Дальнева



Код АТХ:

- C09BB04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Амлодипин
- Периндоприл

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.935 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
периндоприла эрбумин А субстанция-гранулы	21 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	4 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 80.075 мг, крахмал прежелатинизированный - 21 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 8.4 мг, натрия гидрокарбонат - 0.76 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.43 мг, магния стеарат - 1.4 мг.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (9) - пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
периндоприла эрбумин А субстанция-гранулы	21 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	4 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 181.91 мг, крахмал прежелатинизированный - 42 мг,

карбоксиметилкрахмал натрия - 16.8 мг, натрия гидрокарбонат - 0.76 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.86 мг, магния стеарат - 2.8 мг.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (9) - пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.935 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
периндоприла эрбумин А субстанция-гранулы	42 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	8 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 167.085 мг, крахмал прежелатинизированный - 42 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 16.8 мг, натрия гидрокарбонат - 1.52 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.86 мг, магния стеарат - 2.8 мг.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (9) - пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской и риской на одной стороне.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
периндоприла эрбумин А субстанция-гранулы	42 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	8 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 160.15 мг, крахмал прежелатинизированный - 42 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 16.8 мг, натрия гидрокарбонат - 1.52 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.86 мг, магния стеарат - 2.8 мг.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (9) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства
- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный антигипертензивный препарат.

Периндоприл

Периндоприл - ингибитор АПФ. АПФ или кининаза II является экзопептидазой, осуществляющей превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество - ангиотензин II, кроме того АПФ разрушает брадикинин, обладающий сосудорасширяющим действием, до неактивного гектапептида. Подавление активности АПФ приводит к снижению ангиотензина II, повышению активности ренина в плазме крови и ослаблению секреции альдостерона. Поскольку АПФ также разрушает брадикинин, подавление АПФ приводит и к повышению активности калликреин-кининовой системы.

Периндоприл действует посредством своего активного метаболита, периндоприлата. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ in vitro. Периндоприл оказывает терапевтический эффект при любой степени артериальной гипертензии, снижая систолическое и диастолическое АД в положении лежа и стоя.

Уменьшает ОПСС, в результате чего усиливается периферический кровоток без изменений ЧСС.

Почечный кровоток, как правило, усиливается, в то время как СКФ не меняется.

Гипотензивный эффект достигает своего максимума через 4-6 ч после однократного приема периндоприла внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Гипотензивное действие через 24 ч после однократного приема внутрь составляет около 87-100% от максимального гипотензивного эффекта.

Снижение АД развивается быстро. Терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией.

Прекращение терапии не приводит к развитию синдрома отмены.

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Амлодипин

Производное дигидропиридина - блокатор медленных кальциевых каналов, оказывает антиангинальное и гипотензивное действие. Блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку на миокард, снижает потребность миокарда в кислороде, расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванный курением). У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, увеличивает время до наступления приступа стенокардии и ишемической депрессии сегмента ST на ЭКГ, снижает частоту приступов стенокардии и потребление нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительный дозозависимый гипотензивный эффект. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении больного лежа и стоя). Ортостатическая гипотензия при назначении амлодипина встречается достаточно редко. Не вызывает снижения фракции выброса левого желудочка.

Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения ЧСС, тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает СКФ, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при лечении пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6-10 ч, длительность эффекта - 24 ч.

Фармакокинетика

Величина абсорбции амлодипина и периндоприла при применении препарата Дальнева существенно не отличается от таковой при применении монопрепаратов.

Периндоприл

Всасывание

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается и достигает C_{max} в плазме крови в течение 1 ч. Прием пищи уменьшает биодоступность периндоприла, поэтому препарат следует принимать 1 раз/сут, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от величины его дозы.

Распределение

Связывание периндоприлата с белками плазмы крови (в основном, с АПФ) составляет 20%, и зависит от его концентрации. V_d свободного периндоприлата составляет примерно 0.2 л/кг.

Метаболизм

Периндоприл не обладает фармакологической активностью, является пролекарством. Приблизительно 27% от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита - периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч после приема внутрь.

Выведение

$T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет, приблизительно, 1 ч.

Периндоприлат выводится почками, $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет примерно 17 ч, поэтому C_{ss} достигается в течение 4 дней после приема внутрь.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедлено у пациентов пожилого возраста и у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью, поэтому наблюдение за такими пациентами должно включать в себя регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Диализный клиренс периндоприлата равен 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс уменьшается в 2 раза, но количество образующегося периндоприлата не уменьшается, поэтому коррекции дозы не требуется.

Амлодипин

Всасывание

Амлодипин хорошо всасывается при приеме внутрь в терапевтических дозах. C_{max} в плазме крови достигается через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

V_d составляет примерно 21 л/кг. Исследования in vitro показали, что примерно 97.5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Конечный $T_{1/2}$ из плазмы крови - 35-50 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз/сут.

Примерно 60% принятой дозы выводится почками, 10% - в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Время достижения C_{max} в плазме крови одинаково у пациентов пожилого возраста и молодых. Имеется тенденция к снижению клиренса амлодипина у пациентов пожилого возраста, что сопровождается увеличением AUC. Рекомендуемый режим дозирования для пациентов пожилого возраста такой же, как для пациентов более молодого возраста, хотя увеличение дозы следует проводить с осторожностью.

$T_{1/2}$ амлодипина удлиняется у пациентов с нарушениями функции печени.

Показания к применению:

— артериальная гипертензия и/или ИБС: стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином.

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Стенокардия

Противопоказания:

Периндоприл

— ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);

— наследственный/идиопатический ангионевротический отек;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— повышенная чувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ.

Амлодипин

— выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);

— шок, включая кардиогенный шок;

— обструкция выходного тракта левого желудочка (например, выраженный стеноз аорты);

— нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;

— повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина.

— почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин);

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* печеночная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; аортальный и/или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной функционирующей почки; почечная недостаточность (КК <60 мл/мин); системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия); терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); сниженный ОЦК (прием диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, рвота, диарея); атеросклероз; цереброваскулярные заболевания; реноваскулярная гипертензия; сахарный диабет; применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и препаратов лития; гиперкалиемия; хирургическое вмешательство/общая анестезия; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран (риск развития анафилактоидных реакций); проведение афереза ЛПНП с помощью декстран сульфата; одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых); состояние после трансплантации почки (отсутствие клинических данных); пожилой возраст; применение у пациентов негроидной расы.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, по 1 таб. 1 раз/сут, предпочтительно утром перед приемом пищи.

Доза препарата Дальнева подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной стенокардией.

При необходимости, доза препарата Дальнева может быть изменена, на основании индивидуального подбора доз отдельных компонентов: (амлодипин 5 мг + периндоприл 4 мг) или (амлодипин 10 мг + периндоприл 4 мг) или (амлодипин 5 мг + периндоприл 8 мг) или (амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг).

Максимальная суточная доза: амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг.

Препарат Дальнева можно назначать **пациентам с КК более 60 мл/мин**. Препарат Дальнева противопоказан к применению у **пациентов с КК менее 60 мл/мин**. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Дальнева у **пациентов с печеночной недостаточностью**, т.к. отсутствуют рекомендации по дозам препарата у таких пациентов.

При применении препарата Дальнева у **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требуется.

Препарат Дальнева не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет,** т.к. отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Побочное действие:

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны системы кроветворения: очень редко - лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита.

Со стороны иммунной системы: нечасто - крапивница.

Метаболические нарушения: нечасто - увеличение массы тела, уменьшение массы тела; очень редко - гипергликемия, частота неизвестна - гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто - сонливость, головокружение, головная боль, парестезии, вертиго; нечасто - бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, тремор, гипестезии; очень редко - периферическая невропатия, спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: часто - нарушения зрения, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, выраженное снижение АД; нечасто - обморок; редко - боль за грудиной; очень редко - стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, аритмии (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия и мерцательная аритмия), инсульт, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка, кашель; нечасто - ринит, бронхоспазм; очень редко - эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор; нечасто - сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение вкусового восприятия, изменение ритма дефекации; очень редко - панкреатит, гиперплазия десен, гастрит, гепатит, холестатическая желтуха, цитолитический или холестатический гепатит.

Со стороны кожных покровов: часто - кожный зуд, кожная сыпь; нечасто - ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, алопеция, геморрагическая сыпь, фотосенсибилизация, повышенная потливость; очень редко - отек Квинке, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - спазмы мышц; нечасто - артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, почечная недостаточность; очень редко - острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - импотенция, гинекомастия.

Прочие: часто - периферические отеки, астения, повышенная утомляемость; нечасто - боль в грудной клетке, недомогание.

Лабораторные показатели: редко - повышение концентрации билирубина; очень редко - повышение активности АСТ, АЛТ (наиболее часто - в сочетании с холестазом); частота неизвестна - повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Дополнительные данные по амлодипину: зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома при применении блокаторов медленных кальциевых каналов.

Передозировка:

Информация о передозировке препаратом Дальнева отсутствует.

Периндоприл

Данные о передозировке периндоприлом ограничены.

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция легких, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением ОЦК. При выраженном снижении АД следует перевести пациента в горизонтальное положение с низким изголовьем, при необходимости провести мероприятия по восстановлению ОЦК (например, в/в инфузия 0.9% раствором натрия хлорида). Также возможно в/в введение катехоламинов. С помощью гемодиализа можно удалить периндоприл из системного кровотока. При брадикардии, резистентной к терапии, может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходим динамический контроль общего состояния, концентрации креатинина и электролитов в плазме крови.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипином ограничена.

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой системы, возвышенное положение нижних конечностей, контроль ОЦК и диуреза, симптоматическая и поддерживающая терапия. Для восстановления тонуса сосудов - применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов - в/в введение раствора кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата Дальнева противопоказано при беременности.

Препарат Дальнева не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне применения препарата необходимо прекратить его прием как можно быстрее и назначить другую разрешенную к применению при беременности гипотензивную терапию. Соответствующих контролируемых исследований применения ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата на плод в I триместре беременности свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ не приводит к порокам развития плода, однако увеличение риска нельзя исключить. Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижению функции почек, олигогидрамниону, замедлению оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II или III триместрах беременности, рекомендуется провести УЗИ для оценки состояния костей черепа и функции почек плода.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ при беременности, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Не рекомендуется применять препарат Дальнева в период лактации, т.к. отсутствует соответствующий клинический опыт применения амлодипина и периндоприла как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. При необходимости применения препарата Дальнева в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Периндоприл

Нерекомендованные комбинации

Калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли: несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, у некоторых пациентов при применении периндоприла может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли могут привести к существенному повышению содержания калия в плазме крови, поэтому их применение одновременно с ингибиторами АПФ не рекомендовано. Если одновременная терапия необходима (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременная терапия периндоприлом и препаратами лития не рекомендуется. При необходимости комбинированной терапии проводить ее следует под регулярным контролем концентрации лития в плазме крови.

Эстрамустин: одновременное применение сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Комбинации, требующие особой осторожности

НПВС, в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (более 3 г/сут) и неселективные НПВС: применение НПВС может привести к снижению диуретического, натрийуретического и гипотензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при применении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам в этом случае необходимо компенсировать потерю жидкости тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Гипогликемические препараты (для приема внутрь и/или инсулин): применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина или производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие эпизодов гипогликемии отмечалось очень редко (возможно имеет место увеличение толерантности к глюкозе, приводящее к уменьшению потребности в инсулине).

Комбинации, требующие внимания

Диуретики (тиазидные и "петлевые"): у пациентов, принимающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, в начале применения ингибиторов АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития артериальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, повышением потребления жидкости и/или поваренной соли перед началом терапии, начиная терапию с низких доз периндоприла с дальнейшим постепенным их увеличением.

Симпатомиметики: симпатомиметики могут ослаблять гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: у пациентов, получающих одновременную инъекционную терапию препаратами золота (натрия ауротиомалат) и ингибиторами АПФ, включая периндоприл, редко отмечаются нитратоподобные реакции (приливы крови к коже лица, тошнота, рвота, снижение АД).

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, ГКС (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Амлодипин

Нерекомендованные комбинации

Дантролен (в/в введение): в экспериментах на животных после введения верапамила и дантролена (в/в) наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированные с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения блокаторов медленных кальциевых каналов, в т.ч. и амлодипина, и дантролена.

Комбинации, требующие особой осторожности

Индукторы CYP3A4 (рифампицин, препараты зверобоя продырявленного, противосудорожные средства, такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон): возможно снижение плазменной концентрации амлодипина вследствие усиления его метаболизма в печени. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амлодипина и индукторов микросомального окисления и при необходимости корректировать дозу амлодипина.

Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеаз, противогрибковые препараты из группы азолов (итраконазол и кетоконазол), антибиотики из группы макролидов, такие как эритромицин и кларитромицин, а также верапамил и дилтиазем): возможно увеличение плазменной концентрации амлодипина и усиление риска развития побочных эффектов, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении и, при необходимости, корректировать дозу амлодипина.

Комбинации, требующие внимания

Одновременное применение бета-адреноблокаторов (бисопролол, метопролол) и альфа- и бета-адреноблокатора карведилола, применяемых при хронической сердечной недостаточности: повышает риск развития артериальной гипотензии и ухудшение течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с неконтролируемой или латентно протекающей хронической сердечной недостаточностью (усиление инотропного эффекта). Кроме этого, бета-адреноблокаторы могут уменьшить чрезмерную рефлекторную сердечную симпатическую активацию на фоне сопутствующей хронической сердечной недостаточности.

Другие комбинации

В монотерапии амлодипин безопасно применять одновременно с *тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами пролонгированного действия, нитроглицерином (для подъязычного применения), дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидами (алюминия гидроксид коллоидный, магния гидроксид), симетиконом, циметидином, НПВС, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь*.

Отсутствует взаимодействие следующих лекарственных средств с амлодипином:

— при одновременном применении амлодипина и *циметидина* фармакокинетические параметры амлодипина не менялись;

— при одновременном применении амлодипина и *силденафила* не отмечено усиления гипотензивного эффекта каждого из препаратов;

— прием 240 мл грейпфрутового сока вместе с однократной дозой амлодипина (10 мг внутрь) не оказывал значимого влияния на фармакокинетику амлодипина.

Амлодипин не влияет на фармакокинетику следующих лекарственных препаратов:

— *аторвастатин:* повторный прием амлодипина в дозе 10 мг в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг не приводит к существенному изменению фармакокинетических параметров аторвастатина в равновесном состоянии;

— *дигоксин:* одновременное применение амлодипина и дигоксина не сопровождается изменением концентрации дигоксина в сыворотке крови и почечного клиренса дигоксина у здоровых добровольцев;

— *варфарин:* у здоровых добровольцев мужского пола, принимавших варфарин, добавление амлодипина не оказывает существенного влияния на изменение показателя протромбинового времени, обусловленного варфарином;

— *циклоспорин:* амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры циклоспорина.

Дальнева

Комбинации, требующие особого внимания

Баклофен: возможно потенцирование гипотензивного действия. Необходим контроль АД и функции почек, а также коррекция дозы амлодипина.

Комбинации, требующие внимания

Антигипертензивные препараты (например, бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры: возможно усиление гипотензивного эффекта периндоприла и амлодипина.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с *нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами*, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид: снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление гипотензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

Амифостин: может потенцировать гипотензивный эффект амлодипина.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии: усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии.

Особые указания и меры предосторожности:

Особые указания, относящиеся к амлодипину и к периндоприлу, применимы и к препарату Дальнева.

Периндоприл

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек (отек Квинке)

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, губ, языка, голосовых складок, и/или гортани. При появлении этих симптомов применение препарата Дальнева следует немедленно прекратить; пациент должен находиться под наблюдением до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью.

Если ангионевротический отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно или для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком языка или гортани, может привести к обструкции дыхательных путей и летальному исходу. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести п/к эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0.3 или 0.5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с применением ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития на фоне применения препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С-1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения применения ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Анафилактоидные реакции при проведении процедур десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (Hymenoptera). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, развития анафилактоидных реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала проведения процедуры десенсибилизации.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП с помощью декстран сульфата

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП с использованием высокопроточных мембран.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69) были отмечены анафилактодные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа и применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможны случаи нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко и проходит самостоятельно после отмены ингибиторов АПФ.

Периндоприл необходимо с большой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями соединительной ткани и одновременно получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, особенно при существующих нарушениях функции почек. У некоторых пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. В случае назначения периндоприла рекомендуется контроль количества лейкоцитов в плазме крови. Пациента следует предупредить о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, повышение температуры тела) необходимо обратиться к врачу.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в т.ч. у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса)

При циррозе печени, сопровождающимся отеками и асцитом, артериальной гипотензией, хронической сердечной недостаточностью может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови (на фоне диеты с ограничением поваренной соли длительного приема диуретиков).

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду РААС, в связи с этим возможно резкое снижение АД и/или повышение концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующее о развитии острой почечной недостаточности, что чаще наблюдается при приеме первой дозы или в течение первых 2 недель терапии препаратом Дальнева.

Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко возникает у пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой диеты с ограничением поваренной соли, гемодиализе, при диарее или рвоте, или у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензией с высокой активностью ренина. У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии следует тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Дальнева.

Те же меры предосторожности относятся к пациентам со стенокардией или цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует перевести в горизонтальное положение в низким изголовьем. При необходимости - восполнить ОЦК в/в введением 0.9% раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения препарата Дальнева. После восстановления ОЦК и АД лечение препаратом Дальнева может быть продолжено.

Аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ следует с осторожностью применять у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также у пациентов с митральным стенозом.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Одновременное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей поваренной соли не рекомендуется.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой непродуктивный кашель, который исчезает после отмены препаратов этой группы. При появлении сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с применением ингибитора АПФ.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови являются необходимым условием

в лечении таких пациентов. У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, принимавших ингибиторы АПФ, отмечалось повышение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови, обратимое после отмены терапии. Эти изменения более вероятны у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с реноваскулярной гипертензией существует повышенный риск тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без очевидных признаков существующих заболеваний почек, которые принимали периндоприл одновременно с диуретиком, отмечалось небольшое и временное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Эти изменения чаще развиваются у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

Редко применение ингибиторов АПФ сопровождается синдромом, развитие которого начинается с холестатической желтухи и который затем прогрессирует до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Если во время применения ингибитора АПФ появляется желтуха или повышается активность печеночных трансаминаз, ингибитор АПФ следует немедленно отменить, а пациент должен оставаться под соответствующим медицинским наблюдением.

Этнические особенности

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне применения ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, возможно, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у больных с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина плазмы крови.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству и/или общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, если применяются средства для общей анестезии с гипотензивным действием. Это связано с блокированием образования ангиотензина II на фоне компенсаторного повышения активности ренина. Если развитие артериальной гипотензии связано с описанным механизмом, следует увеличить ОЦК. Рекомендуется прекратить применение препарата за 24 ч до хирургического вмешательства.

Гиперкалиемия

На фоне терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл, у некоторых пациентов может повышаться содержание калия в плазме крови. Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, интеркурентные состояния, в частности, дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), лекарственные препараты или добавки содержанием калия, калийсодержащие заменители пищевой соли или одновременное применение других препаратов, повышающих содержание калия в плазме крови (например, гепарин). Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда угрожающие жизни аритмии. При необходимости одновременного применения периндоприла и одного из указанных выше средств, следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь и/или инсулин, в первые несколько месяцев терапии ингибиторами АПФ необходим усиленный контроль концентрации глюкозы в крови.

Амлодипин

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ амлодипина удлиняется. При назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать активность печеночных ферментов.

Пациенты с сердечной недостаточностью

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (III и IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение следует проводить с осторожностью, в связи с возможностью развития отека легких.

Использование в педиатрии

Препарат Дальнева противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности препарата у этой возрастной группы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с возможностью возникновения головокружения и других побочных эффектов на фоне применения препарата Дальнева необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных

реакций.

При нарушениях функции почек

Препарат Дальнева можно назначать **пациентам с КК более 60 мл/мин**. Препарат Дальнева противопоказан к применению у **пациентов с КК менее 60 мл/мин**. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности.

При нарушениях функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Дальнева у **пациентов с печеночной недостаточностью**, т.к. отсутствуют рекомендации по дозам препарата у таких пациентов.

Применение в пожилом возрасте

При применении препарата Дальнева у **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Препарат Дальнева не следует назначать **детям и подросткам младше 18 лет,** т.к. отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С, в оригинальной упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Dalneva