Дилапрел



Код АТХ:

- C09AA05

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Рамиприл

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, с корпусом белого цвета и крышечкой желтого цвета; содержимое капсул - порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

	1 капс.
рамиприл	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза - 143 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 3 мг, кальция стеарат - 1.5 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: желатин, титана диоксид, краситель железа оксид желтый.

14 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, желтого цвета; содержимое капсул - порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

	1 капс.
рамиприл	5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза - 140.5 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 3 мг, кальция стеарат - 1.5 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: желатин, титана диоксид, краситель железа оксид желтый.

14 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, белого цвета; содержимое капсул - порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

	1 капс.
рамиприл	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 135.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 3 мг, кальция стеарат - 1.5 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: титана диоксид - 2%, желатин - до 100%.

14 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антигипертензивный препарат, ингибитор АПФ.

Образующийся под влиянием ферментов печени активный метаболит рамиприла - рамиприлат - является длительно действующим ингибитором АПФ, представляющим собой пептидилдипептидазу. АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II и распад брадикинина. Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД. Повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопротекторное и эндотелиопротекторное действие рамиприла за счет активации простагландиновой системы и, соответственно, увеличения синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению сывороточных концентраций ионов калия.

При снижении концентрации ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных реакций (в частности, сухого кашля) также связано с повышением активности брадикинина.

У *пациентов с артериальной гипертензией* прием рамиприла приводит к снижению АД в положении лежа и стоя без компенсаторного увеличения ЧСС. Рамиприл значительно снижает ОПСС, практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1-2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3-9 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3-4 неделе регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома отмены).

У пациентов с артериальной гипертензией рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

У *пациентов с хронической сердечной недостаточностью* рамиприл снижает ОПСС (уменьшение постнагрузки на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка, что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла уменьшает скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа и трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической и недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

У *пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний* вследствие либо сосудистых поражений (диагностированная ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе), либо сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентрации общего Хс, снижение концентрации Хс-ЛПВП, курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации, и замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

У *пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2-9 сутки),* при приеме рамиприла начиная с 3 по 10 сутки острого инфаркта миокарда снижается риск показателя смертности (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности до тяжелой (III-IV функциональный класс по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 27%), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26%).

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом (как с артериальной гипертензией, так и с нормальными показателями АД), рамиприл значительно снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ (50-60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. После приема рамиприла внутрь C_{max} рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 ч и 2-4 ч соответственно.

Биодоступность для рамиприла после приема внутрь 2.5-5 мг - 15-28%; для рамиприлата - 45%.

Распределение

Связывание с белками плазмы для рамиприла - 73%, рамиприлата - 56%. V_d рамиприла - 90 л, рамиприлата - 500 л.

После ежедневного приема в дозе 5 мг/сут стабильная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается к 4 дню.

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

В печени метаболизируется с образованием активного метаболита рамиприлата (в 6 раз активнее ингибирует АПФ, чем рамиприл) и неактивных метаболитов - дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты, а также глюкуронидов рамиприла и рамиприлата. Все образуемые метаболиты, за исключением рамиприлата, фармакологической активности не имеют.

Выведение

$T_{1/2}$рамиприла – 5.1 ч. В фазе распределения и элиминации снижение концентрации рамиприлата в сыворотке крови происходит с $T_{1/2}$ - 3 ч, затем следует переходная фаза с $T_{1/2}$ - 15 ч и длительная конечная фаза с очень низкими концентрациями рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ - 4-5 дней. $T_{1/2}$ увеличивается при ХПН.

Выводится почками - 60%, через кишечник - 40% (преимущественно в виде метаболитов).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению КК.

При нарушении функции печени замедляется превращение в рамиприлат.

При сердечной недостаточности концентрация рамиприлата повышается в 1.5-1.8 раза.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65-76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

Показания к применению:

— эссенциальная гипертензия;

— хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности в комбинации с диуретиками);

— диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические и клинически выраженные стадии, в т.ч. с выраженной протеинурией в особенности, при сочетании с артериальной гипертензией;

— снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:

1) у пациентов с подтвержденной ИБС, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аорто-коронарное шунтирование,

2) у пациентов с инсультом в анамнезе,

3) у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий,

4) у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций общего Хс, снижение плазменных концентраций Хс-ЛПВП, курение);

— сердечная недостаточность, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2 по 9 сутки) после острого

инфаркта миокарда.

Относится к болезням:

- Ангина
- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Инсульт
- Миокардит
- Нефрит
- Окклюзия
- Сахарный диабет
- Сердечная недостаточность

Противопоказания:

— ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе (риск быстрого развития ангионевротического отека);

— гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);

— артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;

— гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана;

— гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

— первичный гиперальдостеронизм;

— выраженная почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин при поверхности тела 1.73 $м^2$);

— гемодиализ;

— нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВС, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами;

— хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен);

— аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);

— гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы;

— беременность;

— период лактации;

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

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ или к любому из компонентов препарата.

Дополнительные противопоказания при применении препарата Дилапрел в острой стадии инфаркта миокарда:

— тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA);

— нестабильная стенокардия;

— опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;

— легочное сердце.

С *осторожностью:*

— состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий);

— состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск

резкого снижения АД с ухудшением функции почек (выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с гипотензивным действием; гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии при наличии обеих почек; предшествующий прием диуретиков; нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения);

— нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС);

— сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии);

— нарушения функции почек (КК > 20 мл/мин при поверхности тела 1.73 $м^2$) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении;

— состояние после трансплантации почек;

— системные заболевания соединительной ткани, в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия миелотоксичными препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза);

— пожилой возраст (риск усиления гипотензивного действия);

— гиперкалиемия.

Способ применения и дозы:

Капсулы необходимо проглатывать целиком и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от приема пищи (т.е. капсулы можно принимать как до, так и во время или после еды).

Дозу подбирают в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата.

Артериальная гипертензия

Начальная доза – 2.5 мг 1 раз/сут утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3 недель и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг/сут. При недостаточной эффективности препарата в дозе 5 мг через 2-3 недели она может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы 10 мг/сут. В качестве альтернативы к увеличению дозы до 10 мг/сут при недостаточном антигипертензивном эффекте суточной дозы 5 мг, возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности диуретиков или блокаторов медленных кальциевых каналов.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза – 1.25 мг/сут*. В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию дозу можно увеличивать. Рекомендуется удваивать ее с интервалами в 1-2 недели. Дозы от 2.5 мг и более принимать 1 раз/сут или разделять на 2 приема. Максимальная суточная доза - 10 мг.

При сердечной недостаточности, развившейся в течение первых нескольких дней (со 2 по 9 сут) после острого инфаркта миокарда

Начальная доза - 5 мг, разделенная на 2 приема по 2.5 мг утром и вечером. Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то рекомендуется в течение двух дней принимать по 1.25 мг 2 раза/сут*. Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении удваивалась с интервалом 1-3 дня. Позднее, общую суточную дозу, которую вначале делили на 2 приема, можно назначать однократно. Максимальная рекомендуемая доза составляет 10 мг/сут.

В настоящее время опыт лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным.

Если у таких пациентов принято решение о проведении лечения препаратом Дилапрел, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей эффективной дозы – 1.25 мг 1 раз/сут*. Особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

При диабетической или недиабетической нефропатии

Начальная доза – 1.25 мг 1 раз/сут*. Дозу можно увеличивать до 5 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг.

Особые группы пациентов

У **пациентов с нарушением функции почек** при **КК от 50 до 20 мл/мин** на 1.73 м^2 поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1.25 мг*. Максимально допустимая суточная доза - 5 мг.

У **пациентов с неполностью скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациентов с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациентов, для которых чрезмерное снижение АД представляет определенный риск (например, при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий)** начальную дозу снижают до 1.25 мг/сут*.

У **пациентов, получающих предшествующую терапию диуретиками,** необходимо при возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Дилапрел или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких больных следует начинать с самой низкой дозы, равной 1.25 мг рамиприла* 1 раз/сут утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и/или "петлевых" диуретиков пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

У **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** начальную дозу следует уменьшить до 1.25 мг/сут*.

У **пациентов с нарушениями функции печени** реакция АД на прием препарата Дилапрел может как усиливаться (за счет замедления выведения рамиприлата), так и уменьшаться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприлат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза – 2.5 мг.

* в этом случае возможно применение препарата рамиприл в другой лекарственной форме - таблетки по 2.5 мг с риской.

Побочное действие:

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥10%); часто (≥1%-<10%); нечасто (≥0.1%-<1%); редко (≥0.01%-<0.1%); очень редко (<0.01%, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, синкопальные состояния, боли в груди; нечасто - ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмии (появление или усиление), ощущение сердцебиения, периферические отеки, приливы крови к коже лица; редко - развитие или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит; частота неизвестна - синдром Рейно.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение количества выделенной мочи, усиление существующей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

Со стороны половой системы: нечасто - преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо; частота неизвестна - гинекомастия.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, ощущение "легкости" в голове, чувство усталости; нечасто - головокружение, подавленное настроение, тревожность, повышенная возбудимость, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость; редко - тремор, астения, нарушение равновесия, спутанность сознания; частота неизвестна - ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций, парестезии (ощущение жжения), нарушение внимания, депрессия.

Со стороны органов чувств: нечасто - зрительные нарушения, включая расплывчатость зрения, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности); редко - конъюнктивит, нарушения слуха, шум в ушах; частота неизвестна - паросмия (нарушение восприятия запахов).

Со стороны костно-мышечной системы: часто - мышечные судороги, миалгия; нечасто - артралгия.

Со стороны пищеварительной системы: часто - воспалительные реакции в желудке и кишечнике, нарушение пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто - панкреатит, в т.ч. и с летальным исходом, повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интенстинальный ангионевротический отек, боли в животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови, анорексия, снижение аппетита; редко - глоссит, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; частота неизвестна - афтозный стоматит, острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко).

Со стороны дыхательной системы: часто - сухой кашель (усиливающийся по ночам в положении лежа), синусит, бронхит, одышка; нечасто - бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Дерматологические реакции: часто - кожная сыпь, в частности макуло-папулезная; нечасто - кожный зуд, гипергидроз (повышенная потливость); редко - эксфолиативный дерматит, онихолизис; очень редко - реакции

фотосенсибилизации; частота неизвестна - пемфигус, усугубление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция.

Аллергические реакции: нечасто - ангионевротический отек, в т.ч. и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу); редко - крапивница; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение концентрации антинуклеарных антител.

Со стороны системы кроветворения: нечасто - эозинофилия; редко - лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение концентрации гемоглобина, тромбоцитопения; частота неизвестна - угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны лабораторных показателей: часто - повышение содержания калия в крови; частота неизвестна - снижение содержания натрия в крови. Сообщалось о случаях развития гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, которые принимали инсулин и пероральные гипогликемические лекарственные средства.

Прочие: нечасто - гипертермия.

Передозировка:

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия, нарушение водно-электролитного равновесия, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: в легких случаях - промывание желудка, прием адсорбентов и натрия сульфата (желательно в течение 30 мин после приема). При выраженном снижении АД - восполнение ОЦК, восстановление показателей водно-электролитного баланса крови, в/в введение катехоламинов, ангиотензина II; при брадикардии - установка искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо контролировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов. Гемодиализ неэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Дилапрел противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Перед началом лечения следует убедиться в отсутствии беременности. Если пациентка забеременела в период лечения, необходимо как можно раньше заменить терапию препаратом Дилапрел на другую терапию. В противном случае существует риск нарушения развития почек плода, снижения АД плода и новорожденного, нарушения функции почек, гиперкалиемии, гипоплазии костей черепа, олигогидрамниона, контрактуры конечностей, деформации черепа, гипоплазии легких, особенно в I триместре беременности.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств. У новорожденных имеется риск олигурии и неврологических расстройств, возможно, из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ (получаемых беременными и после родов).

Если лечение препаратом Дилапрел необходимо в период лактации, то грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Противопоказанные комбинации

Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитрильных мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации, использование декстрана сульфата при аферезе ЛПНП увеличивает риск развития тяжелых анафилактических реакций.

Нерекомендуемые комбинации

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном) возможно более выраженное повышение содержания калия в сыворотке крови (при одновременном применении требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С антигипертензивными средствами (особенно диуретиками) и другими препаратами, снижающими АД (нитратами,

трициклическими антидепрессантами) отмечается потенцирование гипотензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

С инъекционными препаратами золота редко возможны гиперемия лица, тошнота, рвота, гипотензия.

Со снотворными, наркотическими анальгетиками, средствами для общей анестезии и обезболивающими средствами возможно усиление гипотензивного действия.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином) отмечается уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

С аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, системными ГКС и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели, увеличивается совместное применение увеличивает риск развития лейкопении.

С солями лития отмечается повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития.

С гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины, бигуанидами), инсулином в связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием рамиприла возможно усиление гипогликемического эффекта этих препаратов вплоть до развития гипогликемии.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С НПВС (индометацин, ацетилсалициловая кислота) возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышения содержания калия в сыворотке крови.

С гепарином возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

С натрия хлоридом возможно ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.

С этанолом отмечается усиление симптомов вазодилатации; рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

С эстрогенами отмечается ослабление гипотензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых: ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например, пчел, ос) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение препаратом Дилапрел обычно является длительным, его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом. Во время лечения требуется регулярный врачебный контроль, в частности, для пациентов с нарушением функций печени и почек.

Перед началом лечения препаратом Дилапрел необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2-3 дня до начала приема препарата Дилапрел (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможностью развития у них декомпенсации в связи с увеличением ОЦК).

После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно "петлевых") необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если препарат Дилапрел применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, т.к. у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД.

При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в особенности в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом Дилапрел следует начинать только в условиях стационара.

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко - развитием острой почечной недостаточности.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, т.к. они могут быть особенно

чувствительны к ингибиторам АПФ, в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек.

У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например, у пациентов с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий) лечение следует начинать под строгим медицинским наблюдением.

Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии, вследствие уменьшения ОЦК и снижения концентрации натрия в крови.

Во время лечения препаратом Дилапрел не рекомендуется употреблять алкоголь.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного развития выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отечности в области лица (губы, веки) или языка, либо нарушения глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата.

Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки, или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания) может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: п/к введение 0.3-0.5 мг или в/в капельное введение 0.1 мг эпинефрина (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением ГКС (в/в, в/м или внутрь); также рекомендуется в/в введение антигистаминных средств (блокаторов H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента C_1-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину ингибиторов фермента C_1-эстеразы. Пациента следует госпитализировать и обеспечить наблюдение за ним до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи интестинального ангионевротического отека, который проявлялся болями в животе с тошнотой и рвотой или без них; в некоторых случаях одновременно наблюдался и ангионевротический отек лица. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития у них интестинального ангионевротического отека.

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (пчелы, осы), и одновременный прием ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например, снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например, пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилнитрильных мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Дилапрел и такого рода мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Перед началом и во время терапии ингибиторами АПФ необходим подсчет общего числа лейкоцитов и определение лейкоцитарной формулы.

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата Дилапрел может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко - развитием острой почечной недостаточности. Больные злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей декомпенсированной ХСН должны начинать лечение в условиях стационара.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Дилапрел может быть или усиленной, или ослабленной. Кроме этого, у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Дилапрел (до 1 раза в месяц в первые 3-6 месяцев лечения) особенно важен у больных с повышенным риском нейтропении - при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани или у пациентов, получающих высокие дозы препарата, а также при первых признаках развития инфекции. При подтверждении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000/мкл) терапию ингибиторами АПФ следует прекратить.

При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с острой и хронической сердечной

недостаточностью, нарушением функции почек, после трансплантации почек, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение концентрации сывороточного креатинина может быть показателем снижения функции почек).

Рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Особенно тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса, хронической сердечной недостаточностью.

Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови для выявления возможной лейкопении. Более регулярный контроль рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или у пациентов, получающих одновременно другие лекарственные средства, способные изменять картину периферической крови. Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у больных с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При появлении симптомов, обусловленных лейкопенией (например, лихорадки, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

При появлении желтухи или значимого повышения активности печеночных ферментов лечение препаратом Дилапрел следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата Дилапрел у детей и подростков до 18 лет не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом Дилапрел необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно головокружение, особенно после приема начальной дозы ингибитора АПФ у больных, принимающих диуретики.

При нарушениях функции почек

Противопоказано применение при почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 20 мл/мин при поверхности тела 1.73 $м^2$); нефропатии, лечение которой проводится ГКС, НПВС, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами;

При нарушениях функции печени

С *осторожностью:* нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС);

Применение в пожилом возрасте

Противопоказан в пожилом возрасте (риск усиления гипотензивного действия).

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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