 12,562 patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), and presenting within 24 hours of onset of the most recent episode of chest pain or symptoms consistent with ischaemia. Patients were required to have either ECG changes compatible with new ischaemia or elevated cardiac enzymes or troponin I or T to at least twice the upper limit of normal. Patients were randomized to clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg/day, N=6,259) or placebo (N=6,303), both given in combination with ASA (75-325 mg once daily) and other standard therapies. Patients were treated for up to one year. In CURE, 823 (6.6%) patients received concomitant GPIIb/IIIa receptor antagonist therapy. Heparins were administered in more than 90% of the patients and the relative rate of bleeding between clopidogrel and placebo was not significantly affected by the concomitant heparin therapy.

In patients with acute ST-segment elevation MI,

bu da 2 il ərzində müalicə alan hər 1000 pasiyent üçün 10-a qədər [CI: 0-20] əlavə pasiyentin yeni işemik hadisə yaşamasının qarşısının alınmasına uyğun gəlir. İkinci son nöqtə kimi ümumi ölüm hallarının təhlili, klopidogrel (5,8%) və AST (6,0%) arasında əhəmiyyətli bir fərq göstərməmişdir.

Seçim şərti (miokard infarktı, işemik insult və PAX) ilə altqrup analizlərində, PAX səbəbiylə qeyd olunan pasiyentlərdə (xüsusən miokard infarktı tarixçəsi olanlarda) (NRA = 23,7%; CI: 8,9-36,2) üstünlüyün güclü olması ($p = 0.003$ səviyyəsində statistik əhəmiyyət qazanan) və insult xəstələrində (NRA = 7,3%; CI: -5,7-18,7 [$p=0,258$]) daha zəif (ASA-dan əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməyən) olması görünürdü. Yalnız sonuncu miokard infarktı əsasında sınaqlara yazılan pasiyentlərdə klopidogrel say baxımından aşağı idi, lakin statistik olaraq ASA-dan fərqli deyildi (NRA = -4,0%; CI: -22,5 to 11,7 [$p=0,639$]). Bundan əlavə, yaş qrupu üzrə alt qrup analizləri 75 yaşdan yuxarı xəstələrdə klopidogrelin faydasının ≤ 75 yaşındakı xəstələrə nisbətən müşahidə olunan daha az olduğunu göstərirdi.

CAPRIE tədqiqatı ayrı-ayrı alt qrupların effektivliyini qiymətləndirmək üçün gücləndirilmədiyindən, seçmə şərtləri arasında nisbi risk azaldılması fərqlərinin həqiqi və ya təsadüfi olub-olmadığı aydın deyil.

Kəskin koronar sindromu

CURE tədqiqatı, 24 saat ərzində ən son sinə ağrısı hadisəsi və ya işemiyaya uyğun simptomların başlanması ilə özünü göstərən və ST segmenti yüksəlməyən kəskin koronar sindromlu (qeyri-stabil angina və ya Q-dişiksiz miokard infarktı olan) 12.562 pasiyenti əhatə edirdi. Pasiyentərdən həm yeni işemiya ilə, həm də ürək fermentləri və ya troponin I və ya T-nin normanın ən yüksək səviyyəsindən ən az iki dəfəyə qədər yüksəlməsi ilə uyğunlaşan EKQ

иметь либо изменения ЭКГ, совместимые с новой ишемией, либо повышенными сердечными ферментами, либо тропонином I или T, по крайней мере, в два раза превышающим верхний предел нормы. Пациенты были рандомизированы для приема клопидогреля (ударная доза 300 мг, затем 75 мг/день, N = 6 259) или плацебо (N = 6 303), которые принимали в комбинации с АСК (75-325 мг один раз в день) и другими стандартными методами лечения. Пациенты получали лечение до одного года. В CURE 823 (6,6%) пациента получали сопутствующую терапию антагонистами рецепторов GPIIb/IIIa. Гепарины вводили более чем 90% пациентов, и на относительную частоту кровотечений между клопидогрелем и плацебо не оказывала существенного влияния сопутствующая терапия гепарином. У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST безопасность и эффективность клопидогреля оценивались в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях, CLARITY и COMMIT. В исследование CLARITY было включено 3491 пациент, поступивший в течение 12 часов после начала ИМ с подъемом сегмента ST и запланированный для тромболитической терапии. Пациенты получали клопидогрель (ударная доза 300 мг, затем 75 мг/день, n = 1752) или плацебо (n = 1739), оба в комбинации с АСК (от 150 до 325 мг в качестве ударной дозы, затем от 75 до 162 мг/сут. день), фибринолитическое средство и, при необходимости, гепарин. Пациенты наблюдались в течение 30 дней. Первичной конечной точкой было наличие совокупности окклюзированной артерии, связанной с инфарктом, на ангиограмме перед выпиской, смерти или рецидива инфаркта миокарда до коронарной ангиографии. Для пациентов, которым не проводилась ангиография, первичной конечной точкой была смерть или повторный инфаркт миокарда к 8 дню или к выписке из	safety and efficacy of clopidogrel have been evaluated in 2 randomised, placebo-controlled, double-blind studies, CLARITY and COMMIT. The CLARITY trial included 3,491 patients presenting within 12 hours of the onset of a ST elevation MI and planned for thrombolytic therapy. Patients received clopidogrel (300 mg loading dose, followed by 75 mg/day, n=1,752) or placebo (n=1,739), both in combination with ASA (150 to 325 mg as a loading dose, followed by 75 to 162 mg/day), a fibrinolytic agent and, when appropriate, heparin. The patients were followed for 30 days. The primary endpoint was the occurrence of the composite of an occluded infarct-related artery on the predischARGE angiogram, or death or recurrent MI before coronary angiography. For patients who did not undergo angiography, the primary endpoint was death or recurrent myocardial infarction by Day 8 or by hospital discharge. The patient population included 19.7% women and 29.2% patients $\geq$ 65 years. A total of 99.7% of patients received fibrinolytics (fibrin specific: 68.7%, non- fibrin specific: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% β-blockers, 54.7% ACE inhibitors and 63% statins. Fifteen percent (15.0%) of patients in the clopidogrel group and 21.7% in the placebo group reached the primary endpoint, representing an absolute reduction of 6.7% and a 36 % odds reduction in favor of clopidogrel (95% CI: 24, 47%; p < 0.001), mainly related to a reduction in occluded infarct-related arteries. This benefit was consistent across all prespecified subgroups including patients' age and gender, infarct location, and type of fibrinolytic or heparin used. The 2x2 factorial design COMMIT trial included 45,852 patients presenting within 24 hours of the onset of the symptoms of suspected MI with supporting ECG abnormalities (i.e. ST elevation, ST depression or left bundle-branch block). Patients received clopidogrel (75 mg/day, n=22,961) or placebo (n=22,891), in combination with ASA (162	dəyişiklikləri tələb olunurdu. Pasiyentlər ASA (gündə bir dəfə 75-325 mq) və digər standart terapiyalarla birlikdə verilən klopidogrel (300 mq yükləmə dozası, ardından 75 mq/gün, N = 6,259) və ya plasebo (N = 6,303) qəbul etmək üçün randomizə edildi. Pasiyentlər bir ilə qədər müalicə aldılar. CURE-də 823 (6.6%) pasiyent GPIIb/IIIa reseptor antaqonistləri ilə eyni vaxtda müalicə almışdır. Pasiyentlərin 90%-dən çoxunda heparinlər tətbiq edilmişdir və klopidogrel ilə plasebo arasındakı nisbi qanaxma nisbəti eyni vaxtda gedən heparin terapiyasından əhəmiyyətli dərəcədə təsirlənməmişdir. Kəskin ST seqmenti yüksələn miokard infarktı olan pasiyentlərdə klopidogrelin təhlükəsizliyi və effektivliyi 2 dəfə randomizə edilmiş, plasebonun nəzarəti altında, ikiqat kor, CLARITY və COMMIT tədqiqatlarında qiymətləndirilmişdir. CLARITY tədqiqatına ST seqmenti yüksələn MI-nın başlanğıcından 12 saat ərzində qəbul edilmiş və trombolitik terapiya üçün təyin olunmuş 3491 pasiyent daxil edilmişdir. Pasiyentlər klopidogrel (300 mq yükləmə dozu, ardından 75 mq/gün, n = 1.752) və ya plasebo (n = 1.739), hər ikisini ASA (yükləmə dozu olaraq 150 ilə 325 mq, ardından 75-dən 162-ə mq/gün), fibrinolitik vasitələr və lazım olduqda heparinlə birlikdə qəbul etdilər. Pasiyentlər 30 gün müddətində izləndi. Əsas son nöqtə, infarktla əlaqəli tıxanmış arteriya birləşməsinin boşalmadan əvvəl angiogramda olması, koronar angiografiyadan əvvəl ölüm və ya yenidən MI-nın baş verməsi idi. Angiografiya keçirməmiş xəstələr üçün əsas son nöqtə 8-ci günə qədər və ya xəstəxanadan çıxarkən ölüm və ya təkrarlanan miokard infarktı idi. Pasiyent toplusuna 19,7% qadınlar və 29,2% $\geq$65 yaş pasiyentlər daxil idi. Pasiyentlərin cəmi 99,7% -i fibrinolitikləri (spesifikfibrin: 68,7%, qeyri- spesifik fibrin: 31,1%), 89,5% heparini, 78,7% β-blokatorları, 54,77 AÇF inhibitoru və 63% statinləri qəbul etmişdir.
--	--	--

больницы. Популяция пациентов включала 19,7% женщин и 29,2% пациентов ≥ 65 лет. В общей сложности 99,7% пациентов получали фибринолитики (специфические для фибрина: 68,7%, нефибриноспецифические: 31,1%), 89,5% гепарин, 78,7% β-адреноблокаторы, 54,7% ингибиторы АПФ и 63% статины. Пятнадцать процентов (15,0%) пациентов в группе клопидогрела и 21,7% в группе плацебо достигли основной конечной точки, что представляет собой абсолютное снижение на 6,7% и снижение шансов на 36% в пользу клопидогрела (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), что в основном связано с уменьшением закупоренных артерий, связанных с инфарктом. Это преимущество было постоянным во всех заранее определенных подгруппах, включая возраст и пол пациентов, локализацию инфаркта и тип применяемых фибринолитиков или гепарина. Исследование COMMIT с факторным дизайном 2x2 включало 45 852 пациента, поступивших в течение 24 часов с момента появления симптомов подозреваемого ИМ с поддерживающими отклонениями ЭКГ (т. е. повышение ST, депрессией ST или блокадой левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрель (75 мг/день, $n = 22961$) или плацебо ($n = 22 891$) в сочетании с АСК (162 мг/день) в течение 28 дней или до выписки из больницы. Ко-первичными конечными точками были смерть от любой причины и первое возникновение повторного инфаркта, инсульта или смерти. Популяция включала 27,8% женщин, 58,4% пациентов ≥ 60 лет (26% ≥ 70 лет) и 54,5% пациентов, получавших фибринолитики. Клопидогрел значительно снизил относительный риск смерти от любой причины 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 было постоянным для всех возрастов, полов, с фибринолитиками или без них и наблюдалось уже	mg/day), for 28 days or until hospital discharge. The co-primary endpoints were death from any cause and the first occurrence of re-infarction, stroke or death. The population included 27.8% women, 58.4% patients ≥ 60 years (26% ≥ 70 years) and 54.5% patients who received fibrinolytics. Clopidogrel significantly reduced the relative risk of death from any cause by 7% ($p = 0.029$), and the relative risk of the combination of re-infarction, stroke or death by 9% ($p = 0.002$), representing an absolute reduction of 0.5% and 0.9%, respectively. This benefit was consistent across age, gender and with or without fibrinolytics, and was observed as early as 24 hours. <i>Deescalation of P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome</i> The switch from a more potent P2Y12 receptor inhibitor to clopidogrel in combination with ASA after the acute phase of acute coronary syndrome was evaluated in two randomized, non-commercial investigator-sponsored studies (ISS) – TOPIC and TROPICAL-ACS – along with data on clinical outcomes. The clinical benefit of the more potent P2Y12 inhibitors, ticagrelor and prasugrel, in their key studies is associated with a significant reduction in recurrent ischemic events (including acute and subacute stent thrombosis, myocardial infarction and emergency revascularization). Although the ischemic benefit persisted during the first year, a greater reduction in the recurrence of ischemia following acute coronary syndrome was observed in the first days after treatment initiation. In contrast, post-hoc analyses demonstrated a statistically significant increase in the risk of bleeding with the more potent P2Y12 inhibitors, predominantly during the maintenance phase after the first month after acute coronary syndrome. TOPIC and TROPICAL-ACS were designed to study how bleeding events can be reduced while maintaining efficacy. TOPIC (<i>Timing Of Platelet Inhibition after acute</i>	Klopidoqrel qrupundakı pasiyentlərin yüzədə on beşi (15,0%) və plasebo qrupundakıların 21,7%-i əsas son nöqtəyə çatdı ki, bu da klopidoqrel lehinə (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), 6,7% mütləq azalma və 36% nisbi azalmanı göstərir, bu da əsasən infarkt ilə əlaqəli tıxanmış damarların azalması ilə əlaqələndirilir. Müsbət olaraq, pasiyentlərin yaşı və cinsi, infarktin yeri və istifadə olunan fibrinolitikin və ya heparinin növü də daxil olmaqla əvvəlcədən təyin olunmuş bütün alt qruplar arasında keçərlı idi. 2x2-lik faktorial dizaynla aparılmış COMMIT tədqiqatına, dəstəkləyici EKQ anomaliyaları ilə (yəni ST yüksəlməsi, ST depressiyası və ya sol mədəcikarası bloku) şübhəli Mİ simptomu başladıqdan sonra 24 saat ərzində qəbul edilən 45852 pasiyent daxil idi. Pasiyentlər klopidoqrel (75 mq/gün, $n = 22961$) və ya plasebonu ($n = 22891$) ASA (162 mq/gün) ilə birlikdə 28 gün ərzində və ya xəstəxanadan çıxana qədər qəbul etdilər. Əsas son nöqtələr hər hansı bir səbəbdən ölüm və ilk olaraq yenidən infarktin baş verməsi, insult və ya ölüm meydana gəlməsi idi. Çoxluğa qadınların 27,8%-i, 60 yaşındakı pasiyentlərin 58,4%-i (26% ≥ 70 yaş) və fibrinolitik qəbul edən pasiyentlərin 54,5% -i daxil idi. Klopidoqrel, hər hansı bir səbəbdən nisbi ölüm riskini 7% ($p = 0,029$) və təkrarlanan infarkt, insult və ya ölüm birləşməsinin nisbi riskini 9% ($p = 0,002$) əhəmiyyətli dərəcədə azaltdı ki, bu da 0,5% və 0,9% -ə müvafiq olaraq mütləq azalma demək idi. Bu fayda, fibrinolitik olan və ya olmayan bütün yaşlar, cinslər arasında keçərlı idi və 24 saat ərzində müşahidə olunmuşdur. <i>Kəskin koronar sindromda P2Y₁₂ inhibitorlarının azalması</i> Kəskin koronar sindromun kəskin mərhələsindən sonra daha güclü P2Y₁₂ reseptor inhibitorundan ASA ilə birlikdə klopidoqrelə keçidi, klinik nəticələrlə yanaşı, iki təsadüfi, qeyri-kommersial tədqiqatçı tərəfindən maliyyələşdirilən iki –
---	--	---

через 24 часа. <i>Дезэскалация ингибиторов P2Y₁₂ при остром коронарном синдроме</i> Переход от более мощного ингибитора рецептора P2Y₁₂ к клопидогрелу в сочетании с АСК после острой фазы острого коронарного синдрома оценивался в двух рандомизированных некоммерческих исследованиях, спонсируемых исследователями (ИСИ)-TOPIC и TROPICAL-ACS - наряду с данными о клинические исходы. Клиническая польза от более сильных ингибиторов P2Y₁₂, тикагрелора и прасургеля, в их ключевых исследованиях связана со значительным сокращением повторяющихся ишемических событий (включая острый и подострый тромбоз стента, инфаркт миокарда и экстренную реваскуляризацию). Хотя ишемический эффект сохранялся в течение первого года, большее сокращение рецидивов ишемии после острого коронарного синдрома наблюдалось в первые дни после начала лечения. Напротив, апостериорные анализы продемонстрировали статистически значимое увеличение риска кровотечения при применении более сильных ингибиторов P2Y₁₂, преимущественно во время поддерживающей фазы после первого месяца после острого коронарного синдрома. TOPIC и TROPICAL-ACS были разработаны для изучения того, как можно уменьшить количество кровотечений при сохранении эффективности. <i>TOPIC (Сроки ингибирования тромбоцитов после острого коронарного синдрома)</i> В это рандомизированное открытое исследование были включены пациенты с острым коронарным синдромом, которым потребовалось чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты, которые получали АСК и более мощный ингибитор P2Y₁₂ и не проявляли каких-либо побочных эффектов через один месяц, должны были перейти на фиксированную комбинацию АСК + клопидогрель (деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии	<i>coronary syndrome)</i> This randomized open-label study included patients with acute coronary syndrome who required percutaneous coronary intervention. Patients who received ASA and a more potent P2Y₁₂ inhibitor and did not show any adverse event after one month were to switch to the fixed combination ASS + clopidogrel (de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) or to maintain their medication (unchanged DAPT). A total of 645 of 646 patients with STEMI (ST-elevation myocardial infarction – STEMI), NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction-NSTEMI) or unstable angina pectoris were evaluated (de-escalated DAPT [n = 322]; unchanged DAPT [n = 323]). After one year, 316 patients (98.1%) of the deescalationDAPT group and 318 patients (98.5%) of the group with unchanged DAPT were followed up. The median follow-up was 359 days for both groups. The characteristics of the study cohorts were similar in both groups. The primary endpoint, a combination of cardiovascular death, stroke, emergency revascularization and bleeding of the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) grade ≥ 2 within one year after acute coronary syndrome, occurred in 43 patients (13.4%) in the de-escalation DAPT group and in 85 patients (26.3%) in the group with unchanged DAPT ($p < 0.01$). This statistically significant difference was mainly due to less frequent bleeding events, without difference in ischemic endpoints ($p = 0.36$), while bleeding of a BARC grade ≥ 2 was less frequent in the de-escalation DAPT group (4.0%) compared to 14.9% in the group with unchanged DAPT ($p < 0.01$). Bleeding events of all BARC levels occurred in 30 patients (9.3%) in the de-escalation DAPT group and 76 patients (23.5%) in the group with unchanged DAPT ($p < 0.01$). <i>TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)</i>	TOPIC and TROPICAL-ACS adlı tədqiqatlarda (TMT) qiymətləndirilmişdir. Daha güclü P2Y₁₂ inhibitorlarının, ticagrelor və prasugrel-in əsas tədqiqatlardakı klinik faydası təkrarlanan işemik hadisələrin (kəskin və subakut stent trombozları, miokard infarktı və təcili revaskulyarizasiya da daxil olmaqla) əhəmiyyətli dərəcədə azalması ilə əlaqələndirilir. Birinci il ərzində işemiyanın faydası davam etsə də, kəskin koronar sindromla müalicəyə başladıqdan ilk bir neçə gün sonra işemiyanın təkrarlanmasında daha çox azalma müşahidə edildi. Əksinə, post-hoc analizlər, kəskin koronar sindromun ardınca əsasən ilk aydan sonrakı dəstək mərhələsində, daha güclü P2Y₁₂ inhibitorlarının istifadəsi ilə qanama riskində statistik olaraq əhəmiyyətli bir artım olduğunu göstərdi. TOPIC və TROPICAL-ACS qanama hadisələrinin təsirini saxlamaqla necə azaldıla biləcəyini öyrənmək üçün hazırlanmışdır. <i>TOPIC (Kəskin koronar sindromdan sonra tromboz inhibe edilməsinin vaxtı)</i> Bu randomizə edilmiş, açıq-etiketli tədqiqat, perkutan koronar müdaxilə tələb edən kəskin koronar sindromlu pasiyentləri əhatə edirdi. ASA və daha güclü P2Y₁₂ inhibitorunu qəbul edən və bir aydan sonra heç bir yan təsiri göstərilməyən pasiyentlər sabit ACC + klopidogrel kombinasiyasına keçməli (ikiqat antitromboz terapiyanın (İATT) deeskalasiyası) və ya dərmanı davam etdirməli idilər (dəyişməmiş İATT). STEMİ (ST-segmenti yüksələn miokard infarktı-STEMİ), NSTEMİ (ST-segmenti yüksəlməyən miokard infarktı-NSTEMİ) və ya qeyri-stabil angina pektoris olan (deeskalasiyalı İATT [n = 322]; dəyişməmiş İATT [n = 323]) 646 pasiyentdən 645-i qiymətləndirilmişdir. Bir il sonra İATT de-eskalasiya qrupundan 316 pasiyent (98,1%) və dəyişməmiş İATT qrupundan 318 pasiyent (98,5%) müşahidə altına alındı.
---	---	---

(ДАТ)) или продолжить прием лекарств (ДАТ без изменений). Всего было обследовано 645 из 646 пациентов с ИМнST (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST - ИМнST), ИМбнST (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST-ИМбнST) или нестабильной стенокардией (деэскалацияДАТ [n=322]; ДАТ без изменений. [n=323]). Через год под наблюдением находились 316 пациентов (98,1%) из группы деэскалации ДАТ и 318 пациентов (98,5%) из группы с неизменной ДАТ. Средняя продолжительность наблюдения составила 359 дней для обеих групп. Характеристики исследуемых когорт были сходными в обеих группах. Первичная конечная точка, сочетание смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, экстренной реваскуляризации и кровотечения по шкале Консорциума Академических Исследований Кровотечений (КАИК) ≥ 2 в течение одного года после острого коронарного синдрома произошли у 43 пациентов (13,4%) в группе деэскалации ДАТ и у 85 пациентов (26,3%) в группе с неизменной ДАТ ($p < 0,01$). Это статистически значимое различие в основном связано с менее частыми кровотечениями без разницы в конечных точках ишемии ($p = 0,36$), в то время как кровотечение степени КАИК ≥ 2 было менее частым в группе деэскалации ДАТ (4,0%) по сравнению с 14,9%. в группе с неизменной ДАТ ($p < 0,01$). События кровотечения всех уровней КАИК произошли у 30 пациентов (9,3%) в группе деэскалации ДАТ и у 76 пациентов (23,5%) в группе с неизменной ДАТ ($p < 0,01$). TROPICAL-ACS (Тестирование реакции на ингибирование тромбоцитов при хронической антиагрегантной терапии острых коронарных синдромов) Это рандомизированное открытое исследование включало 2610 пациентов с острым коронарным синдромом с положительными биомаркерами после успешного чрескожного коронарного вмешательства.	This randomized open-label study included 2,610 biomarker-positive patients with acute coronary syndrome following successful percutaneous coronary intervention. Patients were randomized to receive either 5 or 10 mg/day prasugrel (day 0-14) ($n = 1,309$) or 5 or 10 mg/day prasugrel (day 0-7) with subsequent de-escalation to 75 mg/day clopidogrel (day 8-14) ($n = 1,309$), in combination with ASA (< 100 mg/day). A platelet function test was performed on day 14. Patients on continuous prasugrel administration were treated with prasugrel for another 11.5 months. Patients under de-escalation were tested for high platelet reactivity – HPR). In the presence of HPR ≥ 46 units, patients were escalated back to 5 or 10 mg/day prasugrel for 11.5 months; in the presence of HPR < 46 units, patients continued to receive 75 mg/day clopidogrel for 11.5 months. Accordingly, the guided de-escalation arm included patients on both prasugrel (40%) and clopidogrel (60%). All patients received ASA continuously and were followed for one year. The primary endpoint (combined incidence of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, and bleeding of one BARC level ≥ 2 after 12 months) was met and showed no inferiority. In 95 patients (7%) in the guided de-escalation group and 118 patients (9 %) of the control group (p non-inferiority = 0.0004) experienced an event. Guided de-escalation did not result in an increased combined risk of either ischemic events (2.5% in the de-escalation group vs. 3.2% in the control group; p non-inferiority = 0.0115) or the central secondary endpoint of a BARC grade bleed ≥ 2 (5% in the de-escalation group vs. 6% in the control group [$p = 0.23$]). The cumulative incidence of all bleeding events (BARC grades 1 to 5) was 9% (114 events) in the guided de-escalation group vs. 11% (137 events) in the control group ($p = 0.14$). <i>Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) in Acute Minor IS or Moderate to High-risk TIA</i>	Орталыма тәқиб мүддәти һәр икi гpуп үчүн 359 гүн иди. Тәдқиқат гpупларынн xүсусиyyəтләрi һәр икi гpупда да охшар иди. Академик Qанамa Тәдқиқатı Кoнсoрсиуму (AQTK) миқyasına әсасән үрәк-дaмaр хәстәликләрi илә әлақәли әсас сон нөqtә өлүм, insult, тәчили revaskulyarizasiya və qanama kimi kombine edilmiş әсас сон нөqtә Kәskin koronar sindromdan bir il sonra 2 дәfә, İATT deeskalasiya grupundakı 43 pasiyentдә (13,4%) və дәyiшmәmiş İATT grupundakı 85 pasiyentдә (26,3%) meydana gәldi ($p < 0,01$). Bu statistik cәhәtdән әһәмиyyətli fәrq, AQTK miqyasına gөрә İATT deeskalasiya grupunda (4,0%) qanamanın, дәyiшmәmiş İATT ($p < 0,01$) grupunda 14,9% olması илә мұқayisәdә 2 дәfә az olmasına baxmayaraq, әсасән işemik son нөqtәләрдә ($p = 0,36$) fәrq olmadan nisbәtән az gөрүлән qanama hadisәlәri илә әлаqәdar иди. AQTK-nun бүтүн səviyyələrində qanama hadisәlәri İATT deeskalasiya grupundakı 30 pasiyentдә (9,3%) və дәyiшmәmiş İATT grupundakı ($p < 0,01$) 76 pasiyentдә (23,5%) baş verdi. TROPICAL-ACS (<i>Kәskin koronar sindromların xroniki antitrombosit terapiyasında trombositlərin inhibe edilməsi reaksiyasının yoxlanılması</i>) Bu randomizә edilmiş, açıq-etiketli тәдқиқат, мұvәffәqiyyətli perkutan koronar müdaxilәnin ardından kәskin koronar sindromlu pozitiv biomarkerli 2610 pasiyenti әhatә edirdi. Pasiyentlәр 5 və ya 10 mq/gүн prasugrel (0-14 gүн) ($n = 1309$) və ya ardınca ASA илә birlikdә (< 100 mq/gүн) 75 mq/gүн klopidoqrel (8-14 gүн) ($n = 1309$) илә 5 və ya 10 mq/gүн prasugrel (0-7 gүн) qәbul еtmәk үчүн randomizә edildi. 14-cü gündә trombosit funksiyası testi keçirildi. Davamlı prasugrel qәbul edән pasiyentlәр 11,5 ay daha prasugrel илә müalicә edildi. Deeskalyasiya vəziyyətində olan pasiyentlәр yүksәk trombosit reaktivliyinә gөрә test edildi -
---	--	--

Пациенты были рандомизированы для приема прасургеля 5 или 10 мг/день (дни 0-14) (n=1309) или 5 или 10 мг/день прасургеля (дни 0-7) с последующей деэскалацией до 75 мг/день клопидогреля (день 8-14) (n=1309) в комбинации с АСК (<100 мг/день). Тест функции тромбоцитов проводился на 14 день. Пациенты, получавшие прасургел непрерывно, получали прасургел еще 11,5 месяцев. Пациенты с деэскалацией были проверены на высокую реактивность тромбоцитов (HPR). При наличии HPR ≥ 46 единиц пациенты снова получали прасургел в дозе 5 или 10 мг/день в течение 11,5 месяцев; при HPR <46 единиц пациенты продолжали получать клопидогрель по 75 мг/сут в течение 11,5 месяцев. Соответственно, группа управляемой деэскалации включала пациентов, принимавших как прасургел (40%), так и клопидогрел (60%). Все пациенты получали АСК непрерывно и находились под наблюдением в течение одного года. Первичная конечная точка (комбинированная частота смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, инсульта и кровотечения на один уровень КАИК ≥ 2 через 12 месяцев) была достигнута и не показала никакой неполноценности. У 95 пациентов (7%) в группе управляемой деэскалации и 118 пациентов (9%) контрольной группы (p не меньшей эффективности = 0,0004) испытали событие. Управляемая деэскалация не привела к увеличению комбинированного риска ни ишемических событий (2,5% в группе деэскалации против 3,2% в контрольной группе; p не меньшей эффективности = 0,0115), ни центральной вторичной конечной точки степени КАИК-кровотечение ≥ 2 (5% в группе деэскалации против 6% в контрольной группе [p=0,23]). Совокупная частота всех кровотечений (от 1 до 5 баллов по шкале КАИК) составила 9% (114 событий) в группе управляемой деэскалации по сравнению с 11% (137 событий) в контрольной	DAPT with combination clopidogrel and ASA as a treatment to prevent stroke after an acute minor IS or moderate to high-risk TIA has been evaluated in two randomized investigator-sponsored studies (ISS) – CHANCE and POINT – with clinical safety and efficacy outcome data. <i>CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events)</i> This randomized, double-blinded, multi-center, placebo-controlled clinical trial included 5,170 Chinese patients with acute TIA (ABCD2 score ≥ 4) or acute minor stroke (NIHSS ≤ 3). Patients in both groups received open-label ASA on day 1 (with the dose ranging from 75 to 300 mg, at the discretion of the treating physician). Patients randomly assigned to the clopidogrel-ASA group received a loading dose of 300 mg of clopidogrel on day 1, followed by a dose of 75 mg of clopidogrel per day on days 2 through 90, and ASA at a dose of 75 mg per day on days 2 through 21. Patients randomly assigned to the ASA group received a placebo version of clopidogrel on days 1 through 90 and ASA at a dose of 75 mg per day on days 2 through 90. The primary efficacy outcome was any new stroke event (ischemic and haemorrhagic) in the first 90 days after acute minor IS or high-risk TIA. This occurred in 212 patients (8.2 %) in the clopidogrel-ASA group compared with 303 patients (11.7 %) in the ASA group (hazard ratio [HR], 0.68; 95 % confidence interval [CI], 0.57 to 0.81; p < 0.001). IS occurred in 204 patients (7.9 %) in the clopidogrel-ASA group compared with 295 (11.4 %) in the ASA group (HR, 0.67; 95 % CI, 0.56 to 0.81; p < 0.001). Haemorrhagic stroke occurred in 8 patients in each of the two study groups (0.3 % of each group). Moderate or severe haemorrhage occurred in seven patients (0.3 %) in the clopidogrel-ASA group and in eight (0.3 %) in the ASA group (p = 0.73). The rate of any bleeding event was 2.3 % in the clopidogrel-ASA group as compared with 1.6 % in the ASA group (HR, 1.41; 95 % CI, 0.95 to 2.10; p = 0.09).	YTR). YTR ≥ 46 nəfərin iştirakı ilə, pasiyentlərin 11,5 ay ərzində prasuqrel qəbulu 5 və ya 10 mq/gün qədər artırıldı; YTR <46 nəfərin iştirakı ilə pasiyentlər 11,5 ay ərzində 75 mq/gün klopidogrel qəbul etməyə davam etdilər. Buna görə, nəzarət olunan de-eskalyasiya qolu həm prasuqrel (40%) həm də klopidogrel (60%) qəbul edən pasiyentləri əhatə edirdi. Bütün pasiyentlər davamlı olaraq ASA qəbul etdilər və bir il ərzində izlənilirdilər. Əsas son nöqtə (ürək-damar xəstəlikləri, miokard infarktı, insult və AQTK səviyyəsində 12 ay sonra 2 dəfə qanama ilə birlikdə ölüm halları) müşahidə edildi və heç bir əskiklik göstərilmədi. Nəzarət olunan deeskalyasiya qrupundakı 95 pasiyentdə (7%) və nəzarət qrupunun 118 pasiyentində (9%) (p qeyri-əskik = 0,0004) bir müşahidə keçirildi. Nəzarət olunan de-eskalyasiya həm işemik hadisələrin (de-eskalyasiya qrupunda 2,5%-ə qarşı kontrol qrupunda 3,2%; p qeyri-əskik=0,0115), həm də AQTK miqyasında 2 dəfə çox qanamanın mərkəzi ikinci son nöqtəsinin (deeskalyasiya qrupunda 5%-ə qarşı kontrol qrupunda 6% [p = 0,23]) birləşməsi riskinin azaldılmasında nəticə vermədi. Bütün qanama hadisələrinin ümumi halı (AQTK miqyasında 1 ilə 5 bal arasında), kontrol qrupundakı (p=0,14). 11% (137 hadisə) ilə müqayisədə, nəzarət olunan deeskalyasiya qrupunda 9% (114 hadisə) idi. <i>Kəskin yüngül il və ya orta dərəcədə yüksək riskə qədər TİH zamanı ikiqat antitrombotik müalicə (İATM)</i> Kəskin yüngül il və ya orta dərəcədə yüksək riskə qədər TİH sonrası insultun profilaktikası üçün klopidogrel və AST kombinasiyası ilə aparılan İATM tədqiqatçıları tərəfindən sponsorlaşdırılan (İSS), klinik təhlükəsizlik və effektivlik barəsində məlumatlar daxil olan iki randomizə edilmiş tədqiqatla - CHANCE və POINT - qiymətləndirilmişdir. <i>CHANCE (klopidogrelin əlilliyə səbəb olmayan,</i>
---	---	--

группе (p=0,14). <i>Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) при остром малом ИИ или ТИА от умеренного до высокого риска</i> ДАТТ с комбинацией клопидогреля и АСК в качестве лечения для профилактики инсульта после острого малого ИИ или ТИА умеренного и высокого риска оценивалась в двух рандомизированных исследованиях, спонсируемых исследователями (ISS) - CHANCE и POINT - с клиническими данными по безопасности и эффективности. <i>CHANCE (применение клопидогреля у пациентов с высоким риском развития острых нарушений мозгового кровообращения без инвалидизации)</i> В этом рандомизированном, двойном слепом, мульти-центровом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 5170 пациентов из Китая с острой ТИА (оценка ABCD2 ≥ 4) или острым легким инсультом (NIHSS ≤ 3). Пациенты обеих групп открыто получали АСК в 1-е сутки (в дозе от 75 до 300 мг на усмотрение лечащего врача). Пациенты, рандомизированные в группу клопидогрель-АСК, получали нагрузочную дозу 300 мг клопидогреля в 1-й день, затем клопидогрель в дозе 75 мг в день со 2-го по 90-й дни и АСК в дозе 75 мг в день в первый день, со 2-го по 21-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу АСК, получали плацебо-версию клопидогреля с 1-го по 90-й день и АСК в дозе 75 мг в день со 2-го по 90-й день. Первичной конечной точкой эффективности был любой новый случай инсульта (ишемического и 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 клопидогреля и АСК по сравнению с 303 пациентами (11,7 %) в группе применения АСК (отношение рисков [HR], 0,68; 95 % доверительный интервал [CI], 0,57–0,81; p < 0,001). Случаи ИИ наблюдались у 204 пациентов (7,9 %) в группе клопидогреля и АСК по сравнению с 295 (11,4	<i>POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)</i> This randomized, double-blinded, multi-center, placebo-controlled clinical trial included 4,881 international patients with acute TIA (ABCD2 score ≥ 4) or minor stroke (NIHSS ≤ 3). All patients in both groups received open-label ASA on day 1 to 90 (50-325 mg depending upon the discretion of the treating physician). Patients randomly assigned to the clopidogrel group received a loading dose of 600 mg of clopidogrel on day 1, followed by 75 mg of clopidogrel per day on days 2 through 90. Patients randomly assigned to the placebo group received clopidogrel placebo on days 1 through 90. The primary efficacy outcome was a composite of major ischemic events (IS, MI or death from an ischemic vascular event) at day 90. This occurred in 121 patients (5.0%) receiving clopidogrel plus ASA compared with 160 patients (6.5 %) receiving ASA alone (HR, 0.75; 95 % CI, 0.59 to 0.95; p=0.02). The secondary outcome of IS occurred in 112 patients (4.6 %) receiving clopidogrel plus ASA compared with 155 patients (6.3 %) receiving ASA alone (HR, 0.72; 95 % CI, 0.56 to 0.92; p=0.01). The primary safety outcome of major haemorrhage occurred in 23 of 2,432 patients (0.9 %) receiving clopidogrel plus ASA and in 10 of 2,449 patients (0.4 %) receiving ASA alone (HR, 2.32; 95% CI, 1.10 to 4.87; p=0.02). Minor haemorrhage occurred in 40 patients (1.6%) receiving clopidogrel plus ASA and in 13 (0.5%) receiving ASA alone (HR, 3.12; 95 % CI, 1.67 to 5.83; p=0.001). <i>CHANCE and POINT Time Course Analysis</i> There was no efficacy benefit of continuing DAPT beyond 21 days. A time-course distribution of major ischemic events and major haemorrhages by treatment assignment was done to analyse the impact of the short-term time-course of DAPT. <i>Atrial fibrillation</i> The ACTIVE W and ACTIVE A studies, separate trials within the ACTIVE program, enrolled patients	<i>yüksək kəskin beyin qan dövrəni pozğunluğu riski olan pasiyentlərdə istifadəsi).</i> Bu randomizə olunmuş, ikiqat kor, çoxmərkəzli, plasebo nəzarətli klinik tədqiqatda Çindən kəskin TİH (ABCD2 ≥ 4) və ya kəskin yüngül insultdan (NIHSS ≤ 3) əziyyət çəkən 5170 xəstə iştirak etmişdir. Hər iki qrupdan olan pasiyentlər müalicənin ilk günü açıq şəkildə AST (həkim qərarından asılı olaraq 75 mq-dan 300 mq-a qədər) qəbul etmişlər. Klopidoqrel-AST qrupuna randomizə olunmuş pasiyentlərə ilk gündə 300 mq yüklənmə dozasında, daha sonra 2-ci gündən 90-cı günə kimi 75 mq dozada klopidoqrel və ilk gündə, o cümlədən, 2-ci gündən 90-cı günə kimi 75 mq dozada AST təyin olunmuşdur. AST qrupuna randomizə olunmuş pasiyentlər isə ilk gündən 90-cı günə kimi klopidoqrelin plasebo versiyasını və ikinci gündən 90-cı günə kimi 75 mq dozada AST qəbul etmişlər. Effektivliyin birincili son nöqtəsi kəskin yüngül İİ və ya yüksək TİH riskindən sonrakı ilk 90 gün ərzində baş vermiş istənilən insult (işemik və ya hemorragik) qəbul edilmişdir. Bu hallar klopidoqrel və AST qəbul edən qrupda 212 pasiyentdə (8,2%), AST qəbul edən qrupda 303 pasiyentdə (11,7%) müşahidə olundu (risk nisbəti (HR), 0.68; 95%, etibar intervalı (CI), 0,57-0,81; p<0,001). İİ halları klopidoqrel və AST qrupunda 204 pasiyentdə (7,9%), AST qrupunda 295 (11,4%) pasiyentdə (HR 0,67, 95%, CI 0,56-0,81; p< 0,001). İki qrupun hər birində 8 pasiyentdə (hər qrup üçün 0,3%) hemorragik insult baş vermişdir. Orta və ya ağır dərəcəli qansızma klopidoqrel və AST qrupunda 7 pasiyentdə (0,3%) və AST qəbul edən 8 pasiyentdə (0,3%) (p = 0,73) müşahidə olunmuşdur. İstənilən qanaxma sıxlığı klopidoqrel və AST qəbul edən qrupda 2,3%, yalnız AST qəbul edən qrupda 1,6% təşkil etmişdir (HR 1,41; 95 % CI 0,95-2,10; p = 0,09). <i>POINT (yeni TİH və ya yüngül İİ baş vermiş</i>
--	---	--

%) пациентами в группе применения АСК (ОР 0,67; 95 % ДИ от 0,56 до 0,81; $p < 0,001$). Геморрагический инсульт случился у 8 пациентов в каждой из двух групп исследования (по 0,3 % в каждой группе). Умеренное или сильное кровоизлияние наблюдалось у семи пациентов (0,3 %) в группе клопидогрела и АСК и у восьми (0,3 %) в группе АСК ($p = 0,73$). Частота любого кровотечения составила 2,3 % в группе клопидогрела и АСК по сравнению с 1,6 % в группе АСК (ОР 1,41; 95 % ДИ от 0,95 до 2,10; $p = 0,09$).

POINT (тромбоцит-ориентированное ингибирование у пациентов с новыми случаями ТИА или легкого ишемического инсульта)

В этом рандомизированном, двойном слепом, мультицентровом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 4331 пациентов из разных стран с острой ТИА (оценка ABCD2 ≥ 4) или острым легким инсультом (NIHSS ≤ 3). Все пациенты в обеих группах получали дозу АСК в открытом режиме в период с 1-го дня по 90-й день (50-325 мг в зависимости от решения лечащего врача). Пациенты, рандомизированные в группу клопидогрела, получали нагрузочную дозу 600 мг клопидогрела в 1-й день, а затем 75 мг клопидогреля в день со 2-го по 90-й день. Пациенты, случайно распределенные в группу плацебо, получали клопидогрел-плацебо в 1-й день по 90-й.

Первичной конечной точкой эффективности являлся совокупность крупных ишемических осложнений (ИИ, ИМ или смерть от ишемического сосудистого осложнения) к 90-му дню. Такие случаи были зарегистрированы у 121 пациента (5,0%), в группе применения клопидогрела и АСК, по сравнению со 160 пациентами (6,5%), получавшими только АСК (ОР, 0,75; 95% ДИ, от 0,59 до 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 только АСК (ОР 0,72; 95 % ДИ от 0,56 до 0,92; $p=0,01$). Большое

with atrial fibrillation (AF) who had at least one risk factor for vascular events.

Based on the inclusion criteria, physicians included patients in ACTIVE-W if they were candidates for treatment with vitamin K antagonists (VKA, such as warfarin). The ACTIVE-A trial included patients who could not receive VKA therapy because they were unsuitable or refused treatment.

The ACTIVE W study showed that treatment with vitamin K antagonists was more effective than treatment with clopidogrel and ASA.

The ACTIVE-A study ($n = 7,554$) was a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study comparing clopidogrel 75 mg/day + ASA ($n = 3,772$) with placebo + ASA ($n = 3,782$). The recommended dose for ASA was 75-100 mg/day. Patients were treated for up to 5 years.

Patients randomized in the ACTIVE program were characterized by proven atrial fibrillation, i.e. either permanent AF or at least two episodes of intermittent VHF in the last six months and at least one of the following risk factors:

Age ≥ 75 years or age between 55 and 74 years and either diabetes mellitus requiring drug therapy, a previously diagnosed myocardial infarction or known coronary artery disease, treated systemic hypertension, previous stroke, transient ischemic attack (TIA) or non-cerebral systemic embolus, left ventricular dysfunction with a left ventricular ejection fraction $< 45\%$ or a proven peripheral occlusive disease. The mean CHADS2 score was 2.0 (range 0-6).

Paediatric population

In a dose escalation study of 86 neonates or infants up to 24 months of age at risk for thrombosis (PICOLO), clopidogrel was evaluated at consecutive doses of 0.01, 0.1 and 0.2 mg/kg in neonates and infants and 0.15 mg/kg only in neonates. The dose of 0.2 mg/kg achieved the mean percent inhibition of 49.3% (5 μ M ADP-induced platelet aggregation) which was comparable to that of adults taking

пациентләрде тромбosit ориентасиялы инхиб etmə

Bu randomizə olunmuş, ikiqat kor, çoxmərkəzli, plasebo nəzarətli klinik tədqiqatda müxtəlif ölkələrdən kəskin TİH (ABCD2 ≥ 4) və ya kəskin yüngül insultdan (NIHSS ≤ 3) əziyyət çəkən 4331 xəstə iştirak etmişdir. Hər iki qrupdan olan pasiyentlər müalicənin ilk günündən 90-cı gününə kimi açıq şəkildə AST (həkim qərarından asılı olaraq 50 mq-dan 325 mq-a qədər) qəbul etmişlər. Klopidoqrel qrupuna randomizə olunmuş pasiyentlərə ilk gündə 600 mq yüklənmə dozasında, daha sonra 2-ci gündən 90-cı günə kimi 75 mq dozada klopidoqrel təyin olunmuşdur. Təsadüfi plasebo qrupuna randomizə olunmuş pasiyentlər isə ilk gündən 90-cı günə kimi klopidoqrelin plasebo versiyasını qəbul etmişlər.

Effektivliyin birincili son nöqtəsi olaraq 90-cı günə kimi müşahidə olunmuş geniş işemik ağrılaşmaların (İİ, Mİ və ya işemik damar ağrılaşması nəticəsində baş vermiş ölüm hadisəsi) cəmi qəbul edilmişdir. Belə hallar klopidoqrel və AST qəbul edən qrupdan 121 (5,0%) pasiyentdə, yalnız AST qəbul edən qrupda 160 (6,5%) (HR, 0,75; 95% CI, 0,59-0,95; $p=0,02$) qeydə alınmışdır. Effektivliyin ikinci son nöqtəsi sayılan İİ klopidoqrel və AST qəbul edən qrupda 112 pasiyentdə (4,6%), yalnız AST qəbul edən qrupda 155 pasiyentdə (6,3%) izlənilmişdir (HR 0,72; 95 % CI 0,56-0,92; $p=0,01$). Təhlükəsizliyin qiymətləndirilməsinin birincili son nöqtəsi sayılan geniş miqyaslı qansızma klopidoqrel və AST qəbul edən 2432 pasiyentdə 23 nəfərində (0,9 %), yalnız AST qəbul edən 2449 pasiyentdən 10 nəfərində (0,4%) (HR 2,32; 95% CI 1,10-4,87; $p=0,02$) müşahidə olunmuşdur. Əhəmiyyətsiz dərəcəli qansızma klopidoqrel və AST qəbul edən 40 pasiyentdə (1,6%) və yalnız AST qəbul edən 13 pasiyentdə (0,5%) izlənmişdir (HR 3,12; 95% CI 1,67–5,83; $p=0,001$).

кровотечение, являющееся первичной конечной точкой оценки безопасности, случилось у 23 из 2432 пациентов (0.9%), получавших клопидогрел в сочетании с АСК, и у 10 из 2449 пациентов (0,4 %), получавших только АСК (ОР 2,32; 95% ДИ от 1,10 до 4,87; p=0,02). Незначительное кровоизлияние случилось у 40 пациентов (1,6%), получавших клопидогрел и АСК, и у 13 пациентов (0,5%), получавших только АСК (ОР 3,12; 95% ДИ 1,67–5,83; p=0,001). <i>CHANCE и POINT Анализ временной динамики</i> Эффективность продолжения ДАТТ более 21 дня отсутствовала. Распределение во времени крупных ишемических событий и больших кровотечений в зависимости от назначенного лечения было проведено для анализа влияния краткосрочной динамики ДАТТ. <i>Мерцательная аритмия</i> В исследования ACTIVE W и ACTIVE A, отдельные испытания в рамках программы ACTIVE, были включены пациенты с фибрилляцией предсердий (AF), у которых имелся хотя бы один фактор риска сосудистых событий. На основании критериев включения врачи включали пациентов в ACTIVE-W, если они были кандидатами на лечение антагонистами витамина К (АВК, такими как варфарин). В исследование ACTIVE-A были включены пациенты, которые не могли получать терапию АВК, потому что они не подходили или отказывались от лечения. Исследование ACTIVE W показало, что лечение антагонистами витамина К было более эффективным, чем лечение клопидогрелом и АСК. Исследование ACTIVE-A (n=7,554) было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, многоцентровым исследованием, в котором сравнивали клопидогрель 75 мг/день +АСК (n=3772) с плацебо +АСК (n=3782). Рекомендуемая доза для АСК составляла 75–100 мг/сут. Больные лечились до 5 лет. Пациенты, рандомизированные в программу	Clopidogrel 75 mg/day. In a randomised, double-blind, parallel-group study (CLARINET), 906 paediatric patients (neonates and infants) with cyanotic congenital heart disease palliated with a systemic-to-pulmonary arterial shunt were randomised to receive clopidogrel 0.2 mg/kg (n=467) or placebo (n=439) along with concomitant background therapy up to the time of second stage surgery. The mean time between shunt palliation and first administration of study medicinal product was 20 days. Approximately 88% of patients received concomitant ASA (range of 1 to 23 mg/kg/day). There was no significant difference between groups in the primary composite endpoint of death, shunt thrombosis or cardiac-related intervention prior to 120 days of age following an event considered of thrombotic nature (89 [19.1%] for the clopidogrel group and 90 [20.5%] for the placebo group). Bleeding was the most frequently reported adverse reaction in both clopidogrel and placebo groups; however, there was no significant difference in the bleeding rate between groups. In the long-term safety follow-up of this study, 26 patients with the shunt still in place at one year of age received clopidogrel up to 18 months of age. No new safety concerns were noted during this long-term follow-up. The CLARINET and the PICOLO trials were conducted using a constituted solution of clopidogrel. In a relative bioavailability study in adults, the constituted solution of clopidogrel showed a similar extent and slightly higher rate of absorption of the main circulating (inactive) metabolite compared to the authorised tablet. Pharmacokinetic properties <i>Absorption</i> After single and repeated oral doses of 75 mg per day, clopidogrel is rapidly absorbed. Mean peak plasma levels of unchanged clopidogrel (approximately 2.2-2.5 ng/ml after a single 75 mg oral dose) occurred approximately 45 minutes after dosing. Absorption is at least 50%, based on urinary	<i>CHANCE və POINT müalicə müddətinin dinamikasının analizi</i> İATM-nin 21 gündən artıq aparılmasının effekti yoxdur. Təyin olunmuş müalicəyə baxmayaraq baş vermiş geniş işemik ağrılaşmalar və ağır qanaxmaların zaman müstəvisində yerləşdirməklə İATM-nin qısamüddətli təsirinə dinamikasının analizini aparmaq mümkün olmuşdur. <i>Atrial Fibrilyasiya</i> ACTIVE W və ACTIVE A tədqiqatları, ACTIVE proqramındakı daxilindəki ayrı-ayrı tədqiqatlar, vaskulyar hadisələr üçün ən az bir risk faktoru olan atrial fibrilasiyalı (AF) pasiyentləri əhatə edirdi. Daxil olma meyarlarına əsasən, həkimlər, vitamin K antagonistləri (VKA, məsələn, varfarin) terapiyasına namizəd olduqları halda, xəstələri ACTIVE-W-yə daxil etdilər. ACTIVE-A tədqiqatı, uyğun olmadığı və ya müalicədən imtina etdiyi üçün VKA terapiyası ala bilməyən pasiyentləri əhatə edirdi. ACTIVE W tədqiqatı, vitamin K antagonistləri ilə terapiyanın klopidogrel və ASA ilə terapiyadan daha effektiv olduğunu göstərdi. ACTIVE-A tədqiqatı (n=7,554), klopidogrel 75 mq/gün + AST (n=3772) ilə placebo + ASA (n=3782) arasında müqayisə edilən, randomizə edilmiş, ikiqat kor, placebo nəzarətli, çox mərkəzli bir tədqiqat idi. AST üçün tövsiyə olunan doza 75-100 mq/gün idi. Pasientlər 5 ilə qədər müalicə alırdılar. ACTIVE proqramda randomizə olunmuş pasiyentlər sübut olunmuş atrial fibrilasiya yeni son altı ayda daimi AF və ya ən azı iki fasiləli VHF hadisəsi və aşağıdakı risk faktorlarından ən az biri ilə xarakterizə olunur: ≥75 yaş və ya 55-74 yaş arası və hər hansı dərman müalicəsi tələb olunan şəkərli diabet, əvvəllər miokard infarktı diaqnozu qoyulmuş və ya bilinən koronar arteriya xəstəliyi, müalicə
---	--	--

ACTIVE, характеризовались подтвержденной фибрилляцией предсердий, то есть либо постоянной AF, либо как минимум двумя эпизодами прерывистой VHF за последние шесть месяцев и как минимум одним из следующих факторов риска: Возраст ≥ 75 лет или возраст от 55 до 74 лет и сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии, ранее диагностированный инфаркт миокарда или известная ишемическая болезнь сердца, леченная системная гипертензия, перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или нецеребральная системная эмбол. дисфункция левого желудочка с фракцией выброса левого желудочка $<45\%$ или доказанным периферическим окклюзионным заболеванием. Средний балл по CHADS2 составил 2,0 (диапазон 0-6). Педиатрическая популяция В исследовании повышения дозы с участием 86 новорожденных или младенцев до 24 месяцев с риском тромбоза (PICOLO) клопидогрель оценивался при последовательных дозах 0,01, 0,1 и 0,2 мг/кг для новорожденных и младенцев и 0,15 мг/кг только для новорожденных. Доза 0,2 мг/кг позволила достичь среднего процента ингибирования 49,3% (5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов), что было сопоставимо с таковой у взрослых, принимавших клопидогрель 75 мг/день. В рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами (CLARINET) 906 педиатрических пациентов (новорожденных и младенцев) с цианотическим врожденным пороком сердца, купированным с помощью шунта из системного в легочную артерию, были рандомизированы для получения клопидогреля 0,2 мг/кг (n=467) или плацебо (n=439) вместе с сопутствующей фоновой терапией до операции второго этапа. Среднее время между паллиативным шунтом и первым введением исследуемого лекарственного средства составило	excretion of clopidogrel metabolites. Distribution Clopidogrel and the main circulating (inactive) metabolite bind reversibly in vitro to human plasma proteins (98% and 94% respectively). The binding is non-saturable in vitro over a wide concentration range. Biotransformation Clopidogrel is extensively metabolised by the liver. <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>, clopidogrel is metabolized according to two main metabolic pathways: one mediated by esterases and leading to hydrolysis into its inactive carboxylic acid derivative (85% of circulating metabolites), and one mediated by multiple cytochromes P₄₅₀. Clopidogrel is first metabolised to a 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Subsequent metabolism of the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite results in formation of the active metabolite, a thiol derivative of clopidogrel. The active metabolite is formed mostly by CYP2C19 with contributions from several other CYP enzymes, including CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4. The active thiol metabolite which has been isolated <i>in vitro</i>, binds rapidly and irreversibly to platelet receptors, thus inhibiting platelet aggregation. The C_{max} of the active metabolite is twice as high following a single 300 mg clopidogrel loading dose as it is after four days of 75-mg maintenance dose. C_{max} occurs approximately 30 to 60 minutes after dosing. Elimination Following an oral dose of ¹⁴C-labelled clopidogrel in man, approximately 50% was excreted in the urine and approximately 46% in the faeces in the 120-hour interval after dosing. After a single oral dose of 75 mg, clopidogrel has a half-life of approximately 6 hours. The elimination half-life of the main circulating (inactive) metabolite was 8 hours after single and repeated administration. Pharmacogenetics CYP2C19 is involved in the formation of both the active metabolite and the 2-oxo-clopidogrel	олунан sistemli hipertenzialı, insult keçirmiş, keçici işemik ürək xəstəliyi (KİÜ) və ya qeyri-serebral sistem embolus, sol mədəciyin 45% çox boşalma fraksiyası ilə disfunksiyası və ya sübut olunmuş periferik arteriyaların okluziv xəstəliyi. Orta CHADS2 hesabı 2.0 (0-6 aralığında) idi. Pediatrik populyasiya Tromboz riski altında olan 86 yeni doğulmuşlar və ya 24 aya qədər uşaqların (PICOLO) iştirak etdiyi doza artırma tədqiqatında klopidogrel yenidoğulanlar və körpələr üçün ardıcıl olaraq 0,01, 0,1 və 0,2 mq/kg kimi dozada və yalnız yeni doğulmuş körpələr üçün 0,15 mq/kg kimi qiymətləndirilmişdir. 0,2 mq/kg doza, orta hesabla 49,3% inhibisiya dərəcəsinə (5 µM ADP ilə əlaqəli trombositlərin aqreqasiyası) çatdı ki, bu da Klopidogrel 75 mq/gün qəbul edən yetkinlərdə olduğu ilə müqayisə edilən idi. Randomizə edilmiş, ikiqat kor, paralel qrup tədqiqatında (CLARINET) sistemik-ağciyər arteriya şuntu ilə palliasiya olunmuş sianotik anadangəlmə ürək xəstəliyi olan 906 pediatrik pasiyent (yenidoğulmuş və körpələr) əvvəlki müalicəsi. müşayiət olunmaqla yanaşı 0,2 mq/kg (n=467) klopidogrel və ya plasebo (n = 439) ilə birlikdə ikinci mərhələ əməliyyata qədər eyni zamanda qəbul etmək üçün randomizə edildi. Şunt palliasiyası ilə tədqiq olunan dərman vasitəsinin ilk tətbiqi arasındakı ortalama müddət 20 gün idi. Pasiyentlərin təqribən 88% -i eyni vaxtda ASA (1 ilə 23 mq/kg/gün aralığında) qəbul etmişdir. 120 gün əvvəl trombotik hadisə hesab edilən (klopidogrel qrupu üçün 89 [19,1%] və plasebo qrupu üçün 90 [20,5%]) sonra ilkin birləşmiş ölüm nöqtəsi olan, şunt trombozu və ya ürək xəstəlikləri ilə əlaqədar qruplar arasında əhəmiyyətli bir fərq yox idi. Qanama həm klopidogrel, həm də plasebo qruplarında ən çox görülən əks təsir idi. Bununla birlikdə, qruplar arasında qanaxma hallarında əhəmiyyətli bir fərq yox idi. Bu tədqiqatın uzunmüddətli təhlükəsizlik
--	--	--

20 дней. Примерно 88% пациентов одновременно получали АСК (от 1 до 23 мг/кг/день). Не было значительных различий между группами по первичной комбинированной конечной точке смерти, тромбоза шунта или кардиологического вмешательства до достижения возраста 120 дней после события, которое считалось тромботическим (89 [19,1%] для группы клопидогреля и 90 [20,5%] для группы плацебо). Кровотечение было наиболее частой побочной реакцией как в группе клопидогреля, так и в группе плацебо; однако достоверной разницы в частоте кровотечений между группами не было. При долгосрочном наблюдении за безопасностью этого исследования 26 пациентов с шунтом в возрасте одного года получали клопидогрель в возрасте до 18 месяцев. В ходе этого длительного наблюдения не было отмечено никаких новых проблем безопасности. Испытания CLARINET и PICOLO проводились с использованием готового раствора клопидогреля. В исследовании относительной биодоступности у взрослых приготовленный раствор клопидогреля продемонстрировал аналогичную степень и немного более высокую скорость всасывания основного циркулирующего (неактивного) метаболита по сравнению с разрешенной таблеткой. Фармакокинетика Всасывание После однократного и многократного приема внутрь 75 мг клопидогреля быстро всасывается. Средние пиковые уровни неизмененного клопидогреля в плазме (примерно 2,2-2,5 нг/мл после однократного перорального приема 75 мг) наблюдались примерно через 45 минут после приема. Всасывание составляет не менее 50%, исходя из экскреции метаболитов клопидогреля с мочой. Распределение Клопидогрель и основной циркулирующий (неактивный) метаболит обратимо связываются <i>in vitro</i> с белками плазмы человека (98% и 94% соответственно). Связывание не является	intermediate metabolite. Clopidogrel active metabolite pharmacokinetics and antiplatelet effects, as measured by ex vivo platelet aggregation assays, differ according to CYP2C19 genotype. The CYP2C19*1 allele corresponds to fully functional metabolism while the CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles are nonfunctional. The CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles account for the majority of reduced function alleles in Caucasian (85%) and Asian (99%) poor metabolisers. Other alleles associated with absent or reduced metabolism are less frequent and include CYP2C19*4, *5, *6, *7, and *8. A patient with poor metaboliser status will possess two loss-of-function alleles as defined above. Published frequencies for the poor CYP2C19 metaboliser genotypes are approximately 2% for Caucasians, 4% for Blacks and 14% for Chinese. Tests are available to determine a patient's CYP2C19 genotype. A crossover study in 40 healthy subjects, 10 each in the four CYP2C19 metaboliser groups (ultrarapid, extensive, intermediate and poor), evaluated pharmacokinetic and antiplatelet responses using 300 mg followed by 75 mg/day and 600 mg followed by 150 mg/day, each for a total of 5 days (steady state). No substantial differences in active metabolite exposure and mean inhibition of platelet aggregation (IPA) were observed between ultrarapid, extensive and intermediate metabolisers. In poor metabolisers, active metabolite exposure was decreased by 63 71% compared to extensive metabolisers. After the 300 mg/75 mg dose regimen, antiplatelet responses were decreased in the poor metabolisers with mean IPA (5 µM ADP) of 24% (24 hours) and 37% (Day 5) as compared to IPA of 39% (24 hours) and 58% (Day 5) in the extensive metabolisers and 37% (24 hours) and 60% (Day 5) in the intermediate metabolisers. When poor metabolisers received the 600 mg/150 mg regimen, active metabolite exposure was greater than with the 300 mg/75 mg regimen. In addition, IPA was 32% (24 hours) and 61% (Day 5), which were	təqibində, bir yaşında şunt daşıyan 26 pasiyentə 18 aydan əvvəl klopidoqrel verildi. Bu uzunmüddətli müşahidə zamanı yeni təhlükəsizlik məsələləri qeyd edilməyib. CLARINET və PICOLO tədqiqatları hazır klopidoqrel məhlulu istifadə edilərək aparıldı. Yetkinlərdə aparılan nisbi bioavailability tədqiqatında hazırlanmış klopidoqrel məhlulu təsdiqlənmiş tabletlə müqayisədə eyni dövrüyyədə (hərəkətsiz) metaboliyin absorbsiya dərəcəsini oxşar dərəcədə və daha yüksək göstərmişdir. Farmakokinetikası Sorulması Klopidoqrel gündə 75 mq dozada birdəfəlik və təkrar daxilə qəbul zamanı tez sorulur. Dəyişilməmiş klopidoqrelin ortalama plazma səviyyələrinin pik həddi (75 mq oral dozadan sonra təxminən 2,2-2,5 ng/ml) tətbiqdən 45 dəqiqə sonra müşahidə edildi. Klopidoqrelin metaboliyyərinin sidik vasitəsilə xaric olunması məlumatlarına görə absorbsiyası ən az 50% dir. Paylanması Klopidoqrel və əsas dövrüyyədə olan (hərəkətsiz) metaboliyin <i>in vitro</i> şəkildə insan plazma zülallarına (98% və 94% sırasıyla) inversiya şəklində bağlanır. Geniş qatılıq diapazonunda birləşmə doymamış olur. Biotransformasiyası Klopidoqrel intensiv şəkildə qaraciyərdə metabolizə olunur. <i>In vitro</i> və <i>in vivo</i>, klopidoqrel iki əsas metabolik yolla: biri esterazların təsiri ilə olur və karboksil turşusunun qeyri-fəal törəməsinin (qanda dövr edən metaboliyyərin 85 %-i) əmələ gəlməsi ilə hidroliz, digəri isə çoxsaylı sitoxrom P₄₅₀-nin vasitəsi ilə metabolizə olunur. Əvvəlcə klopidoqrel aralıq metaboliyin olan 2-okso-klopidoqrelə metabolizə olunur. Sonra aralıq metaboliyin olan 2-okso-klopidoqrelin metabolizmi klopidoqrelin fəal metaboliyi - klopidoqrelin tiol törəməsinin əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. Fəal metaboliyin əsasən CYP2C19 tərəfindən CYP1A2,
--	---	---

насыщаемым <i>invitro</i> в широком диапазоне концентраций. Биотрансформация Клопидогрель интенсивно метаболизируется в печени. <i>In vitro</i> и <i>in vivo</i> клопидогрель метаболизируется в соответствии с двумя основными метаболическими путями: один опосредуется эстеразами и ведет к гидролизу до его неактивного производного карбоновой кислоты (85% циркулирующих метаболитов), а другой опосредуется множеством цитохромов P₄₅₀. Клопидогрель сначала метаболизируется до промежуточного метаболита 2-оксоклопидогреля. Последующий метаболизм промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогреля приводит к образованию активного метаболита, тиолового производного клопидогреля. Активный метаболит образуется в основном CYP2C19 с участием нескольких других ферментов CYP, включая CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный метаболит тиола, который был выделен <i>in vitro</i>, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, тем самым подавляя агрегацию тромбоцитов. С активного метаболита в два раза выше после однократного введения ударной дозы клопидогреля 300 мг, чем после четырех дней приема поддерживающей дозы 75 мг. C_{max} происходит примерно через 30-60 минут после дозирования. Выведение После перорального приема клопидогреля, меченного ¹⁴C, человеку примерно 50% экскретировалось с мочой и примерно 46% - с фекалиями в течение 120-часового интервала после приема. После однократного перорального приема 75 мг клопидогрель имеет период полувыведения примерно 6 часов. Период полувыведения основного циркулирующего (неактивного) метаболита составлял 8 часов после однократного и многократного приема. Фармакогенетика	greater than in the poor metabolisers receiving the 300 mg/75 mg regimen, and were similar to the other CYP2C19 metaboliser groups receiving the 300 mg/75 mg regimen. An appropriate dose regimen for this patient population has not been established in clinical outcome trials. Consistent with the above results, in a meta-analysis including 6 studies of 335 clopidogrel treated subjects at steady state, it was shown that active metabolite exposure was decreased by 28% for intermediate metabolisers, and 72% for poor metabolisers while platelet aggregation inhibition (5 µM ADP) was decreased with differences in IPA of 5.9% and 21.4%, respectively, when compared to extensive metabolisers. The influence of CYP2C19 genotype on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel has not been evaluated in prospective, randomised, controlled trials. There have been a number of retrospective analyses, however, to evaluate this effect in patients treated with clopidogrel for whom there are genotyping results: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY TIMI 28 (n=227), TRITON TIMI 38 (n=1477) and ACTIVE-A (n=601) as well as a number of published cohort studies. In TRITON TIMI 38 and 3 of the cohort studies (Collet, Sibbing, Giusti) the combined group of patients with either intermediate or poor metaboliserstatus had a higher rate of cardiovascular events (death, myocardial infarction, and stroke) or stent thrombosis compared to extensive metabolisers. In CHARISMA and one cohort study (Simon), an increased event rate was observed only in poor metabolisers when compared to extensive metabolisers. In CURE, CLARITY, ACTIVE-A and one of the cohort studies (Trenk), no increased event rate was observed based on metaboliserstatus. None of these analyses were adequately sized to detect differences in outcome in poor metabolisers.	CYP2B6 və CYP3A4 də daxil olmaqla bəzi digər CYP enzimlərinin iştirakı ilə əmələ gəlir. <i>In vitro</i> zamanı aşkar olunan fəal tiol metaboliti trombositlərin reseptorları ilə tez və davamlı birləşir, beləliklə trombositlərin aqreqasiyasını inhibə etmiş olur. Klopidoqrelin 300 mq yüklənmə dozasının birdəfəlik qəbulu zamanı fəal metabolitin C_{max}-ı klopidoqrelin 75 mq dəstəkləyici dozada 4 gün müddətində qəbulu zamanı C_{max}-dan 2 dəfə çoxdur. C_{max} dozadan təxminən 30-60 dəq. sonra olur. Xaric olması ¹⁴C nişanlanmış klopidoqrel daxilə qəbul edildikdə, doza qəbulundan sonra 120 saat aralığında təxminən 50% sidiklə, təxminən 46% nəcislə xaric edilir. 75 mq dozada daxilə birdəfəlik qəbuldan sonra klopidoqrelin yarımparçalanma müddəti təxminən 6 saat təşkil edir. Birdəfəlik qəbuldan və təkrar dozaların qəbulundan sonra qanda dövr edən əsas (qeyri-fəal) metabolitin yarımparçalanma dövrü 8 saat təşkil edir. Farmakogenetikası CYP2C19 alleli həm fəal metabolitin, həm də 2-okso-klopidoqrelin orta metabolitinə əmələ gəlməsində iştirak edir. Klopidoqrelin fəal metabolitinə farmakokinetikası və <i>ex vivo</i> trombositlərinin aqreqasiyası analizləri ilə ölçülən antitrombosit təsirləri CYP2C19 genotipinə görə fərqlənir. CYP2C19*1 alleli tam funksional metabolizmə uyğun olsa da, CYP2C19*2 və CYP2C19*3 allelləri qeyri-funksionaldır. CYP2C19*2 və CYP2C19*3 allelləri Qafqaz (85%) və Asiya (99%) zəif metabolizatorlarında funksiyası azalmış allellərin əksəriyyətini təşkil edir. Metabolizmanın olmaması və ya azalması ilə əlaqəli digər allellərə daha az rast gəlinir və bunlara CYP2C19 *4, *5, *6, *7 və *8 daxildir. Metabolik vəziyyəti zəif olan pasiyentdə yuxarıda göstəriləni kimi iki funksiyasını itirmiş alleli
--	--	--

CYP2C19 участвует в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита 2-оксоклопидогреля. Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля и антитромбоцитарные эффекты, измеренные с помощью анализов агрегации тромбоцитов <i>ex vivo</i>, различаются в зависимости от генотипа CYP2C19. Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, в то время как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 нефункциональны. Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 составляют большинство аллелей пониженной функции у кавказских (85%) и азиатских (99%) слабых метаболизаторов. Другие аллели, связанные с отсутствием или пониженным метаболизмом, встречаются реже и включают CYP2C19 *4, *5, *6, *7 и *8. Пациент с плохим метаболическим статусом будет обладать двумя аллелями потери функции, как определено выше. Опубликованные частоты генотипов с плохим метаболизмом CYP2C19 составляют примерно 2% для кавказцев, 4% для чернокожих и 14% для китайцев. Доступны тесты для определения генотипа CYP2C19 пациента. В перекрестном исследовании с участием 40 здоровых субъектов, по 10 в каждой из четырех групп метаболизаторов CYP2C19 (ультрабыстрых, обширных, промежуточных и слабых), оценивались фармакокинетические и антитромбоцитарные реакции с использованием 300 мг, затем 75 мг/день и 600 мг, а затем 150 мг/день. каждый в общей сложности 5 дней (устойчивое состояние). Никаких существенных различий в действии активного метаболита и среднем ингибировании агрегации тромбоцитов (IPA) между сверхбыстрым, экстенсивным и промежуточным метаболизаторами не наблюдалось. У слабых метаболизаторов экспозиция активных метаболитов была снижена на 63–71% по сравнению с экстенсивными метаболизаторами. После режима дозирования 300 мг/75 мг антитромбоцитарные реакции снизились у слабых метаболизаторов со средним значением IPA	<i>Special populations</i> The pharmacokinetics of the active metabolite of clopidogrel is not known in these special populations. <i>Renal impairment</i> After repeated doses of 75 mg clopidogrel per day in subjects with severe renal disease (creatinine clearance from 5 to 15 ml/min) inhibition of ADP-induced platelet aggregation was lower (25%) than that observed in healthy subjects, however, the prolongation of bleeding time was similar to that seen in healthy subjects receiving 75 mg of clopidogrel per day. In addition, clinical tolerance was good in all patients. <i>Hepatic impairment</i> After repeated doses of 75 mg clopidogrel per day for 10 days in patients with severe hepatic impairment, inhibition of ADP induced platelet aggregation was similar to that observed in healthy subjects. The mean bleeding time prolongation was also similar in the two groups. <i>Ethnicity</i> The prevalence of CYP2C19 alleles that result in intermediate and poor CYP2C19 metabolism differs according to ethnicity (see “Pharmacogenetics”). From literature, limited data in Asian populations are available to assess the clinical implication of genotyping of this CYP on clinical outcome events.	olacaqdır. Zəif CYP2C19 metabolizması olan genotiplərin nəşr olunan tezlikləri qafqazlılar üçün təxminən 2%, qaralar üçün 4% və Çinlilər üçün 14%-dir. Pasiyentin CYP2C19 genotipini təyin etmək üçün testlər mövcuddur. 40 sağlam fərdin iştirak etdiyi bir krossover tədqiqatında, CYP2C19 metabolizatorlarının hər birində 10 fərd olmaqla dörd qrupda (ultrafast, geniş, orta və zəif), hər biri cəmi 5 gün (sabit vəziyyət) olmaqla 300 mq sonra 75 mq/gün və 600 mq, daha sonra 150 mq/gün istifadə edərək farmakokinetik və antitrombosit reaksiyalar qiymətləndirildi. Fəal metabolitin təsiri ilə ultrafast, geniş və orta metabolizatorlar arasında trombositlərin aqreqasiyasının (ITA) ortalama inhibə edilməsində əhəmiyyətli bir fərq müşahidə edilmədi. Zəif metabolizatorlarda fəal metabolitlərin təsiri geniş metabolizatorlarla müqayisədə 71%-dən 63%-ə qədər azalmışdır. 300 mg/75 mg doza rejimindən sonra zəif metabolizatorlarda antitrombosit reaksiyalar orta IPA (5 µM ADP) 24% (24 saat) və 37% (5 gün) ilə müqayisədə olan geniş metabolizatorlarda IPA 39,% (24 saat) və 58% (5 gün) və orta metabolizatorlarda 37% (24 saat) və 60% (5 gün) azalmışdır. Zəif metabolizatorlar 600 mq/150 mq rejimlə qəbul edildikdə, fəal metabolitlərin təsiri 300 mq / 75 mq rejimi ilə qəbul ediləndən daha çox idi. Bundan əlavə, IPA 32% (24 saat) və 61% (5 gün) idi ki, bu da 300 mq/75 mq rejimlə qəbul edən zəif metabolizatorlardan daha yüksək idi və 300 mq/75 mq rejimi ilə qəbul edən digər CYP2C19 metabolizator qruplarına bənzəyirdi. Bu pasiyent toplusu üçün uyğun bir doza rejimi kliniki nəticə tədqiqatlarında tapılmamışdır. Yuxarıda göstərilən nəticələrə uyğun olaraq, stabil vəziyyətdə klopidogrel qəbul edən 335 fərdə aparılan 6 tədqiqatın meta-analizi, fəal metabolitin təsirinin orta metabolizatorlarda 28%, zəif metabolizatorlarda 72% azaldığını göstərsə də, trombositlərin aqreqasiyasını inhibə edilməsi
---	---	--

(5 µM АДФ) 24% (24 часа) и 37% (день 5) по сравнению с IPA 39% (24 часа) и 58% (день 5) у экстенсивных метаболизаторов и 37% (24 часа) и 60% (день 5) у промежуточных метаболизаторов. Когда слабые метаболизаторы получали режим 600 мг/150 мг, воздействие активных метаболитов было больше, чем при режиме 300 мг/75 мг. Кроме того, IPA составлял 32% (24 часа) и 61% (день 5), что было больше, чем у слабых метаболизаторов, получавших схему 300 мг/75 мг, и было аналогично другим группам метаболизаторов CYP2C19, получавших 300 мг / сут. Режим 75 мг. Соответствующий режим дозирования для этой популяции пациентов не был установлен в исследованиях клинических результатов.

В соответствии с приведенными выше результатами, в мета анализе, включающем 6 исследований 335 субъектов, получавших клопидогрель в стабильном состоянии, было показано, что воздействие активного метаболита снижалось на 28% для промежуточных метаболизаторов и 72% для слабых метаболизаторов, в то время как ингибирование агрегации тромбоцитов (5 µM АДФ) было снижено с различиями в IPA на 5,9% и 21,4%, соответственно, по сравнению с экстенсивными метаболизаторами.

Влияние генотипа CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрель, не оценивалось в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. Тем не менее, был проведен ряд ретроспективных анализов для оценки этого эффекта у пациентов, получавших клопидогрель и у которых есть результаты генотипирования: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY TIMI 28 (n = 227), TRITON TIMI 38 (n = 1477) и ACTIVE-A (n = 601), а также ряд опубликованных когортных исследований.

В TRITON TIMI 38 и 3 когортных исследований (Collet, Sibbing, Giusti) объединенная группа пациентов со средним или плохим метаболическим статусом имела более высокую частоту сердечно-

(5 µM ADP) geniş metabolizatorlarla müqayisədə IPA 5,9% və 21,4% fərqləri ilə müvafiq olaraq azaldıldı.

Klopidoqrel ilə müalicə olunan pasiyentlərdə CYP2C19 genotipinin klinik nəticələrə təsiri perspektivli, randomizə olunmuş, bununla birlikdə, genotipləşdirmə nəticələri olan klopidoqrel ilə müalicə olunan pasiyentlərdə bu təsiri qiymətləndirmək üçün bir sıra retrospektiv analizlər aparılmışdır: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY TIMI 28 (n=227), TRITON TIMI 38 (n=1477) və ACTIVE-A (n=601) həmçinin bir sıra nəşr olunmuş kohort tədqiqatları.

TRITON TIMI 38 və 3 kohort tədqiqatlarında (Collet, Sibbing, Giusti), metabolik vəziyyəti orta və ya zəif olan pasiyentlər toplanan qrupda ürək-damar xəstəliyi hadisələri (ölüm, miokard infarktı və insult) və ya damar tıxanıklığı geniş metabolizatorlarla müqayisədə daha yüksək idi.

CHARISMA və bir kohort tədqiqatında (Simon), metobalizması yüksək olanlarla müqayisədə zəif metabolizması olanlarda artan hadisə nisbəti müşahidə edildi.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A və kohort tədqiqatlarından birində (Trenk), metabolizerin vəziyyətindən asılı olaraq hadisələrin nisbətində bir artım müşahidə edilmədi.

Bu analizlərin heç biri metabolizması zəif olan pasiyentlərdə nəticələrdəki fərqləri aşkar etmək üçün kifayət qədər ölçülü deyildi.

Xüsusi populyasiya

Bu xüsusi populyasiyalardakı fəal klopidoqrel metabolitinin farmakokinetikası məlum deyil.

Böyrək çatışmazlığı

Ağır böyrək xəstəliyi olanlarda (kreatinin klirensi 5-dən 15 ml/dəq-ə qədər) klopidoqrelin gün ərzində 75 mq təkrarlanan dozəsindən sonra ADF ilə əlaqəli trombositlərin aqreqasiyasının inhibə edilməsi sağlam fərdlərə nisbətən daha aşağı (25%) idi, amma sağlam fərdlərə nisbətən

сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с экстенсивные метаболизаторы. В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon) повышенная частота событий наблюдалась только у лиц с плохим метаболизмом по сравнению с теми, кто участвовал в интенсивном метаболизме. В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и в одном из когортных исследований (Trenk) не наблюдалось увеличения частоты событий в зависимости от статуса метаболизатора. Ни один из этих анализов не был адекватным по размеру, чтобы выявить различия в результатах у пациентов с плохим метаболизмом. <i>Особые группы населения</i> Фармакокинетика активного метаболита клопидогреля в этих особых популяциях неизвестна. <i>Почечная недостаточность</i> После повторных доз 75 мг клопидогреля в день у субъектов с тяжелым заболеванием почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл / мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (25%), чем у здоровых субъектов, однако пролонгирование Время кровотечения было таким же, как у здоровых субъектов, получавших 75 мг клопидогреля в день. Кроме того, у всех пациентов была хорошая клиническая переносимость. <i>Печеночная недостаточность</i> После повторных доз 75 мг клопидогреля в день в течение 10 дней у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было таким же, как у здоровых субъектов. Среднее удлинение времени кровотечения также было одинаковым в двух группах. <i>Этническая принадлежность</i> Распространенность аллелей CYP2C19, которые приводят к промежуточному и плохому метаболизму CYP2C19, различается в зависимости от этнической принадлежности (см. "Фармакогенетика"). Из		qanama müddətinin uzanması gündə 75 mq klopidogrel qəbul edən sağlam fərdlərlə eyni idi. Bundan əlavə, bütün pasiyentlərdə klinik tolerantlıq yaxşı idi. <i>Qaraciyər çatışmazlığı</i> Ağır qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlərdə 10 gün ərzində gündə 75 mq klopidogrel dozalarının təkrarlanmasından sonra, ADF-nin yaratdığı trombositlərin aqreqasiyasının inhibə edilməsi sağlam fərdlərlə eyni idi. Qanama müddətinin ortalama uzanma vaxtı iki qrupda da eyni idi. <i>Etnik mənsubiyyəti</i> CYP2C19-un orta və zəif metabolizmasına səbəb olan CYP2C19 allellərinin yayılması etnik mənsubiyyətə görə fərqlənir ("Farmakogenetikaya" bax). Ədəbiyyatda, Asiya topluluğunda, bu CYP-nin genotipləşdirilməsinin kliniki hadisələrinin nəticəsinə kliniki təsirini qiymətləndirmək üçün məhdud məlumatlar mövcuddur.
---	--	--

литературы доступны ограниченные данные по азиатским популяциям для оценки клинического значения генотипирования этого СУР для клинических исходов. Показания к применению Вторичная профилактика атеротромботических явлений Вазогрел показан при: - взрослые пациенты, страдающие инфарктом миокарда (от нескольких дней до менее 35 дней), ишемическим инсультом (от 7 дней до менее 6 месяцев) или установленным заболеванием периферических артерий. - взрослые пациенты, страдающие острым коронарным синдромом: - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, перенесших установку стента после чрескожного коронарного вмешательства, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК); - острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с АСК у пациентов, получавших медикаментозное лечение с возможным применением тромболитической терапии. <i>У пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) от умеренного до высокого риска или легким ишемическим инсультом (ИИ)</i> Клопидогрел в комбинации с АСК показан при: - Взрослые пациенты с ТИА от умеренного до высокого риска (оценка ABCD₂¹ ≥ 4) или незначительным ИИ (NIHSS² ≤ 3) в течение 24 часов после ТИА или ИИ. <i>Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий</i> У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых есть по крайней мере один фактор риска сосудистых событий, которые не могут получать терапию антагонистом витамина К (ABK) и у которых	Indications for use Secondary prevention of atherothrombotic events Vasogrel is indicated in: - adult patients suffering from myocardial infarction (from a few days until less than 35 days), ischaemic stroke (from 7 days until less than 6 months) or established peripheral arterial disease. - adult patients suffering from acute coronary syndrome: - non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention, in combination with acetylsalicylic acid (ASA); - ST segment elevation acute myocardial infarction, in combination with ASA in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy. <i>In patients with moderate to high-risk Transient Ischemic Attack (TIA) or minor Ischemic Stroke (IS)</i> Clopidogrel in combination with ASA is indicated in: - Adult patients with moderate to high-risk TIA (ABCD₂¹ score ≥ 4) or minor IS (NIHSS² ≤ 3) within 24 hours of either the TIA or IS event. <i>Prevention of atherothrombotic and thromboembolic events in atrial fibrillation</i> In adult patients with atrial fibrillation who have at least one risk factor for vascular events, who cannot receive vitamin K antagonist (VKA) therapy and who have a low risk of bleeding, Vasogrel in combination with ASA is indicated for the prophylaxis of atherothrombotic and thromboembolic events, including stroke. For further information please refer to Pharmacodynamics.	İstifadəsinə göstərişlər Aterotrombotik hadisələrin ikincili profilaktikası Vasogrel göstərişdir: - miokard infarktı (bir neçə gündən 35 günə kimi müddətdə), işemik insult (7 gündən 6 aya kimi müddətdə) və ya periferik arterial xəstəliklərdən əziyyət çəkən yetkin pasiyentlər. - kəskin koronar sindromundan əziyyət çəkən yetkin pasiyentlər: - ST segmentinin qalxması ilə müşayiət olunmayan kəskin koronar sindrom (qeyri-stabil stenokardiya və ya Q dışıksız miokard infarktı), həmçinin dəridən keçməklə koronar müdaxilə zamanı stentləmə əməliyyatı keçirmiş pasiyentlərdə asetilsalisil turşusu (AST) ilə birlikdə; - ST segmentinin qalxması ilə müşahidə olunan kəskin miokard infarktı, trombolizis terapiyasının aparılması mümkün olan AST ilə birlikdə dərman müalicəsi zamanı; <i>Orta dərəcədə yüksək riskə qədər Tranzitor İşemik Həmlə (TİH) və ya yüngül İşemik İnsult (İİ) xəstələrində</i> Klopidoqrel AST ilə kombinasiyada göstərişdir: Orta dərəcədə yüksək riskə qədər TİH (ABCD₂¹ qiymətləndirməsi ≥ 4) və ya yüngül İİ (NIHSS² ≤ 3) yetkin xəstələrində TİH və ya İİ baş verməsindən sonra 24 saat ərzində. <i>Atriyal fibrilasiyada aterotrombotik və tromboembolik hadisələrin qarşısının alınması</i> Damar hadisələri üçün ən azı bir risk faktoru olan, Vitamini K antaqonisti (VKA) terapiyasını ala bilməyən və qanaxma riski az olan yetkin pasiyentlərdə, insult da daxil olmaqla aterotrombotik və tromboembolik xəstəlik hadisələrin profilaktikası üçün AST ilə birlikdə
---	--	--

низкий риск кровотечения, Вазогрел в сочетании с АСК показан для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических заболеваний события, включая инсульт. Для получения дополнительной информации обратитесь к Фармакодинамике. ¹ - Возраст, Артериальное давление, Клинические признаки, Продолжительность и Диагноз сахарного диабета (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis) ² - Шкала Инсульта Национального Института Здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) Противопоказания - Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из наполнителей, перечисленных в составе - тяжелая печеночная недостаточность; - активное патологическое кровотечение, такое как язвенная болезнь или внутричерепное кровоизлияние; - наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; - беременность; - период лактации (грудного вскармливания); - возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). Особые указания меры предосторожности <i>ическое заболевание</i> Из-за риска кровотечений и гематологических побочных реакций, определение количества клеток крови и / или других подходящих тестов следует незамедлительно учитывать при возникновении клинических симптомов, свидетельствующих о кровотечении в ходе лечения. Как и в случае других антиагрегантов, клопидогрель следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут подвергаться риску повышенного кровотечения из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний, а также у пациентов,	¹ - Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis ² - National Institutes of Health Stroke Scale Contraindications - Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in composition; - severe hepatic impairment; - active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial haemorrhage; - hereditary galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption syndrome; - pregnancy; - lactation period (breastfeeding); - age up to 18 years (safety and efficacy have not been established). Special warnings and precautions for use <i>Bleeding and haematological disorder</i> Due to the risk of bleeding and haematological adverse reactions, blood cell count determination and/or other appropriate testing should be promptly considered whenever clinical symptoms suggestive of bleeding arise during the course of treatment. As with other antiplatelet agents, clopidogrel should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery or other pathological conditions and in patients receiving treatment with ASA, heparin, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or non-steroidal anti-inflammatory drugs	Вазогрел дә göstərilmişdir. Əlavə məlumat üçün Farmakodinamikaya müraciət edin. ¹ - Yaş, Arterial təzyiq, Klinik əlamətlər, Müddət, Şəkərli diabet diaqnozu (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis) ² - Milli Sağlamlıq İnstitutunun İnsult Şkalası (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) Əks göstərişlər - Təsiredici maddələrə və ya tərkibində sadalanan köməkçi maddələrə qarşı yüksək həssaslıq; - ağır qaraciyər çatışmazlığı; - peptik xora və ya kəllədaxili qanaxma kimi təsiredici patoloji qanaxma; - irsi qalaktoza dözümsüzlüyü, laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktoza malabsorbsiya sindromu; - hamiləlik; - laktasiya dövrü (ana südü ilə qidalandırma); - 18 yaşa kimi yaş dövrü (istifadəsinin təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən olunmayıb). Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri <i>Qanama və hematoloji xəstəliklər</i> Qanama riski və hematoloji mənfi reaksiyalar səbəbindən müalicə zamanı qanaxma ilə əlaqəli klinik simptomlar ortaya çıxdıqda qan hüceyrələrinin sayının təyin edilməsi və ya digər uyğun testlər dərhal nəzərə alınmalıdır. Digər antitrombosit agentlərdə olduğu kimi, travma, əməliyyat və ya digər patoloji vəziyyətlərdən qanaxma riski ola biləcək pasiyentlərdə və ASA, heparin, qlikoprotein IIb/IIIa inhibitorları və ya steroid olmayan qeyri-steroid iltihabəleyhinə (NSAİİ) SOG-2 inhibitorları daxil olmaqla
---	--	--

получающих лечение ингибиторами АСК, гепарина, гликопротеина IIb/IIIa или нестероидных анти-стероидов. противовоспалительные препараты (НПВП), включая ингибиторы ЦОГ-2, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), мощные индукторы CYP2C19 или другие лекарственные средства, связанные с риском кровотечения, такие как пентоксифиллин. Пациентам следует тщательно следить за любыми признаками кровотечения, включая скрытое кровотечение, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или операции. Одновременный прием клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку он может увеличить интенсивность кровотечений. Если пациент подвергается плановой операции, а антиагрегантный эффект временно нежелателен, клопидогрель следует прекратить за 7 дней до операции. Пациенты должны проинформировать врачей и стоматологов о том, что они принимают клопидогрель, до того, как назначена какая-либо операция, и до того, как будет принято любое новое лекарственное средство. Клопидогрел продлевает время кровотечения и должен использоваться с осторожностью у пациентов с поражениями, склонными к кровотечению (особенно желудочно-кишечными и внутриглазными). Пациентам следует сказать, что может потребоваться больше времени, чем обычно, чтобы остановить кровотечение, когда они принимают клопидогрел (один или в сочетании с АСК), и что они должны сообщать своему врачу о любом необычном кровотечении (месте или продолжительности). Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) сообщается очень редко после применения клопидогрела, иногда после кратковременного воздействия. Он характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией,	(NSAIDs) including Cox-2 inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), strong CYP2C19 inducers or other medicinal products associated with bleeding risk such as pentoxifylline. Patients should be followed carefully for any signs of bleeding including occult bleeding, especially during the first weeks of treatment and/or after invasive cardiac procedures or surgery. The concomitant administration of clopidogrel with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleedings. If a patient is to undergo elective surgery and antiplatelet effect is temporarily not desirable, clopidogrel should be discontinued 7 days prior to surgery. Patients should inform physicians and dentists that they are taking clopidogrel before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken. Clopidogrel prolongs bleeding time and should be used with caution in patients who have lesions with a propensity to bleed (particularly gastrointestinal and intraocular). Patients should be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take clopidogrel (alone or in combination with ASA), and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) has been reported very rarely following the use of clopidogrel, sometimes after a short exposure. It is characterised by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia associated with either neurological findings, renal dysfunction or fever. TTP is a potentially fatal condition requiring prompt treatment including plasmapheresis. Acquired haemophilia Acquired hemophilia after taking clopidogrel has been reported. In case of a confirmed isolated prolongation of activated partial thromboplastin time (aPTT) with or without bleeding, acquired haemophilia should be considered. Patients with a	iltihabəleyhinə dərmanlar, serotoninin geri udulmasının seçici inhibitorları (SGUSİ), güclü CYP2C19 induktorları və ya pentoksifillin kimi qanaxma riski ilə əlaqəli olan preparatlarla müalicə alan pasiyentlərdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Pasiyentlər, xüsusən müalicənin ilk həftələrində və/və ya invaziv ürək prosedurları və ya əməliyyatdan sonra gizli qanaxma daxil olmaqla qanaxma əlamətləri üçün diqqətlə izlənilməlidir. Klopidoqrelin oral antikoagulyantlarla eyni vaxtda qəbulu əks göstərişdir, çünki qanaxmaların intensivliyini artırabilir. Əgər pasiyent xüsusi əməliyyat keçirirsə və antitrombosit təsiri müvəqqəti istənmirsə, əməliyyatdan 7 gün əvvəl klopidoqrel dayandırılmalıdır. Pasiyentlər hər hansı bir əməliyyat təyin olunmadan və yeni bir dərman qəbul edilməzdən əvvəl həkimlərə və diş həkimlərinə klopidoqrel qəbul etdiklərini bildirməlidirlər. Klopidoqrel qanaxma müddətini uzadır və qanaxma lezyonları olan pasiyentlərdə (xüsusilə mədə-bağırsaq və göz içi pozulmaları) ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Pasiyentlərə klopidoqrel qəbul etdikdə (tək və ya ASA ilə birlikdə) qanamının dayandırılmasının normaldan daha uzun vaxt ala biləcəyi və qeyri-adi qanamalar (yeri və ya müddəti) barədə həkimlərinə məlumat verməli olduqları bildirilməlidir. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) Trombotik trombositopenik purpura (TTP) klopidoqrel istifadəsindən, bəzən qısa müddətli təsirdən sonra çox nadir hallarda bildirilmişdir. Bu, nevroloji tapıntılar, böyrək disfunksiyası və ya hərərlə əlaqəli olan trombositopeniya və mikroangiopatik hemolitik anemiya ilə xarakterizə olunur. TTP, plazmaferez daxil olmaqla təcili müalicə tələb edən ölümcül potensialı bir vəziyyətdir. Qazanılan hemofiliya
--	--	--

связанной с неврологическими признаками, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез. <i>Приобретенная гемофилия</i> Сообщалось о приобретенной гемофилии после приема клопидогрела. В случае подтвержденного изолированного пролонгации активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с кровотечением или без него следует учитывать приобретенную гемофилию. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны находиться под наблюдением и лечиться у специалиста, а прием клопидогрела должен быть прекращен. <i>Недавний ишемический инсульт</i> Начало терапии: - У пациентов с острым легким ИИ или с ТИА от умеренного до высокого риска двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел и АСК) следует начинать не позднее, чем через 24 часа после начала события. - Нет данных о соотношении польза-риск краткосрочной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым легким ИИ или с ТИА от умеренного до высокого риска, с внутричерепным (нетравматическим) кровоизлиянием в анамнезе. - У пациентов с ИИ, не являющимся легким, монотерапию клопидогрелом следует начинать только после первых 7 дней события. Пациенты с ИИ, не являющимся легким (NIHSS>4): - Ввиду отсутствия данных назначение двойной антитромбоцитарной терапии не рекомендуется. Пациенты, недавно перенесшие легкий ИИ или ТИА умеренного или высокого риска, которым показано или планируется вмешательство: - Нет данных в поддержку применения двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, которым показана каротидная эндартерэктомия или внутрисосудистая тромбэктомия, или у пациентов,	confirmed diagnosis of acquired hemophilia must be cared for and treated by a specialist and clopidogrel must be discontinued. <i>Recent ischaemic stroke</i> Initiation of therapy: - In acute minor IS or moderate to high-risk TIA patients, dual antiplatelet therapy (clopidogrel and ASA) should be started no later than 24 hours after the event onset. - There is no data regarding the benefit-risk of short term dual antiplatelet therapy in acute minor IS or moderate to high-risk TIA patients, with a history of (non-traumatic) intracranial haemorrhage. - In non-minor IS patients, clopidogrel monotherapy should be started only after the first 7 days of the event. Non-minor IS patients (NIHSS >4): - In view of the lack of data, use of dual antiplatelet therapy is not recommended. Recent minor IS or moderate to high-risk TIA in patients for whom intervention is indicated or planned: - There is no data to support the use of dual antiplatelet therapy in patients for whom treatment with carotid endarterectomy or intravascular thrombectomy is indicated, or in patients planned for thrombolysis or anticoagulant therapy. Dual antiplatelet therapy is not recommended in these situations. <i>Cytochrome P₄₅₀ 2C19 (CYP2C19)</i> Pharmacogenetics: In patients who are poor CYP2C19 metabolisers, clopidogrel at recommended doses forms less of the active metabolite of clopidogrel and has a smaller effect on platelet function. Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype. Since clopidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of medicinal products that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clopidogrel. The clinical	Клопидогрел қабыл етдікден sonra қазанılmış гемофилия bildirildi. Qismen aktivləşdirilmiş tromboplastin vaxtının (QATV) təsdiqlənmiş təcrid olunmuş uzanması halında qanaxma ilə və ya olmadan, qazanılmış hemofiliya nəzərə alınmalıdır. Qazanılan hemofiliya diaqnozu təsdiqlənmiş pasiyentlər bir mütəxəssis tərəfindən izlənməli və müalicə edilməli və klopidogrelin istifadəsi dayandırılmalıdır. <i>Son işemik insult</i> Müalicənin başlanğıcı: - Kəskin yüngül İİ və ya orta dərəcədən yüksək riskə qədər TİH xəstələrində ikiqat antitrombositar müalicə (klopidogrel və AST) hadisənin baş verməsindən sonra 24 saatdan gec olmamaqla başlanılmalıdır. - Anamnezində kəllədaxili (qeyri-travmatik) qansızma halı olan kəskin yüngül İİ və ya orta dərəcədən yüksək riskə qədər TİH xəstələrində qısamüddətli ikiqat antitrombositar müalicənin fayda-risk nisbəti barəsində məlumat yoxdur. - Yüngül olmayan İİ xəstələrində klopidogrel ilə müalicəni hadisənin baş verməsindən 7 gün sonra başlamaq lazımdır. Yüngül olmayan İİ xəstələri (NIHSS>4): - Məlumatın olmaması səbəbindən ikiqat antitrombositar müalicənin aparılması tövsiyyə olunmur. Yaxın müddətdə yüngül İİ və ya orta dərəcədən yüksək riskə qədər TİH yaşamış xəstələrə müdaxilə göstəriş olarsa və ya planlansa: - karotid endarterektomiya və ya damardaxili trombektomiya göstəriş olan və ya trombolizis və ya antikoagulyant terapiya planlaşdırılan pasiyentlərdə ikiqat antitrombositar müalicənin aparılmasını dəstəkləyən məlumat yoxdur. Belə hallarda ikiqat antitrombositar müalicə təyin etmək məsləhət görülmür. <i>Sitoxrom P₄₅₀ 2C19 (CYP2C19)</i> Farmakogenetikası: CYP2C19 metabolizmasının aşağı səviyyədə olduğu pasiyentlərdə tövsiyyə
--	---	---

которым запланирован тромболизис или антикоагулянтная терапия. В таких ситуациях не рекомендуется назначать двойную антитромбоцитарную терапию. Цитохром P₄₅₀ 2C19 (CYP2C19) Фармакогенетика. У пациентов с низким уровнем метаболизма CYP2C19 клопидогрел в рекомендуемых дозах образует меньше активного метаболита клопидогрела и оказывает меньшее влияние на функцию тромбоцитов. Доступны тесты для определения генотипа пациента CYP2C19. Поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью CYP2C19, можно ожидать, что использование лекарственных препаратов, которые ингибируют активность этого фермента, приведет к снижению уровня активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия неясна. В качестве меры предосторожности одновременное использование сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 не рекомендуется. Ожидается, что применение лекарственных средств, индуцирующих активность CYP2C19, приведет к повышению концентрации активного метаболита клопидогреля и может увеличить риск кровотечения. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных индукторов CYP2C19. Субстраты изофермента CYP2C8 Следует проявлять осторожность у пациентов, получающих одновременно клопидогрел и субстраты CYP2C8. Перекрестные реакции среди тиенопиридинов Пациенты должны быть проверены на гиперчувствительность к другому тиенопиридину (такому как клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) в их анамнезе, поскольку сообщалось о перекрестных реакциях между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызывать аллергические реакции от легкой до тяжелой степени, такие как сыпь,	relevance of this interaction is uncertain. As a precaution concomitant use of strong or moderate CYP2C19 inhibitors should be discouraged. Use of medicinal products that induce the activity of CYP2C19 would be expected to result in increased drug levels of the active metabolite of clopidogrel and might potentiate the bleeding risk. As a precaution concomitant use of strong CYP2C19 inducers should be discouraged CYP2C8-Substrate Caution is required in patients treated concomitantly with clopidogrel and CYP2C8 substrate medicinal products. Cross-reactions among thienopyridines Patients should be tested for hypersensitivity to another thienopyridine (such as clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) in their history, as cross-reactions among thienopyridines have been reported. Thienopyridines may cause mild to severe allergic reactions, such as rash, angioedema or haematological cross-reactions, such as thrombocytopenia and neutropenia. Patients who have already shown an allergic reaction and/or a haematological reaction to another thienopyridine may be at increased risk of developing the same or a different reaction. Monitoring of patients with known allergy to thienopyridines for signs of hypersensitivity is recommended. Renal impairment Therapeutic experience with clopidogrel is limited in patients with renal impairment. Therefore, clopidogrel should be used with caution in these patients. Hepatic impairment Experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses. Clopidogrel should therefore be used with caution in this population. Excipients Clopidogrel contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the total lactase deficiency or glucose-	олунан dozalarda klopidogrel, fəal klopidogrel metabolitini daha az əmələ gətirir və trombositlərin işinə daha az təsir göstərir. Pasiyentin CYP2C19 genotipini təyin etmək üçün testlər mövcuddur. Klopidogrel CYP2C19 vasitəsi ilə fəal metabolitə qədər qismən metabolizə olunduğundan, bu fermentin fəaliyyətini inhibə edən dərmanların istifadəsinin, fəal klopidogrel metabolitinin səviyyəsində bir azalmaya səbəb olacağını gözləmək olar. Bu qarşılıqlı əlaqənin klinik əhəmiyyəti aydın deyil. Ehtiyat tədbiri olaraq güclü və ya orta dərəcədə CYP2C19 inhibitorlarının eyni vaxtda istifadəsi əks göstərişdir. Gözlənilir ki, CYP2C19 izofermentinin fəallığını induksiya edən dərman vasitələrinin qəbulu klopidogrelin fəal metabolitinin qatılığına artmasına və qanaxma riskinin yüksəlməsinə gətirib çıxaracaq. Ehtiyat tədbiri olaraq güclü CYP2C19 induktorları ilə eyni zamanda istifadəsindən qaçınılmalıdır. CYP2C8 izofermentinin substratları Eyni zamanda klopidogrel və CYP2C8 izofermentinin substratlarını qəbul edən pasiyentlər ciddi nəzarət altında saxlanılmalıdırlar. Tienopiridinlər arasında qarşılıqlı reaksiyalar Pasiyentlər tarixçələrində bildirilən tienopiridinlər arasında qarşılıqlı reaksiyaların digər tienopiridinə (klopidogrel, tiklopidin, prasuqrel) qarşı yüksək həssaslığına görə test edilməlidir. Tienopiridinlər səpki, angioödem və ya trombositopeniya və neytropeniya kimi hematoloji çarpaz reaksiyalar kimi yüngüldən ağır doğru allergik reaksiyalara səbəb ola bilər. Artıq allergik reaksiya və ya başqa bir tienopiridinə hematoloji reaksiya göstərən pasiyentlərdə eyni və ya fərqli bir reaksiyanın inkişaf riski artmış ola bilər. Tienopiridinlərə qarşı allergiyası olan pasiyentlərin hiperhəssaslıq əlamətlərinə görə
---	--	---

ангионевротический отек или гематологические перекрестные реакции, такие как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, у которых уже была аллергическая реакция и/или гематологическая реакция на другой тиенопирдин, могут подвергаться повышенному риску развития той же или другой реакции. Рекомендуется наблюдение за пациентами с известной аллергией на тиенопиридины на наличие признаков гиперчувствительности. Почечная недостаточность Терапевтический опыт применения клопидогрела ограничен у пациентов с почечной недостаточностью. Поэтому клопидогрель следует использовать с осторожностью у этих пациентов. Печеночная недостаточность Опыт ограничен у пациентов с умеренным заболеванием печени, у которых могут быть кровотечения. Поэтому клопидогрель следует использовать с осторожностью в этой группе населения. Наполнители Клопидогрельсодержит моногидрат лактозы. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лактазы или мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать этот лекарственный препарат. Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Препараты с сопутствующим риском кровотечения:</i> Существует повышенный риск кровотечения из-за возможного аддитивного эффекта. Одновременный прием препаратов с риском развития кровотечений следует применять с осторожностью. Устные антикоагулянты Одновременный прием клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, поскольку он может увеличить интенсивность кровотечений. Хотя введение клопидогрела 75	galactose malabsorption should not take this medical product. Interaction with other medicinal products <i>Drugs with an associated risk of bleeding:</i> There is an increased risk of bleeding due to the possible additive effect. The simultaneous use of drugs with associated risk of bleeding should be used with caution. Oral anticoagulants The concomitant administration of clopidogrel with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleedings. Although the administration of clopidogrel 75 mg/day did not modify the pharmacokinetics of S warfarin or International Normalised Ratio (INR) in patients	izlənməsi tövsiyə olunur. Böyrək çatışmazlığı Böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlərdə klopidoqrel ilə terapeutik təcrübə məhduddur. Bu səbəbdən bu pasiyentlərdə klopidoqrel ehtiyatla istifadə edilməlidir. Qaraciyər çatışmazlığı Orta dərəcədə qaraciyər xəstəliyi olan, qanama diatezi ola bilən pasiyentlərdə təcrübə məhduddur. Bu səbəbdən klopidoqrel bu populyasiyada ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Köməkçi maddələr Klopidoqrel laktoza monohidratdan ibarətdir. Qalaktoza qarşı dözümsüzlük, laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktoz malabsorbsiyası ilə əlaqəli nadir irsi problemləri olan pasiyentlər bu tibbi məhsulu qəbul etməməlidirlər. Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri Qanaxma riski ilə əlaqəli dərmanlar Əlavə təsiri ola biləcəyinə görə artan qanama riski var. Qanama riski ilə əlaqədar olan dərmanların eyni vaxtda istifadəsi ehtiyatla icra olunmalıdır. Oral antikoagulyantlar Klopidoqrelin oral antikoagulyantlarla eyni vaxtda istifadəsi əks göstərişdir, çünki qanamının intensivliyini artırır. Klopidoqrelin 75 mg/gün qəbulu, uzun müddətli varfarin terapiyası qəbul edən pasiyentlərdə S-varfarinin və ya Beynəlxalq Normallaşdırılmış Nisbətini (INR)
--	---	---

мг/день не изменило фармакокинетику S-варфарина или Международного нормализованного соотношения (МНО) у пациентов, получающих длительную терапию варфарином, совместное введение клопидогрела с варфарином увеличивает риск кровотечения из-за независимых эффектов на гемостаз. <i>Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa</i> Клопидогрель следует использовать с осторожностью у пациентов, которые получают сопутствующие ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. <i>Ацетилсалициловая кислота (АСК)</i> АСК не модифицировал опосредованное клопидогрелом ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но клопидогрел усиливал действие АСА на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Однако одновременный прием 500 мг АСК два раза в день в течение одного дня значительно не увеличивал время кровотечения, вызванное приемом клопидогрела. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой возможно, что приводит к увеличению риска кровотечения. Таким образом, следует использовать с осторожностью. Однако клопидогрел и АСК назначались вместе в течение одного года. <i>Гепарин</i> В клиническом исследовании, проведенном на здоровых субъектах, клопидогрель не требовал изменения дозы гепарина или изменения эффекта гепарина на коагуляцию. Совместное введение гепарина не влияло на ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванной клопидогрелем. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелем и гепарином возможно, что приводит к увеличению риска кровотечения. Таким образом, следует использовать с осторожностью. <i>Тромболитики</i> Безопасность сопутствующего введения специфических для клопидогрела, фибрина или нефибрина тромболитических средств и гепаринов	receiving long term warfarin therapy, coadministration of clopidogrel with warfarin increases the risk of bleeding because of independent effects on haemostasis. <i>Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors</i> Clopidogrel should be used with caution in patients who receive concomitant glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. <i>Acetylsalicylic acid (ASA)</i> ASA did not modify the clopidogrel-mediated inhibition of ADP-induced platelet aggregation, but clopidogrel potentiated the effect of ASA on collagen-induced platelet aggregation. However, concomitant administration of 500 mg of ASA twice a day for one day did not significantly increase the prolongation of bleeding time induced by clopidogrel intake. A pharmacodynamic interaction between clopidogrel and acetylsalicylic acid is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution. However, clopidogrel and ASA have been administered together for up to one year. <i>Heparin</i> In a clinical study conducted in healthy subjects, clopidogrel did not necessitate modification of the heparin dose or alter the effect of heparin on coagulation. Co-administration of heparin had no effect on the inhibition of platelet aggregation induced by clopidogrel. A pharmacodynamic interaction between clopidogrel and heparin is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution. <i>Thrombolytics</i> The safety of the concomitant administration of clopidogrel, fibrin or non-fibrin specific thrombolytic agents and heparins was assessed in patients with acute myocardial infarction. The incidence of clinically significant bleeding was similar to that observed when thrombolytic agents and heparin are co-administered with ASA. <i>NSAIDs</i>	фармакокинетику dəyişdirməməsinə baxmayaraq, klopidogrelin varfarinlə birlikdə qəbulu hemostaz üzərində sərbəst təsirləri səbəbindən qanaxma riskini artırır. <i>Qlikoprotein IIb/IIIa inhibitorları</i> Klopidogrel, eyni vaxtda qlikoprotein IIb/IIIa inhibitorları qəbul edən pasiyentlərdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır. <i>Asetilsalisil turşusu (AST)</i> AST, ADF ilə əlaqəli trombositlərin aqreqasiyasının klopidogrel vasitəsi ilə inhibə edilməsini dəyişdirmədi, lakin klopidogrel, AST-nun kollagenlə əlaqəli trombositlərin aqreqasiyasına təsirini gücləndirdi. Bununla birlikdə, AST-nun bir gün ərzində gündə iki dəfə 500 mq olmaqla qəbulu, klopidogrel qəbulu ilə əlaqədar qanaxma müddətinin uzanmasını əhəmiyyətli dərəcədə artırmamışdır. Klopidogrel və asetilsalisil turşusu arasında farmakodinamik qarşılıqlı təsir, qanaxma riskinin artmasına səbəb olur. Buna görə eyni vaxtda istifadə edərkən ehtiyatlı olunmalıdır Bununla birlikdə, klopidogrel və AST bir ilə qədər birlikdə tətbiq olunur. <i>Heparin</i> Sağlam fərdlərdə aparılan kliniki bir araşdırmada, klopidogrel, heparin dozasında və ya heparinin laxtalanmaya təsirində bir dəyişiklik tələb etmirdi. Heparinin birgə qəbulu, klopidogrel tərəfindən induksiya edilən trombositlərin aqreqasiyasının inhibə edilməsinə təsir etməmişdir. Klopidogrel və heparin arasındakı farmakodinamik qarşılıqlı təsir, qanaxma riskinin artmasına səbəb olur. Buna görə ehtiyatla istifadə olunmalıdır. <i>Trombolitiklər</i> Klopidogrelin, fibrin və ya qeyri-fibrin spesifik trombolitik maddələr və heparinlərlə eyni vaxtda qəbul edilməsinin təhlükəsizliyi kəskin miokard infarktı olan pasiyentlərdə qiymətləndirilmişdir. Kliniki əhəmiyyətli qanaxma insidansı, trombolitik maddələr və heparinin AST ilə birlikdə tətbiq edilməsi zamanı müşahidə edilənlərə bənzəyirdi.
---	--	--

была оценена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась при одновременном назначении тромболитических средств и гепарина с АСК. НПВС В клиническом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, одновременный прием клопидогрела и напроксена усилил скрытую желудочно-кишечную кровопотерю. Однако из-за отсутствия исследований взаимодействия с другими НПВП в настоящее время неясно, существует ли повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения со всеми НПВП. Следовательно, НПВП, включая ингибиторы Кокс-2 и клопидогрель, следует назначать с осторожностью. СИОЗС Поскольку СИОЗС влияют на активацию тромбоцитов и увеличивают риск кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелем следует использовать с осторожностью. Другая сопутствующая терапия: Индукторы CYP2C19 Поскольку клопидогрель метаболизируется до своего активного метаболита частично посредством CYP2C19, можно ожидать, что использование лекарственных препаратов, которые индуцируют активность этого фермента, приведет к увеличению уровня активного метаболита клопидогрела в препарате. Рифампицин сильно индуцирует CYP2C19, что приводит как к повышению уровня активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что, в частности, может повышать риск кровотечения. В качестве меры предосторожности одновременное использование сильных или умеренных индукторов CYP2C19 не рекомендуется. Ингибиторы CYP2C19 Поскольку клопидогрель метаболизируется до образования своего активного метаболита частично	In a clinical study conducted in healthy volunteers, the concomitant administration of clopidogrel and naproxen increased occult gastrointestinal blood loss. However, due to the lack of interaction studies with other NSAIDs it is presently unclear whether there is an increased risk of gastrointestinal bleeding with all NSAIDs. Consequently, NSAIDs including Cox-2 inhibitors and clopidogrel should be co-administered with caution. SSRI Since SSRI affect platelet activation and increase the risk of bleeding, simultaneous administration of SSRI with clopidogrel should be used with caution. Other concomitant therapy: Inducers of CYP2C19 Since clopidogrel is metabolized to its active metabolite partly by CYP2C19, use of medicinal products that induce the activity of this enzyme would be expected to result in increased drug levels of the active metabolite of clopidogrel. Rifampicin strongly induces CYP2C19, resulting in both an increased level of clopidogrel active metabolite and platelet inhibition, which in particular might potentiate the risk of bleeding. As a precaution, concomitant use of strong CYP2C19 inducers should be discouraged. Inhibitors of CYP2C19 Since clopidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of medicinal products that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clopidogrel. The clinical relevance of this interaction is uncertain. As a precaution concomitant use of strong or moderate CYP2C19 inhibitors should be discouraged. Medicinal products that inhibit CYP2C19 include omeprazole and esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine and chloramphenicol. Proton Pump Inhibitors	QSiOP Sağlam könüllülərdə aparılan kliniki bir araşdırmada, klopidogrel və naproksenin eyni vaxtda qəbulu mədə-bağırsaqda gizli qan itkisini artırdı. Bununla birlikdə, digər QSiOP-lərlə qarşılıqlı təsirlərin olmaması səbəbindən, hazırda bütün QSiOP-lərlə mədə-bağırsaq qanaxması riskinin artıb-artmadığı aydın deyil. QSiOP-in klopidogrel ilə birlikdə istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır. SGUSİ SGUSİ (serotoninin geri udulmasının seçici inhibitorları) trombositlərin fəallaşmasına təsir göstərdiyinə və qanaxma riskini artırdığına görə SGUSİ ilə klopidogrel eyni zamanda istifadə edərkən ehtiyatlı olmaq lazımdır. Digər müşayiət olunan terapiya: CYP2C19 induktorları Klopidogrel öz fəal metabolitinə qismən CYP2C19 izofermentinin köməyi ilə metabolizə olunduğuna görə bu fermenti inhibə edən preparatların istifadəsi klopidogrelin fəal metabolitinə qatılığının yüksəlməsinə gətirib çıxara bilər. Rifampisin CYP2C19-u güclü induksiya edir ki, bu da həm klopidogrelin fəal metabolitinə qatılığının miqdarının artmasına, həm də trombositlərin inhibə olunmasına səbəb olur və beləliklə qanaxma riskinin yüksəlməsinə gətirib çıxara bilər. Ehtiyat tədbiri olaraq, güclü və ya orta dərəcədə CYP2C19 induktorlarının eyni vaxtda istifadəsi dayandırılmalıdır. CYP2C19 inhibitorları Klopidogrel öz fəal metabolitinə qismən CYP2C19 iştirakı ilə metabolizə olunduğundan, gözənləndiyi kimi, bu fermenti inhibə edən dərman vasitələrinin qəbulu klopidogrelin fəal metabolitinə qatılığının azalmasına gətirib çıxaracaq. Bu qarşılıqlı təsirin klinik əhəmiyyəti müəyyənəşdirilməyib. Ehtiyat tədbiri olaraq, güclü və ya orta CYP2C19 inhibitorlarının eyni
---	--	--

с помощью CYP2C19, можно ожидать, что применение лекарственных средств, ингибирующих активность этого фермента, приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогреля. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19. Лекарственные средства, которые ингибируют CYP2C19, включают омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, цiproфлораксин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфенол. <i>Ингибиторы протонной помпы</i> Омепразол в дозе 80 мг один раз в день, вводимый одновременно с клопидогрелем или через 12 часов между введениями двух препаратов, уменьшал воздействие активного метаболита на 45% (нагрузочная доза) и 40% (поддерживающая доза). Снижение было связано с ингибированием агрегации тромбоцитов на 39% (нагрузочная доза) и 21% (поддерживающая доза). Эзомепразол, как ожидается, даст аналогичное взаимодействие с клопидогрелем. В результате обсервационных и клинических исследований поступили противоречивые данные о клинических значениях этого фармакокинетического (ПК / фармакодинамического (ПД) взаимодействия) с точки зрения основных сердечно-сосудистых событий. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения омепразола или эзомепразола. Менее выраженное снижение воздействия метаболитов наблюдается с пантопразолом или лансопразолом. Концентрации активного метаболита в плазме снижались на 20% (нагрузочная доза) и на 14% (поддерживающая доза) при одновременном лечении пантопразолом 80 мг один раз в день. Это было связано со снижением среднего	Omeprazole 80 mg once daily administered either at the same time as clopidogrel or with 12 hours between the administrations of the two drugs decreased the exposure of the active metabolite by 45 % (loading dose) and 40 % (maintenance dose). The decrease was associated with a 39% (loading dose) and 21% (maintenance dose) reduction inhibition of platelet aggregation. Esomeprazole is expected to give a similar interaction with clopidogrel. Inconsistent data on the clinical implications of this pharmacokinetic (PK/pharmacodynamic (PD) interaction in terms of major cardiovascular events have been reported from both observational and clinical studies. As a precaution, concomitant use of omeprazole or esomeprazole should be discouraged. Less pronounced reductions of metabolite exposure has been observed with pantoprazole or lansoprazole. The plasma concentrations of the active metabolite was 20% reduced (loading dose) and 14% reduced (maintenance dose) during concomitant treatment with pantoprazole 80 mg once daily. This was associated with a reduction of the mean inhibition of platelet aggregation by 15% and 11%, respectively. These results indicate that clopidogrel can be administered with pantoprazole. There is no evidence that other medicinal products that reduce stomach acid such as H₂ blockers (except cimetidine which is a CYP2C19 inhibitor) or antacids interfere with antiplatelet activity of clopidogrel. <i>Boostered antiretroviral therapy (ART):</i> HIV patients treated with boosted antiretroviral therapy (ART) show a high risk of vascular events. A significantly reduced platelet aggregation inhibition was observed in HIV patients treated with ritonavir or cobicistat-boosted ART. Although the clinical relevance of these findings is unknown, there have been spontaneous reports of HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted ART who, under clopidogrel treatment, experienced recurrent	vaxtda istifadəsindən qaçınılmalıdır. CYP2C19-u inhibə edən dərman məhsullarına omeprazol və ezomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, siprofloksasin, simetidin, karbamazepin, okskarbazepin və xloramfenikol daxildir. <i>Proton pompası inhibitorları</i> Gündə bir dəfə 80 mq dozada omeprazol, klopidoqrel ilə eyni vaxtda və ya iki dərmanın tətbiq edilməsi arasında 12 saat ərzində tətbiq edilir, fəal metabолitin təsirini 45% (yükləmə dozu) və 40% (saxlama dozu) azaldır. Bu azalma trombositlərin aqreqasiyasının 39% (yükləmə dozu) və 21% (saxlama dozu) tərəfindən inhibə edilməsi ilə əlaqələndirilir. Esomeprazolun klopidoqrel ilə oxşar təsir göstərməsi gözlənilir. Farmakokinetik (PK)/farmakodinamik (PD) qarşılıqlı təsirinin əsas ürək-damar hadisələri baxımından klinik təsirləri barədə tutarlı olmayan bu məlumatlar həm müşahidə, həm də klinik tədqiqatlar nəticəsində bildirilmişdir. Tədbir olaraq, omeprazol və ya esomeprazolun eyni vaxtda istifadəsi dayandırılmalıdır. Pantoprazol və ya lansoprazol ilə metabолitin təsiri ilə daha az nəzərə çarpan azalma müşahidə olunur. Fəal metabолitin plazma konsentrasiyaları gündə bir dəfə 80 mq pantoprazol ilə eyni vaxtda tətbiq edilərkən 20% (yükləmə dozası) və 14% (saxlama dozu) azaldıldı. Bu, trombositlərin aqreqasiyasının ortalama inhibə edilməsində sırasıyla 15% və 11% azalma ilə əlaqələndirildi. Bu nəticələr klopidoqrelin pantoprazol ilə tətbiq oluna biləcəyini göstərir. H₂-blokatorları (CYP2C19 inhibitoru olan simetidin istisna olmaqla) və ya antasidlər kimi mədə turşusunu azaldan digər dərman vasitələrinin klopidoqrelin antitrombosit fəaliyyətinə müdaxilə etməsi ilə bağlı sübut yoxdur. <i>Gücləndirilmiş antiretrovirus terapiya (ART):</i>
--	--	--

ингибирования агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Эти результаты показывают, что клопидогрел можно вводить с пантопразолом. Нет никаких доказательств того, что другие лекарственные препараты, которые уменьшают желудочную кислоту, такие как блокаторы H₂ (кроме циметидина, который является ингибитором CYP2C19) или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела. Усиленная антиретровирусная терапия (АРТ): У пациентов с ВИЧ, получавших усиленную антиретровирусную терапию (АРТ), высокий риск сосудистых событий. Значительно уменьшенное ингибирование агрегации тромбоцитов наблюдалось у пациентов с ВИЧ, получавших ритонавир или АРТ, стимулированные кобицистатом. Хотя клиническая значимость этих результатов неизвестна, были спонтанные сообщения о ВИЧ-инфицированных пациентах, получавших АРТ с применением ритонавира, у которых при лечении клопидогрелем возникали рецидивирующие окклюзии или тромботические явления после удаления окклюзии. Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов может быть уменьшено при одновременном применении клопидогрела и ритонавира. Поэтому одновременное использование клопидогрела с усиленной АРТ не рекомендуется. Другие лекарственные средства Был проведен ряд других клинических исследований с клопидогрелем и другими сопутствующими лекарственными средствами для изучения возможности фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Никаких клинически значимых фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось, когда клопидогрел вводили совместно с атенололом, нифедипином или атенололом и нифедипином. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогрела не оказывала значительного влияния при совместном применении фенобарбитала или эстрогена.	occlusion or thrombotic events after the removal of an occlusion. The average platelet aggregation inhibition can be reduced when clopidogrel and ritonavir are used simultaneously. Therefore, simultaneous use of clopidogrel with boosted ART should not be recommended. Other medicinal products A number of other clinical studies have been conducted with clopidogrel and other concomitant medicinal products to investigate the potential for pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. No clinically significant pharmacodynamic interactions were observed when clopidogrel was co-administered with atenolol, nifedipine, or both atenolol and nifedipine. Furthermore, the pharmacodynamic activity of clopidogrel was not significantly influenced by the co-administration of phenobarbital or oestrogen. The pharmacokinetics of digoxin or theophylline were not modified by the co-administration of clopidogrel. Antacids did not modify the extent of clopidogrel absorption. Data from the CAPRIE study indicate that phenytoin and tolbutamide which are metabolised by CYP2C9 can be safely co-administered with clopidogrel. CYP2C8 substrates: Clopidogrel has been shown to increase repaglinide exposure in volunteers. <i>In vitro</i> studies have shown that increased repaglinide exposure is due to inhibition of CYP2C8 by the glucuronidated metabolite of clopidogrel. Due to the risk of increased plasma concentrations, the simultaneous use of clopidogrel and drugs primarily metabolized by CYP2C8 (e.g. repaglinide, paclitaxel) should be used with caution. Apart from the specific medicinal products interaction information described above, interaction studies with clopidogrel and some medicinal products commonly administered in patients with atherothrombotic disease have not been performed. However, patients entered into clinical trials with clopidogrel received a	Gücləndirilmiş antiretrovirus terapiya (ART) ilə müalicə olunan QİÇS xəstələrində yüksək dərəcədə damar xəstəlikləri riski görülür. Ritonavir və ya kobisistatla gücləndirilmiş ART qəbul edən QİÇS xəstələrində trombositlərin aqreqasiyasının inhibə edilməsində əhəmiyyətli dərəcədə azalma müşahidə edilmişdir. Bu tapıntıların kliniki əhəmiyyəti bilinməsə də, ART-da ritonavir ilə QİÇS-ə yoluxmuş xəstələrin, klopidogrel müalicəsi zamanı tıxanmanın bərpasından sonra yenidən tıxanma və ya trombotik hadisələrlə qarşılaşdıqları barədə kortəbii məlumatlar var. Trombositlərin aqreqasiyasının ortalama inhibə edilməsi, klopidogrel və ritonavirin eyni vaxtda istifadəsi ilə azaldıla bilər. Buna görə artmış ART ilə eyni vaxtda klopidogrelin istifadəsi tövsiyə edilmir. Digər dərman preparatları Farmakodinamika və farmakokinetikanın qarşılıqlı təsir potensialını araşdırmaq üçün klopidogrel və digər dərmanlarla bir sıra başqa-başqa kliniki tədqiqatlar aparılmışdır. Klopidogrel atenolol, nifedipinlə və ya hər ikisi ilə eyni vaxtda tətbiq edildikdə kliniki cəhətdən əhəmiyyətli bir farmakodinamik qarşılıqlı təsir müşahidə edilmədi. Bundan əlavə, fenobarbital və ya estrogen birlikdə istifadə edildikdə klopidogrelin farmakodinamik fəallığına əhəmiyyətli bir təsir göstərməmişdir. Diqoksin və ya teofillinin farmakokinetikası, klopidogrel ilə eyni vaxtda tətbiqi ilə dəyişdirilməmişdir. Antasidlər klopidogrelin sorulma dərəcəsini dəyişdirmədi. CYP2C8 substratları Klopidogrelin könüllülərdə repaglinidlərə təsirini artırdığı göstərilmişdir. <i>In vitro</i> tədqiqatlar repaglinidin artan təsirinin, CYP2C8-in klopidogrelin qlükuronidləşdirilmiş metaboliti vasitəsilə inhibə edilməsi ilə əlaqəli olduğunu göstərmişdir. Plazma konsentrasiyalarının artması riskinə görə, klopidogrel və əsasən
---	--	--

Фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась при одновременном назначении клопидогрела. Антациды не изменяли степень абсорбции клопидогрела. Данные исследования CAPRIE показывают, что фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются CYP2C9, можно безопасно вводить вместе с клопидогрелем. <i>CYP2C8 подложки:</i> Было показано, что клопидогрел увеличивает воздействие репаглинидов у добровольцев. Исследования in vitro показали, что повышенное воздействие репаглинида связано с ингибированием CYP2C8 глюкуронидированным метаболитом клопидогрела. Из-за риска повышения концентрации в плазме следует с осторожностью использовать одновременное применение клопидогрела и лекарств, которые в основном метаболизируются CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел). Помимо информации о взаимодействии конкретных лекарственных средств, описанной выше, исследования взаимодействия с клопидогрелем и некоторыми лекарственными средствами, обычно применяемыми у пациентов с атеротромботической болезнью, не проводились. Однако пациенты, вступившие в клинические испытания с клопидогрелем, получали различные сопутствующие лекарственные средства, включая диуретики, β-блокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция, агенты, снижающие холестерин, коронарные вазодилаторы, антидиабетические агенты (включая инсулин), противосудорожные агенты и антагонисты GPIIb/IIIa без доказательств клинически значимых неблагоприятных взаимодействий. Значительно более низкое воздействие активного метаболита клопидогрела и снижение ингибирования тромбоцитов наблюдались у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ритонавир или усиленную кобицистатом анилретровирусную терапию (ART). Хотя клиническая значимость этих результатов неизвестна, были сообщения о ВИЧ-	variety of concomitant medicinal products including diuretics, β-blockers, ACEI, calcium antagonists, cholesterol lowering agents, coronary vasodilators, antidiabetic agents (including insulin), antiepileptic agents and GPIIb/IIIa antagonists without evidence of clinically significant adverse interactions. Significantly lower exposure to the active metabolite of clopidogrel and reduced platelet inhibition were observed in HIV-infected patients treated with ritonavir or cobicistat-boosted anilretroviral therapy (ART). Although the clinical relevance of these results is unknown, there have been spontaneous reports of HIV-infected. Patients treated with boosted ART and who under clopidogrel treatment suffered a recurrence of occlusion or thrombotic events after the removal of an occlusion. Exposure to clopidogrel and average platelet inhibition can be reduced by simultaneous administration of ritonavir. Therefore, concomitant use of clopidogrel with boosted ART should not be recommended. As with other oral P2Y₁₂ inhibitors, there is a possibility of delayed and reduced clopidogrel absorption when opioid agonists are used concomitantly, presumably due to slower gastric emptying. The clinical relevance is not known. Consider the use of parenteral antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome who require the simultaneous use of morphine or other.	CYP2C8 tərəfindən metabolizə olunan dərmanların (məsələn, repaglinid, paklitaksel) eyni vaxtda tətbiq edərkən ehtiyatlı olunmalıdır. Yuxarıda göstərilən spesifik dərman məhsullarının qarşılıqlı təsirinə dair məlumatlara əlavə olaraq, klopidogrel və aterosklerotik xəstəliyi olan pasiyentlərdə tez-tez istifadə olunan bəzi dərmanlarla qarşılıqlı tədqiqat aparılmamışdır. Bununla birlikdə, klopidogrel ilə klinik tədqiqatlara daxil olan pasiyentlər diuretiklər, β-blokatorlar, AÇF inhibitorları, kalsium antagonistləri, xolesterol azaldıcı maddələr, koronar vazodilatatorlar, antidiabetik maddələr (insulin daxil olmaqla), antiepileptik maddələr GPII/IIIa antaqonistləri də daxil olmaqla klinik cəhətdən mənfi qarşılıqlı təsirin sübutu olmadan müxtəlif dərman qəbul etmişlər. Ritonavir və ya kobikistatla gücləndirilmiş anilretrovirus terapiyası (ART) ilə müalicə olunan HIV-ə yoluxmuş pasiyentlərdə klopidogrelin fəal metabolitinə və trombositin inhibə edilməsinin azalmasına təsiri əhəmiyyətli dərəcədə aşağı səviyyədə müşahidə edilmişdir. Bu nəticələrin klinik əhəmiyyəti bilinməsə də, HIV-ə yoluxma barədə kortəbii məlumatlar var. Gücləndirilmiş ART ilə müalicə olunan və klopidogrel müalicəsi qəbul edən pasiyentlərdə tıxanma götürüldükdən sonra təkrar tıxanma və ya trombotik hadisələr baş verdi. Klopidogrel və orta trombosit inhibə edilməsinin təsiri ritonavirin eyni vaxtda tətbiqi ilə azaldıla bilər. Bu səbəbdən, artan ART ilə klopidogrelin eyni vaxtda istifadəsi tövsiyə edilməməlidir. Digər oral P2Y₁₂ inhibitorlarında olduğu kimi, ehtimal ki, mədənin daha yavaş boşalması səbəbindən, opioid agonistlərin eyni vaxtda, istifadəsi ilə, gecikmiş və azalmış klopidogrelin sorulma ehtimalı vardır. Klinik əhəmiyyəti məlum deyil. Morfin və ya başqasının eyni vaxtda istifadəsini tələb edən kəskin koronar sindromlu pasiyentlərdə parenteral antitrombositar
---	--	---

инфицированности. У пациентов, получавших усиленную АРТ и получавших лечение клопидогрелем, после удаления окклюзии отмечались рецидивы окклюзии или тромботические явления. Воздействие клопидогрела и среднее ингибирование тромбоцитов может быть уменьшено при одновременном введении ритонавира. Поэтому не следует рекомендовать одновременный прием клопидогрела с усиленной АРТ. Как и в случае других пероральных ингибиторов P2Y₁₂, существует возможность замедленного и пониженного всасывания клопидогрела при одновременном применении опиоидных агонистов, предположительно из-за более медленного опорожнения желудка. Клиническая значимость не известна. Рассмотрим применение парентеральной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, которым требуется одновременное применение морфина или др. Применение в период беременности и лактации <i>Беременность</i> Поскольку нет клинических данных о воздействии клопидогрела во время беременности, предпочтительно не использовать клопидогрел во время беременности в качестве меры предосторожности. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные воздействия в отношении беременности, эмбрионального/фозтального, родов или постнатального развития. <i>Грудное вскармливание</i> Неизвестно, из организма ли клопидогрель в грудном молоке. Исследования на животных показали экскрецию клопидогрела с грудным молоком. В качестве меры предосторожности кормление грудью не следует продолжать во время лечения клопидогрелем. <i>Фертильность</i> Влияние вазогрела на фертильность не было	Use during pregnancy and lactation <i>Pregnancy</i> As no clinical data on exposure to clopidogrel during pregnancy are available, it is preferable not to use clopidogrel during pregnancy as a precautionary measure. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. <i>Breastfeeding</i> It is unknown whether clopidogrel is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of clopidogrel in breast milk. As a precautionary measure, breast-feeding should not be continued during treatment with clopidogrel. <i>Fertility</i> Vasogrel was not shown to alter fertility in animal studies.	terapiyanın istifadəsini nəzərdən keçirin. Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi <i>Hamiləlik</i> Klopidogrelin hamilə qadınlar tərəfindən qəbulu barədə klinik məlumatlar olmadığına görə təhlükəsizlik tədbiri olaraq onun hamiləlik dövründə istifadəsi tövsiyə olunmur. Heyvanlar üzərində araşdırmalar hamiləlik, embrional/fetal inkişafı, doğuş və ya postnatal inkişafə əlaqəli birbaşa və ya dolayı zərərli təsirləri göstərmir. <i>Ana südü ilə qidalanma</i> Klopidogrelin ana südünə nüfuz etməsi barədə məlumat yoxdur. Heyvanlar üzərində araşdırmalar klopidogrelin ana südü ilə xaric edildiyini göstərdi. Təhlükəsizlik tədbiri olaraq klopidogrel ilə müalicə zamanı ana südü ilə qidalandırmanı dayandırmaq lazımdır. <i>Fertillik</i> Heyvanlar üzərində araşdırmalar zamanı Vazogrelin fertilliyə təsiri göstərilməmişdir.
--	---	--

показано во время исследований на животных. Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами Вазогрель не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять и пользоваться механизмами. Способ применения и доза <i>Позология</i> <i>Взрослые и пожилые</i> Вазогрель следует назначать в виде разовой суточной дозы 75 мг. У пациентов, страдающих острым коронарным синдромом: - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), лечение клопидогрелем следует начинать с единственной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать прием по 75 мг один раз в день (с ацетилсалициловой кислотой (АСК) 75 мг-325 мг ежедневно). Поскольку более высокие дозы АСК были связаны с более высоким риском кровотечения, рекомендуется, чтобы доза АСК не превышала 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения официально не установлена. Данные клинических испытаний подтверждают необходимость использования до 12 месяцев, а максимальный эффект наблюдался через 3 месяца. - повышение сегмента ST острый инфаркт миокарда: клопидогрель следует назначать в виде однократной суточной дозы 75 мг, начиная с нагрузочной дозы 300 мг в сочетании с АСК и с тромболитиками или без них. Для пациентов старше 75 лет клопидогрель следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированная терапия должна быть начата как можно раньше после начала симптомов и продолжаться в течение не менее четырех недель. Преимущества комбинации клопидогреля с АСК за	Effects on ability to drive vehicles and other potentially dangerous machinery Vasogrel has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Method of administration and dosage <i>Posology</i> <i>Adults and elderly</i> Vasogrel should be given as a single daily dose of 75 mg. In patients suffering from acute coronary syndrome: - non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), Vasogrel treatment should be initiated with a single 300 mg loading dose and then continued at 75 mg once a day (with acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg daily). Since higher doses of ASA were associated with higher bleeding risk it is recommended that the dose of ASA should not be higher than 100 mg. The optimal duration of treatment has not been formally established. Clinical trial data support use up to 12 months, and the maximum benefit was seen at 3 months. -ST segment elevation acute myocardial infarction: clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg initiated with a 300 mg loading dose in combination with ASA and with or without thrombolytics. For patients over 75 years of age clopidogrel should be initiated without a loading dose. Combined therapy should be started as early as possible after symptoms start and continued for at least four weeks. The benefit of the combination of clopidogrel with ASA beyond four weeks has not been studied in this setting. In patients with atrial fibrillation, clopidogrel should be given once daily at a dose of 75 mg. ASA (75-100 mg daily) should be started and continued in combination	Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri Vazoqrelin nəqliyyat vasitələrini idarəetmə və istifadə etmə qabiliyyətinə təsiri çox cüzdür və ya heç yoxdur. İstifadə qaydası və dozası <i>Posologiya</i> <i>Böyükklər və yaşlılar</i> Vazoqrel gündəlik 75 mq dozada təyin olunmalıdır. Kəskin koronar sindromundan əziyyət çəkən pasiyentlərdə: - ST seqmentinin qalxması ilə müşahidə olunmayan kəskin koronar sindrom (qeyri-stabil stenokardiya və ya Q dışıksız miokard infarktı), Vazoqrel ilə müalicəni 300 mq yükləmə dozasının birdəfəlik qəbulu ilə başlamaq, sonra isə gündə 1 dəfə 75 mq olmaqla davam etdirmək lazımdır (gündə 75-325 mq dozada asetilsalisil turşusu (AST) ilə birlikdə). Daha yüksək dozada AST qanaxma riski ilə əlaqəli olduğundan, AST dozasının 100 mq-dən yüksək olmaması tövsiyə olunur. Müalicənin optimal müddəti rəsmi olaraq təyin olunmamışdır. Klinik tədqiqatlar məlumatları 12 aya qədər istifadəni vacibliyini təsdiq edir və maksimal fayda 3 ayda müşahidə edildi. - ST seqmentinin qalxması ilə müşahidə olunan kəskin miokard infarktı: Vazoqreli başlanğıcda asetilsalisil turşusu və trombolitiklərlə birlikdə və ya trombolitiklər olmadan klopidogrelin 300 mq yükləmə dozasının birdəfəlik qəbulu ilə başlamaq, sonra isə gündə 1 dəfə 75 mq olmaqla qəbul etmək lazımdır. 75 yaşdan yuxarı pasiyentlər üçün Vazoqrel yükləmə dozası olmadan başlamalıdır. Kombinəolunmuş terapiya simptomların əmələ gəlməsindən sonra mümkün qədər tez başlanmalı və ən azı dörd həftə
---	---	--

четыре недели не изучались в этой ситуации. У пациентов с фибрилляцией предсердий клопидогрель следует назначать один раз в день в дозе 75 мг. АСК (75-100 мг в день) следует начинать и продолжать в сочетании с клопидогрелем. Взрослые пациенты с ТИА от умеренного до высокого риска или легким ИИ: Взрослым пациентам с ТИА от умеренного до высокого риска (оценка ABCD2 ≥ 4) или легким ИИ (оценка по шкале NIHSS ≤ 3) следует назначать нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг, затем клопидогрель 75 мг 1 раз в сутки и АСК (75 мг 100 мг 1 раз в сутки). Лечение клопидогрелем и АСК следует начинать в течение 24 часов после события и продолжать в течение 21 дня с последующей одной антитромбоцитарной терапией. Если пропущена доза: - в течение менее 12 часов после обычного запланированного времени: пациенты должны принимать дозу немедленно, а затем принимать следующую дозу в обычное запланированное время. - для более 12 часов: пациенты должны принимать следующую дозу в назначенное время и не должны удваивать дозу. <i>Педиатрическое население</i> Клопидогрель не следует использовать у детей из-за проблем эффективности. <i>Почечная недостаточность</i> Терапевтический опыт ограничен у пациентов с почечной недостаточностью. <i>Печеночная недостаточность</i> Терапевтический опыт ограничен у пациентов с умеренным заболеванием печени, которые могут иметь кровотечения диатезы. <i>Способ применения</i> Для орального применения. Это может быть дано с или без еды.	with clopidogrel. Adult patients with moderate to high-risk TIA or minor IS: Adult patients with moderate to high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 4) or minor IS (NIHSS ≤ 3) should be given a loading dose of clopidogrel 300 mg followed by clopidogrel 75 mg once daily and ASA (75 mg 100 mg once daily). Treatment with clopidogrel and ASA should be started within 24 hours of the event and be continued for 21 days followed by single antiplatelet therapy. If a dose is missed: - within less than 12 hours after regular scheduled time: patients should take the dose immediately and then take the next dose at the regular scheduled time. - for more than 12 hours: patients should take the next dose at the regular scheduled time and should not double the dose. <i>Paediatric population</i> Clopidogrel should not be used in children because of efficacy concerns. <i>Renal impairment</i> Therapeutic experience is limited in patients with renal impairment. <i>Hepatic impairment</i> Therapeutic experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses. <i>Method of administration</i> For oral use. It may be given with or without food.	müddətində davam etdirilməlidir. Bu situasiyada 4 ay ərzində klopidogrel ilə AST kombininin faydaları tədqiq edilməyib. Səyrici aritmiya olan pasiyentlər Vazoqreli gündə 1 dəfə 75 mq olmaqla qəbul etməlidirlər. Klopidogrel ilə birlikdə AST (gündə 75-100 mq) qəbuluna başlamaq və sonra davam etmək lazımdır. Orta dərəcədən yüksək riskə qədər TİH və ya yüngül İşemik İnsult İİ xəstələrində: Orta dərəcədən yüksək riskə qədər TİH (ABCD2¹ qiymətləndirməsi ≥ 4) və ya yüngül İİ (NIHSS² ≤ 3) yetkin xəstələrinə klopidogrel 300mq yüklənmə dozasında, daha sonra AST (75-100 mq dozada gündə bir dəfə) ilə birlikdə klopidogrel gündə 1 dəfə olmaqla 75 mq dozada təyin olunur. Klopidogrel və AST ilə müalicə hadisənin baş verməsindən sonra 24 saat ərzində başlanılmalı, 21 gün davam etdirilməli, ardınca yalnız antitrombotik müalicə aparılmalıdır. Əgər doza buraxılmış olarsa: - müntəzəm təyin olunmuş vaxtdan sonra 12 saatdan az müddətdə: pasiyentlər dərhal dozanı qəbul etməli və sonrakı dozanı nizamlı vaxtında qəbul etməlidirlər. - 12 saatdan çox müddətdə: pasiyentlər növbəti dozanı mütləq təyin olunmuş vaxtda qəbul etməli və dozanı ikiqat artırmamalıdırlar. <i>Pediatric populyasiya</i> Klopidogrel, effektivliyə görə uşaqlarda istifadə edilməməlidir . <i>Böyrək çatışmazlığı</i> Böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlərdə terapevtik təcrübə məhduddur . <i>Qaraciyər çatışmazlığı</i> Qanaxma diatezi mülayim qaraciyər xəstəliyi olan pasiyentlərdə terapevtik təcrübə məhduddur <i>İdarəetmə üsulu</i> Oral istifadə üçün. Yeməklə və ya olmadan verilə bilər.
---	--	--

Побочные действия <i>Краткое описание профиля безопасности</i> Клопидогрел был оценен на безопасность у более чем 44 000 пациентов, которые участвовали в клинических исследованиях, в том числе более 12 000 пациентов, получавших лечение в течение 1 года и более. Клинически значимые побочные действия, наблюдаемые в исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A обсуждаются ниже. В целом, клопидогрел 75 мг/день был сопоставим с АСК 325 мг/день в CAPRIE независимо от возраста, пола и расы. В дополнение к опыту клинических исследований, спонтанно сообщалось о побочных реакциях. Кровотечение является наиболее распространенной реакцией, о которой сообщалось как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом опыте, где оно в основном сообщалось в течение первого месяца лечения. При CAPRIE у пациентов, получавших клопидогрел или ASA, общая частота любого кровотечения составила 9,3%. Частота тяжелых случаев была одинаковой для клопидогрела и АСК. В CURE не было никакого избытка в основных кровотечениях с клопидогрелем плюс ASA в течение 7 дней после операции коронарного шунтирования у пациентов, которые прекратили терапию более чем за пять дней до операции. У пациентов, которые оставались на терапии в течение пяти дней после операции по шунтированию, частота случаев составила 9,6% для клопидогрела плюс ASA и 6,3% для плацебо плюс ASA. В CLARITY наблюдалось общее увеличение кровотечений в группе клопидогрела плюс ASA по сравнению с группой плацебо плюс ASA. Частота серьезных кровотечений была одинаковой между группами. Это было одинаковым для подгрупп пациентов, определяемых базовыми характеристиками и типом фибринолитической или гепариновой терапии. При COMMIT общий уровень нецеребральных	Side effects <i>Summary of the safety profile</i> Clopidogrel has been evaluated for safety in more than 44,000 patients who have participated in clinical studies, including over 12,000 patients treated for 1 year or more. The clinically relevant adverse reactions observed in the CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT and ACTIVE-A studies are discussed below. Overall, clopidogrel 75 mg/day was comparable to ASA 325 mg/day in CAPRIE regardless of age, gender and race. In addition to clinical studies experience, adverse reactions have been spontaneously reported. Bleeding is the most common reaction reported both in clinical studies as well as in post-marketing experience where it was mostly reported during the first month of treatment. In CAPRIE, in patients treated with either clopidogrel or ASA, the overall incidence of any bleeding was 9.3%. The incidence of severe cases was similar for clopidogrel and ASA. In CURE, there was no excess in major bleeds with clopidogrel plus ASA within 7 days after coronary bypass graft surgery in patients who stopped therapy more than five days prior to surgery. In patients who remained on therapy within five days of bypass graft surgery, the event rate was 9.6% for clopidogrel plus ASA, and 6.3% for placebo plus ASA. In CLARITY, there was an overall increase in bleeding in the clopidogrel plus ASA group vs. the placebo plus ASA group. The incidence of major bleeding was similar between groups. This was consistent across subgroups of patients defined by baseline characteristics, and type of fibrinolytic or heparin therapy. In COMMIT, the overall rate of noncerebral major bleeding or cerebral bleeding was low and similar in both groups. In the ACTIVE A study, the rate of major bleeding was higher in the clopidogrel + ASA group than in the placebo + ASA group (6.7% vs. 4.3%). Severe	Əlavə təsirləri <i>Təhlükəsizlik profilinin xülasəsi</i> Klopidogrel, klinik tədqiqatlarda iştirak etmiş 44000-dən çox pasiyentdə, o cümlədən 1 il və ya daha çox müddət ərzində müalicə olunmuş 12000-dən çox pasiyentdə təhlükəsizlik baxımından qiymətləndirilmişdir. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT və ACTIVE-A tədqiqatlarında müşahidə olunan klinik cəhətdən əlavə təsirlər aşağıda müzakirə olunur. Ümumiyyətlə, CAPRIE-də 75 mq/gün klopidogrel AST 325 mq/gün ilə, yaşından, cinsindən və irqindən asılı olmayaraq müqayisə olunub. Klinik tədqiqat təcrübəsinə əlavə olaraq, əlavə təsirlər spontan olaraq bildirilib. Qanama, həm klinik tədqiqatlarda, həmçinin müalicənin ilk ayında bildirildiyi post-marketing təcrübəsində ən çox yayılmış reaksiyadır. CAPRIE-də klopidogrel və ya AST ilə müalicə olunan pasiyentlərdə hər hansı bir qanaxmanın ümumi tezliyi 9,3% təşkil etmişdir. Ağır halların tezliyi klopidogrel və ASA üçün eyni idi. CURE-də əməliyyatdan beş gün əvvəl terapiyanı dayandıran pasiyentlərdə koronar şuntlama bağlantısı əməliyyatından sonra 7 gün ərzində klopidogrel AST ilə olan əsas qanaxmalarda çoxalma olmamışdır. Şuntlama əməliyyatı sonrası beş gün ərzində terapiyada qalan pasiyentlərdə hadisə tezliyi klopidogrel plus ASA üçün 9,6%, plasebo və ASA üçün 6,3% idi. CLARITY-də plasebo plus ASA qrupu ilə müqayisədə klopidogrel plus ASA qrupunda qanaxmada ümumi artım olduğu müşahidə olunub. Ciddi qanaxmalar tezliyi qruplar arasında eyni idi. Bu, baza xüsusiyyətləri və fibrinolitik və ya heparin terapiya növü ilə təyin olunan pasiyentlərin yarımqrupları arasında eyni idi. COMMIT-də serebral olmayan qanaxmaların və ya serebral olan qanaxmaların ümumi dərəcəsi hər iki qrupda da aşağı və eyni idi. ACTIVE A tədqiqatında klopidogrel + AST
--	---	--

кровотечений или церебральных кровотечений был низким и одинаковым в обеих группах. В исследовании ACTIVE A частота сильных кровотечений была выше в группе клопидогрела + ASA, чем в группе плацебо + ASA (6,7% против 4,3%). Тяжелое кровотечение было в основном экстракраниальным в обеих группах (клопидогрел + группа АСК: 5,3%; плацебо + группа АСК: 3,5%), в основном из желудочно-кишечного тракта (3,5% против 1,8%). Было значительно больше внутричерепных кровотечений в группе клопидогрела + ASA по сравнению с группой плацебо + ASA (1,4% и 0,8% соответственно). Не было статистически значимой разницы между группами по частоте смертельных кровотечений (клопидогрель + группа АСК: 1,1%; группа плацебо + АСК: 0,7%) и геморрагическим инсультам (0,8% и 0,6%). Табличный список побочных эффектов Неблагоприятные реакции, которые произошли во время клинических исследований или о которых спонтанно сообщили, представлены в таблице ниже. Их частота определяется с использованием следующих соглашений: часто ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$); редко ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным). В пределах каждого системного класса органов побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы Нечасто: тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия. Редко: нейтропения, включая тяжелую форму нейтропении. Очень редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелой степени тромбоцитопения, гра	bleeding was mainly extracranial in both groups (clopidogrel + ASA group: 5.3 %; placebo + ASA group: 3.5 %), mainly from the gastrointestinal tract (3.5 % vs. 1.8 %). There was significantly more intracranial bleeding in the clopidogrel + ASA group compared to the placebo + ASA group (1.4 % and 0.8 %, respectively). There was no statistically significant difference between the groups in the rate of fatal bleeding (clopidogrel + ASA group: 1.1%; placebo + ASA group: 0.7%) and haemorrhagic strokes (0.8% and 0.6%). Tabulated list of adverse reactions Adverse reactions that occurred either during clinical studies or that were spontaneously reported are presented in the table below. Their frequency is defined using the following conventions: common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Blood and the lymphatic system disorders Uncommon: thrombocytopenia, leucopenia, eosinophilia. Rare: neutropenia, including severe neutropenia Very rare: thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), aplastic anaemia, pancytopenia, agranulocytosis, severe thrombocytopenia, granulocytopenia, anaemia. Heart diseases Not known: Kounissyndrome (allergic vasospastic angina/allergic myocardial infarction) in connection with hypersensitivity to reaction through clopidogrel. Immune system disorders Not known: serum sickness, anaphylactoid reactions, cross-reactive drug hypersensitivity among thienopyridines (such as ticlopidine, prasugrel), insulin autoimmune syndrome that can lead to severe	qrupunda plasebo + ASA qrupuna nisbətən güclü qanaxma dərəcəsi daha yüksək idi (6,7% 4,3%-ya qarşı). Ağır qanaxma hər iki qrupda da əsasən ekstrakraniyal idi (klopidogrel + ASA qrupu: 5,3%; plasebo + ASA qrupu: 3,5%), əsasən mədə-bağırsaq traktından (3,5% və 1,8%). Klopidogrel + ASA qrupunda plasebo + ASA qrupu ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə çox intrakraniyal qanaxma olmuşdur (müvafiq olaraq 1,4% və 0,8%). Ölümçül qanaxma (klopidogrel + AST qrupu: 1,1%; plasebo + AST qrupu: 0,7%) və hemorragik insult (0,8% və 0,6%) nisbətərində qruplar arasında statistik olaraq əhəmiyyətli bir fərq yox idi. Əlavə təsirlərin cədvəl siyahısı Klinik tədqiqatlar zamanı baş vermiş və ya spontan olaraq bildirilən əlavə təsirlər aşağıdakı cədvəldə verilmişdir. Onların tezliyi aşağıdakı konvensiyalardan istifadə etməklə müəyyən edilir: tez-tez ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); bəzən ($\geq 1/1000$ ilə $< 1/100$ arasında); nadir ($\geq 1/10,000$ ilə $< 1/1000$); çox nadir ($< 1/10000$), məlum deyil (mövcud məlumatlardan qiymətləndirilə bilməz). Hər sistem orqan sinfi içərisində əlavə təsirlər ciddiliyin azalması sırası ilə təqdim olunur. Qan və limfatik sisteme Az rast gələn: trombositopeniya, leykopeniya, eozinofiliya. Nadir hallarda: neytropeniya, neytropeniyanın ağır forması daxil olmaqla. Çox nadir hallarda: trombotik trombositopenik purpura (TTP), aplastik anemiya, pansitopeniya, aqranulositoz, ağır dərəcəli trombositopeniya, qranulositopeniya, anemiya. Ürək-damar sistemi xəstəlikləri Bilinməyən: Kounis sindromu (allergik vasospastik stenokardiya/allergik miokard infarktı) klopidogrel vasitəsilə reaksiyaya qarşı həssaslıq ilə əlaqədardır. İmmun sistemə
--	--	--

нулоцитопения,анемия. <i>Заболевания сердечно-сосудистой системы</i> Неизвестно: синдром Коуниса (аллергическая вазоспастическая стенокардия/аллергический инфаркт миокарда) в связи с повышенной чувствительностью к реакции через клопидогрел. <i>Со стороны иммунной системы</i> Неизвестно: сывороточная болезнь, анафилактоидныереакции, перекрёстная гиперчувствительность к лекарственным средствам среди тиенопиридинов (таких как тиклопидин, прасугрел), аутоиммунный синдром инсулина, который может привести к тяжелой гипогликемии, особенно у пациентов с подтипом HLA-DRA4 (более распространено в японском населении) <i>Психические расстройства</i> Очень редко: галлюцинации, спутанность сознания. <i>Расстройства нервной системы</i> Нечасто: внутричерепное кровоотечение (в некоторых случаях сообщалось со смертельным исходом), головная боль, парестезия, головокружение. Очень редко: искажение вкусовых ощущений, агевзия. <i>Со стороны органа зрения</i> Нечасто: глазное кровоизлияние, (конъюнктивальный, окулярный, ретинальный) <i>Со стороны органа слуха и равновесия</i> Редко: головокружение. <i>Со стороны сосудов</i> Часто: гематома Очень редко: тяжелой формы кровоотечение, кровоотечение операционной раны, васкулит, гипотония. <i>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> Часто: эпистаксис. Очень редко: кровоизвлечение дыхательных путей (кровохарканье, лёгочное кровоотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит. <i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i> Часто: кровоотечение из желудочно-кишечного	hypoglycemia, especially in patients with HLA-DRA4 subtype (more common in the Japanese population). <i>Psychiatric disorders</i> Very rare: hallucinations, confusion. <i>Nervous system disorders</i> Uncommon: intracranial bleeding (some cases were reported with fatal outcome), headache, paraesthesia, dizziness. Very rare: taste disturbances, ageusia. <i>Eye disorders</i> Uncommon: eye bleeding (conjunctival, ocular, retinal). <i>Ear and labyrinth disorders</i> Rare: vertigo. <i>Vascular disorders</i> Common: haematoma. Very rare: serious haemorrhage, haemorrhage of operative wound, vasculitis, hypotension. <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i> Common: epistaxis. Very rare: respiratory tract bleeding (haemoptysis, pulmonary haemorrhage), bronchospasm, interstitial pneumonitis. <i>Gastrointestinal disorders</i> Common: gastrointestinalhaemorrhage, diarrhoea, abdominal pain, dyspepsia. Uncommon: gastric ulcer and duodenal ulcer, gastritis, vomiting, nausea, constipation, flatulence. Rare: retroperitonealhaemorrhage. Very rare: gastrointestinal and retroperitoneal haemorrhage with fatal outcome, pancreatitis, colitis (including ulcerative or lymphocytic colitis), stomatitis. <i>Hepato-biliary disorders</i> Very rare: acute liver failure, hepatitis, abnormal liver function test. <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i> Common: bruising. Uncommon:rash, pruritus, skin bleeding (purpura) Very rare: bullous dermatitis (toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson Syndrome, erythema multiforme, acute generalized exanthematous	Bilinməyən: serum xəstəliyi, anafilaktoid reaksiyalar, (tiklopidin, prasuqrel kimi), tienopiridinlər arasında çarpaz reaktiv dərman həssaslığı, xüsusilə HLA-DRA4 alt növü olan pasiyentlərdə (daha çox yaponiyalıları) ağır hipoqlikemiya səbəb ola bilən insulin autoimmun sindromu. <i>Psixi pozğunluqlar</i> Çox nadir hallarda: hallüsinasiyalar, huşun qarışması. <i>Sinir sistemi pozğunluqları</i> Az rast gələn: kəllədaxili qanaxma (bəzi halların ölümcül nəticələndiyi bildirildi), baş ağrısı, paresteziya, başgicəllənmə. Çox nadir hallarda: dad pozğunluqları, agevziya. <i>Görmə pozğunluqları</i> Az rast gələn: gözə qan sızma (konyuktival, okulyar, retinal). <i>Eşitmə orqanlarına və labirintə</i> Nadir hallarda: başgicəllənmə. <i>Damarlara</i> Çox rast gələn: hematoma. Çox nadir hallarda: ağır formada qanaxma, əməliyyat yarasının qanaxması, vaskuit, hipotoniya. <i>Tənəffüs sistemine, döş qəfəsinə və divararalığına</i> Çox rast gələn: epistaksis. Çox nadir hallarda: tənəffüs yollarının qanaxması (qanqusma, ağciyər qanaması), bronxospazm, interstitial pnevmonit. <i>Mədə-bağırsaq pozğunluqları</i> Çox rast gələn: mədə-bağırsaq qanaxması, ishal, qarında ağrılar, dispepsiya. Az rast gələn: mədə və onikibarmaq bağırsağın xora xəstəliyi, gastrit, qusma, ürəkbulanma, qəbizlik, meteorizm. Nadir hallarda: retroperitoneal qanaxma. Çox nadir hallarda: ölümcül nəticəsi olan mədə-bağırsaq və retroperitoneal qanaxma, pankreatit, kolit (ülseratif və ya lenfositik kolit daxil olmaqla),
--	--	--

тракта, диарея, боль в животе, диспепсия. Нечасто: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, констипация, метеоризм. Редко: забрюшинное кровотечение. Очень редко: гастроинтестинальное изабрюшинное кровотечение с летальным исходом, панкреатит, колит (включая изъязвленный или лимфоцитарный колит), стоматит. <i>Со стороны гепатобилиарной системы</i> Очень редко: острая печёночная недостаточность, гепатит, отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени. <i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i> Часто: ушиб. Нечасто: высыпание, зуд, кровоизлияние крови (пурпура). Очень редко: буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез [AGEP]), ангионевротический отёк, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (ЛКРСЭСП), эритематозное или эксфолиативное высыпание, крапивница, экзема, лишай Вильсона. <i>Со стороны скелетно-мышечной, соединительной ткани и костей</i> Редко: гинекомастия. Очень редко: мышечно-скелетное кровотечение (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i> Нечасто: гематурия. Очень редко: гломерулонефрит, повышенный креатинин в крови. <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> Часто: кровотечение в месте прокола. Очень редко: лихорадка. <i>Исследования</i>	pustulosis [AGEP]), angioedema, drug-induced hypersensitivity syndrome, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), rash erythematous or exfoliative, urticaria, eczema, lichen planus. <i>Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders</i> Rare: gynaecomastia. Very rare: musculo skeletal bleeding (haemarthrosis), arthritis, arthralgia, myalgia. <i>Renal and urinary disorders</i> Uncommon: haematuria. Very rare: glomerulonephritis, blood creatinine increased. <i>General disorders and administration site conditions</i> Common: bleeding at puncture site. Very rare: fever. <i>Investigations</i> Uncommon: bleeding time prolonged, neutrophil count decreased, platelet count decreased.	стоматит. <i>Hepatobiliar sistemə</i> Çox nadir: kəskin qaraciyər çatışmazlığı, hepatit, qaraciyərin funksional vəziyyətinin biokimyəvi göstəricilərinin normadan kənarlaşması. <i>Dəri və dərialtı toxuma xəstəlikləri</i> Çox rast gələn: zədələnmə Az rast gələn: səpgi, qaşınma, dəri qanaması (purpura). Çox nadir hallarda: bullyoz dermatit (toksik epidermal nekroliz, Stivens-Conson sindromu multiformalı eritema, kəskin yayılmış eksantematoz pustulyoz (AGEP)), angionevrotik ödem, dərmana həssaslıq sindromu, eozinofil və sistem simptomları ilə dərman reaksiyaları (ESSDR), eritematoz və ya eksfoliativ səpgi, övrə, ekzema, qırmızı yastı dəmrov. <i>Skelet-əzələ, birləşdirici toxumaya və sümüklərə</i> Nadir hallarda: ginekomastiya. Çox nadir hallarda: skelet-əzələ qanaması (hemartroz), artrit, artralgiya, mialgiya. <i>Böyrəklərə və sidik-ifrazat sisteminə</i> Az rast gələn: hematuriya. Çox nadir hallarda: qlomerulonefrit, qanda kreatinin səviyyəsinin yüksəlməsi. <i>Ümumi pozğunluqlar və yeridilmə yerində olan vəziyyətlər</i> Çox rast gələn: punksiya yerində qanama Çox nadir hallarda: bədən hərəkətinin yüksəlməsi. <i>Tədqiqatlar</i> Az rast gələn: qanaxma müddətinin uzadılması, neytrofillərin miqdarının azalması, trombositlərin miqdarının azalması
--	--	---

Нечасто:увеличенное время кровотечения, снижение количества нейтрофилов,снижение количества тромбоцитов. Передозировка Передозировка после введения Вазогрела может привести к увеличению времени кровотечения и последующим осложнениям. Если наблюдаются кровотечения, должна рассматриваться соответствующая терапия. Противоядия от фармакологической активности Вазогрела не было обнаружено. Если требуется оперативная коррекция длительного кровотечения, переливание тромбоцитов может обратить вспять действие Вазогрела. Форма выпуска По 10 таблеток вОПА/Алюминий/ПВХ/Алюминий блистере. 3 блистера вместе с инструкцией по применениюпомещаются в картонную пачку. Условия хранения Хранить при температуре не выше30°C, в оригинальной упаковке в целях защиты от влаги и в местах, недоступных для детей. Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности. Условия отпуска из аптек По рецепту врача. Производитель Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H Hafnerstrasse 211, 8054 Graz, Austria PharmaPath S.A., 28is Oktovriou 1, Agia Varvara, 123 51, Greece	Overdose Overdose following Vasogrel administration may lead to prolonged bleeding time and subsequent bleeding complications. Appropriate therapy should be considered if bleedings are observed. No antidote to the pharmacological activity of Vasogrel has been found. If prompt correction of prolonged bleeding time is required, platelet transfusion may reverse the effects of Vasogrel. Presentation 10 tablets in OPA/Aluminium/PVC/Aluminiumblister. 3 blisters with the instruction for use are placed in cardboard packing. Storage conditions Store at a temperature not above 30°C, in the original package in order to protect from moistureand keep out of the sight and reach of children. Shelf life 3 years. Do not use after the expiry date. Pharmacy purchasing terms On prescription. Manufacturer Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H Hafnerstrasse 211, 8054 Graz, Austria PharmaPath S.A., 28is Oktovriou 1, Agia Varvara, 123 51, Greece	Doza həddinin aşılması Vazoqrel qəbul etdikdən sonra doza həddinin aşılması qanaxma müddətinin uzanmasına və sonrakı qanaxmanın ağırlaşmasına səbəb ola bilər. Qanaxmalar müşahidə olunarsa, müvafiq terapiyaya baxılmalıdır. Vazoqrelin farmakoloji fəaliyyətinə qarşı antidot tapılmayıb. Əgər qanaxma müddətinin uzanmasının təcili korreksiyası lazımdırsa, trombosit köçürülməsi Vazoqrelin təsirini bərpa edə bilər. Buraxılış forması 10 tablet OPA/Alüminium/PVX/Alüminium blisterdə. 3 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır. Saxlanma şəraiti 30°C-dən yuxarı olmayan temperaturda, rütubətdən qorumaq məqsədi ilə orijinal qablaşdırmada və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır. Yararlılıq müddəti 3 il. Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz. Aptekdən buraxılma şərti Resept əsasında buraxılır. İstehsalçı Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H Hafnerstrasse 211, 8054 Graz, Austria PharmaPath S.A., 28is Oktovriou 1, Agia Varvara, 123 51, Greece
--	---	---

Держатель регистрационного удостоверения

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

8054 Graz, Austria

E-Mail: genericon@genericon.atЭксклюзивный дистрибьютор
в Азербайджане:**«TETRA DA» ЛТД.**AZ1102, улица 20 Января, 14; Баку,
Азербайджан

Тел.: (+994 12) 431-59-24, 431-05-41

Факс: (+994 12) 430-80-51

E-mail: info@tetrada-az.comwww.tetrada-az.com**Marketing Authorisation Holder**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

8054 Graz, Austria

E-Mail: genericon@genericon.at

Official distributor in Azerbaijan

«TETRA DA» LTD.AZ1102; 14, 20th January street,
Baku, Azerbaijan

Tel.: (+994 12) 431-59-24, 431-05-41

Fax: (+994 12) 430-80-51

E-mail: info@tetrada-az.comwww.tetrada-az.com**Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

8054 Graz, Austria

E-Mail: genericon@genericon.at

Azərbaycanda rəsmi distribyutor

«TETRA DA» MMC - dir.AZ1102, 20 Yanvar küçəsi, 14;
Bakı, Azərbaycan

Tel.: (+994 12) 431-59-24, 431-05-41

Faks: (+994 12) 430-80-51

E-mail: info@tetrada-az.comwww.tetrada-az.com