Дилапрел Плюс



Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

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

	1 таб.
рамиприл	5 мг
индапамид	1.25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 140.75 мг, кремния диоксид коллоидный - 1.5 мг, кальция стеарат - 1.5 мг.

капсулы твердые желатиновые: титана диоксид - 2%, желатин - до 100%.

7 шт. - упаковки контурные ячейковые (2) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки контурные ячейковые (4) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (1) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (2) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (5) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (6) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки контурные ячейковые (1) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки контурные ячейковые (2) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки контурные ячейковые (4) - пачки картонные.
20 шт. - упаковки контурные ячейковые (1) - пачки картонные.
20 шт. - упаковки контурные ячейковые (3) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный антигипергензивный препарат, содержащий диуретик из группы производных сульфонамида - индапамид и ингибитор АПФ - рамиприл. Фармакологическое действие комбинации обусловлено сочетанием отдельных свойств каждого из компонентов, которые, в свою очередь, усиливают действие друг друга. Препарат оказывает гипотензивное, диуретическое и вазодилатирующее действие.

Препарат оказывает выраженное дозозависимое гипотензивное действие как на систолическое, так и на диастолическое АД. Антигипертензивный эффект не зависит от возраста и положения тела пациента, сохраняется в течение 24 ч. Стабильное снижение АД достигается в течение 1 месяца на фоне применения препарата без увеличения ЧСС. Прекращение лечения не приводит к развитию синдрома отмены.

Препарат не влияет на метаболизм липидов и углеводов, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом.

Рамиприл

Образующийся под влиянием ферментов печени активный метаболит рамиприла - рамиприлат - является длительно действующим ингибитором АПФ (синонимы: кининаза II, дипептидилкарбоксидипептидаза I), представляющим собой пептидилдипептидазу. АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает сосудосуживающим действием, и распад брадикинина, который обладает сосудорасширяющим действием. 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 обусловливает кардиопротективное и эндотелиопротективное действие рамиприла за счет активации простагландиновой системы и, соответственно, увеличения синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в плазме крови. 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 рамиприла, достигая наибольшего значения через 3-6 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3-4 неделе регулярного приема рамиприла, и затем сохраняться в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема рамиприла 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 высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие 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 холестерина, снижение концентрации холестерина 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.

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.

Индапамид

Относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и, в меньшей степени, ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и антигипертензивным эффектом. Индапамид снижает тонус гладкой мускулатуры артерий и оказывает сосудорасширяющее действие, уменьшает ОПСС. Эти эффекты опосредованы снижением реактивности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; увеличением синтеза простагландина E_2, обладающего сосудорасширяющей активностью; угнетением тока кальция в гладкомышечных клетках сосудов.

Индапамид способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца.

При применении в качестве в монотерапии в дозах, не вызывающих выраженного диуретического эффекта, оказывает 24-часовой антигипертензивный эффект. Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией было показано, что индапамид не влияет на показатели липидного обмена, в т.ч. на концентрацию триглицеридов, холестерина, ЛПНП и липопротеинов высокой плотности ЛПВП; не влияет на показатели обмена углеводов, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом.

Фармакокинетика

Комбинированное применение индапамида и рамиприла не оказывает влияние на их фармакокинетические показатели по сравнению с приемом этих препаратов в монотерапии.

Рамиприл

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ (50-60%). Одновременный прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. Биодоступность для рамиприла после приема внутрь 2.5-5 мг - 15-28%; для рамиприлата - 45%. После приема рамиприла внутрь C_{max} рамиприла и рамиприлата в плазме достигаются через 1 ч и 2-4 ч соответственно. После ежедневного приема в дозе 5 мг/сут C_{ss} рамиприлата в плазме крови достигается к 4 дню. Связывание с белками плазмы крови для рамиприла - 73%, рамиприлата - 56%. V_d рамиприла - 90 л, рамиприлата - 500 л.

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.

$T_{1/2}$ для рамиприла - 5.1 ч; в фазе распределения и элиминации снижение концентрации рамиприлата в плазме крови происходит с $T_{1/2}$, равным 3 ч, затем следует переходная фаза с $T_{1/2}$, равным 15 ч, и длительная конечная фаза с очень низкими концентрациями рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$, равным 4-5 сут. Выводится почками - 60%, через кишечник - 40% (преимущественно в виде метаболитов).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению КК; $T_{1/2}$ увеличивается при хронической почечной недостаточности. При нарушении функции печени замедляется превращение в рамиприлат; при сердечной недостаточности концентрация рамиприлата повышается в 1.5-1.8 раза.

Индапамид

Высвободившийся индапамид быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Одновременный прием пищи незначительно увеличивает время всасывания индапамида, не влияя при этом на полноту абсорбции. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема внутрь разовой дозы 2.5 мг. При повторных приемах колебания концентрации индапамида в плазме крови в промежуток между приемами препарата сглаживаются. Существует индивидуальная вариабельность показателей всасывания индапамида.

Около 79% индапамида связывается с белками плазмы крови и, благодаря наличию высокого сродства к эластину, концентрируется в гладкой мускулатуре сосудистых стенок. Также он соединяется с карбоксигидразой эритроцитов, не угнетая активности этого фермента. C_{ss} достигается через 7 дней приема индапамида. При повторном приеме индапамида не наблюдается его кумуляции.

Индапамид метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет от 14 до 24 ч (в среднем 18 ч). Выводится в виде неактивных метаболитов, в основном - почками (60-80% принятой дозы) и через кишечник (22%). Не более 5% индапамида выводится из организма почками в неизмененном виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры индапамида существенно не изменяются.

Показания к применению:

Артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести.

Относится к болезням:

- Гипертензия

Противопоказания:

Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный или идиопатический, а также связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ); гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний, в случае единственной почки); тяжелая артериальная гипотензия или состояния с нестабильными показателями гемодинамики; гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана, или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; острая стадия инфаркта миокарда у пациентов с такими заболеваниями как, тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV ФК по классификации NYHA), нестабильная стенокардия, опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца, легочное сердце; первичный гиперальдостеронизм; тяжелая печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин); проведение гемодиализа; нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВП, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами; гипокалиемия; хроническая сердечная

недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен); гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности); аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности); проведение десенсибилизирующей терапии при реакциях повышенной чувствительности к ядам перепончатокрылых насекомых, таких как пчелы, осы; одновременное применение с лекарственными средствами, способными вызывать аритмию типа "пируэт"; одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (опыт клинического применения недостаточен); одновременный прием с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и у пациентов с гиперкалиемией; азотемия, анурия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность, период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и у пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией; повышенная чувствительность к индапамиду, рамиприлу, другим ингибиторам АПФ, производным сульфонамида и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

С осторожностью

Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов ангиотензина II (при двойной блокаде РААС имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек); состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий); тяжелая артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность (III-IV ФК по классификации NYHA); гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек) - у таких пациентов даже незначительное увеличение концентрации креатинина в плазме крови может быть проявлением одностороннего ухудшения функции почек; предшествующий прием диуретиков; снижение ОЦК, нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости, приема больших доз диуретиков, диеты с ограничением поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения; нарушения функции печени (опыт клинического применения недостаточен); сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии); нарушения функции почек (КК 30-60 мл/мин) (риск развития гиперкалиемии и лейкопении); состояние после трансплантации почки; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия); угнетение костномозгового кроветворения; сопутствующая терапия миелотоксичными препаратами, иммунодепрессантами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза); реноваскулярпая гипертензия; гиперурикемия и подагра; лабильность АД; гиперпаратиреоз; увеличение интервала QT на ЭКГ; пожилой возраст старше 65 лет (риск усиления антигипертензивного действия).

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, 1 раз/сут, предпочтительно утром.

Дозу подбирают в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата пациентом. Начальная доза составляет 2.5 мг+0.625 мг. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 2 недель и более не удается нормализовать АД, дозу можно увеличить до 5 мг+1.25 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг+2.5 мг.

Лечение препаратом обычно длительное, продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом.

При **КК 60 мл/мин** и более коррекции дозы не требуется. Для пациентов с **КК 30-60 мл/мин** начальная доза - 2.5 мг+0.625 мг/сут, максимальная суточная доза - 5 мг+1.25 мг. Лечение следует начинать с подбора доз индапамида и рамиприла в монотерапии. При **КК менее 30 мл/мин** применение препарата противопоказано.

Для **пациентов с нарушением функции печени** максимальная суточная доза - 2.5 мг+0.625 мг. В начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. При **тяжелой печеночной недостаточности** применение препарата противопоказано.

У **пациентов пожилого возраста** перед началом применения препарата следует оценить функцию почек и содержание калия в плазме крови.

Побочное действие:

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям 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, 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; нечасто - "приливы" крови к коже лицаишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки; редко - возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит;

частота неизвестна - аритмия типа "пируэт" (возможно со смертельным исходом), увеличение интервала QT на ЭКГ, синдром Рейно.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; нечасто - вертиго, парестезия, агевзия, дисгевзия, летаргия; редко - тремор, нарушение равновесия; частота неизвестна - ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций (снижение реакции), ощущение жжения, паросмия (нарушение восприятия запахов), обморок.

Нарушения психики: нечасто - подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость; редко - спутанность сознания; частота неизвестна - нарушение внимания.

Со стороны органа зрения: нечасто - зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения: редко - конъюнктивит.

Со стороны органа слуха: редко - нарушения слуха, шум в ушах.

Со стороны эндокринной системы: частота неизвестна - синдром неадекватной секреции АДГ.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия; нечасто - анорексия, снижение аппетита; очень редко - гиперкальциемия; частота неизвестна - гипергликемия, гипохлоремия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией (одновременная потеря ионов хлора может приводить к компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота развития алкалоза и его выраженность незначительна).

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

Со стороны пищеварительной системы: часто - воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, повышение активности АЛТ; нечасто - фатальный панкреатит (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника, боли в верхнем отделе живота, в т.ч. связанные с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение активности печеночных ферментов и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови; редко - глоссит, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; очень редко - панкреатит, нарушение функции печени; частота неизвестна - афтозный стоматит (воспалительные реакции слизистой оболочки полости рта), острая печеночная недостаточность, холестатический или цитологический гепатит (крайне редко с летальным исходом), возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение количества выделенной мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови; очень редко - почечная недостаточность; частота неизвестна - гиперурикемия, глюкозурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - эректильная дисфункция с преходящей импотенцией, снижение либидо; частота неизвестна - гинекомастия.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - эозинофилия; часто - тромбоцитопения, снижение уровня гематокрита; редко - лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, эритроцитопения, снижение концентрации гемоглобина; очень редко - апластическая анемия, гемолитическая анемия; частота неизвестна - угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - кожная сыпь, в частности макуло-папулезная; нечасто - кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение), геморрагический васкулит; редко - эксфолиативный дерматит, онихолизис; очень редко - реакции фотосенсибилизации; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция, обострение течения системной красной волчанки.

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

Аллергические реакции: нечасто - ангионевротический отек, в т.ч. с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу); редко - крапивница; частота неизвестна - анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается тяжесть анафилактических или анафилакгоидных реакций на яды перепончатокрылых насекомых, таких как пчелы, осы), повышение титра антинуклеарных антител.

Прочие: часто - боли в груди, повышенная утомляемость; нечасто - повышение температуры тела; редко - астения.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении *препаратов лития* и ингибиторов АПФ возможно обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и усиление кардио- и нейротоксического действия лития. Дополнительное применение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития вследствие снижения его экскреции, и повышать риск проявления токсических реакций. Одновременное применение препарата с препаратами лития противопоказано.

Одновременное применение с *препаратами калия, калийсберегающими диуретиками (амилорид, спиронолактон, эплеренон, триамтерен), другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержания калия в плазме крови (включая триметоприм, такролимус, циклоспорин, гепарин),* увеличивает риск развития гиперкалиемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью).

Баклофен потенцирует антигипертензивный эффект индапамида и рамиприла (требуется контроль АД, функции почек и, при необходимости, коррекция дозы комбинированного препарата).

Одновременное применение с *НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП, например, ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие (более 3 г/сут),* снижает антигипертензивный эффект индапамида и рамиприла; повышает риск нарушения функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности; повышает содержание калия в плазме крови у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию рекомендуется применять с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам необходимо компенсировать ОЦК, а также проводить контроль функции почек до и после начала лечения препаратом.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

ГКС, тетракозактид снижают антигипертензивный эффект (задержка жидкости).

При одновременном применении с *другими гипотензивными средствами* возможно усиление антигипертензивного эффекта препарата.

Рамиприл

Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитрильных мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации и использование декстрана сульфата при аферезе ЛПНП увеличивает риск развития тяжелых анафилактических реакций. Если пациенту необходимо проведение этих процедур, то следует использовать другие типы мембран (в случае проведения плазмафереза и гемофильтрации) или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп.

Одновременное применение рамиприла и *препаратов, содержащих алискирен,* противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин).

Одновременное применение рамиприла и *антагонистов рецепторов ангиотензина II* противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

При одновременном применении рамиприла с *препаратами, содержащими алискирен, и антагонистами рецепторов ангиотензина II* следует соблюдать осторожность. Лечение проводить под контролем функции почек, содержания калия и уровня АД.

Комбинированное применение рамиприла и *телмисартана* не рекомендуется, т.к. не обеспечивает усиление терапевтического эффекта по сравнению с применением в монотерапии. Кроме того, зафиксирована более высокая частота возникновения гиперкалиемии, почечной недостаточности, артериальной гипотензии и головокружения при комбинированном лечении.

При одновременном применении с *гипогликемическими средствами, например, инсулинами, гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины)* в связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием рамиприла возможно усиление гипогликемического эффекта этих препаратов вплоть до развития гипогликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале совместного применения гипогликемических средств с ингибиторами АПФ.

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и *вилдаглиптин*, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и *ингибиторов mTOR* (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих, например, темсиролимуса) наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

При одновременном применении с *симпатомиметиками (эпинефрином, изопротеренолом, добутамином, допамином)*

отмечается уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

При одновременном применении с *другими препаратами, снижающими АД (нитратами, средствами для общей и местной анестезии, алфузозином, доксазозином, празозином, тамсулозином, теразозином),* отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта.

Следует применять с осторожностью комбинации рамиприла с *препаратами, блокирующими РААС*.

При одновременном применении с *препаратом золота (натрия ауротиомалат)* для в/в введения редко возможны гиперемия лица, тошнота, рвота, артериальная гипотензия.

При одновременном применении со *снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами* возможно усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении с *аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (глюкокортикоидами и минералокортикоидами)* и другими лекарственными средствами, которые могут влиять на гематологические показатели, увеличивается риск развития гематологических реакций.

При одновременном применении с *натрия хлоридом* возможно ослабление антигипертензивного действия рамиприла.

При одновременном применении с *этанолом* отмечается усиление симптомов вазодилатации. Рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

При одновременном применении с *эстрогенами* отмечается ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Одновременное применение с *другими ингибиторами АПФ* повышает риск развития почечной недостаточности (в т.ч. острой почечной недостаточности), гиперкалиемии.

При одновременном применении ингибиторов АПФ с *препаратами, содержащими триметоприм,* возрастает риск гиперкалиемии.

Индапамид

Из-за риска гипокалиемии противопоказано применять индапамид одновременно с *препаратами, способными вызывать аритмию типа "пируэт", такими как антиаритмические препараты (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол), некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, пимозид), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие вещества (бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в), метадон, терфенадин).* У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие аритмию типа "пируэт".

При одновременном применении с *амфотерицином В (в/в), глюко- и минералокортикоидами (при системном назначении), тетракозактидом, слабительными средствами, стимулирующими моторику ЖКТ,* повышается риск развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим постоянный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости, его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику ЖКТ.

Гипокалиемия усиливает токсическое действие *сердечных гликозидов*. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать дозу сердечных гликозидов.

При одновременном применении диуретиков с *метформином* возможно развитие почечной недостаточности, а также повышается риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

На фоне приема диуретиков происходит уменьшение ОЦК, повышается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении *йодсодержащих контрастных веществ* высоких дозах. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать ОЦК.

При одновременном применении с *препаратами кальция* возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения кальция почками.

При одновременном применении с *циклоспорином, такролимусом* повышается риск нарушения функции почек (гиперкреатинемия).

Особые указания и меры предосторожности:

Необходимо при возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия

диуретиков) перед началом лечения препаратом или, по крайней мере, уменьшить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких пациентов следует начинать с дозы 2.5 мг+0.625 мг 1 раз/сут. После приема первой дозы и после увеличения дозы препарата пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения следует соблюдать особую осторожность при лечении препаратом. Лечение следует начинать с суточной дозы 2.5 мг+0.625 мг.

Терапия препаратом противопоказана пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего нарушения функции почек на фоне терапии препаратом возможно появление симптомов острой почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, применяя низкие дозы препарата, либо применять индапамид и рамиприл в монотерапии. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в плазме крови через каждые 2 недели после начала терапии и каждые последующие 2 месяца терапии препаратом.

Острая почечная недостаточность чаще развивается у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной функционирующей почки. Прием препарата противопоказан пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

Перед началом лечения препаратом необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. Гипонатриемия связана с риском внезапного снижения АД (особенно у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после продолжительной диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. При выраженном снижении АД может потребоваться внутривенное введение 0.9% раствора натрия хлорида.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию препаратом в низких дозах либо применять индапамид и рамиприл в монотерапии.

Комбинированное применение индапамида и рамиприла может привести к развитию гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. На фоне приема препарата необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Пациентам с гипокалиемией применение препарата противопоказано.

Рамиприл

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможны случаи развития нейтропении/агранулоцитоза. Риск развития нейтропении носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого лекарственного средства и наличия сопутствующих заболеваний. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии других осложнений нейтропения развивается редко и проходит самостоятельно после отмены ингибиторов АПФ. Особую осторожность необходимо соблюдать у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (в т.ч. системной красной волчанкой, склеродермией), а также при терапии иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом, особенно при существующих нарушениях функции почек. У таких пациентов возможно развитие тяжелой инфекции, не поддающейся интенсивной антибиотикотерапии. Рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, повышение температуры) необходимо немедленно обратиться к врачу.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ может развиваться ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, язычка верхнего неба, глотки и/или гортани. При появлении этих симптомов следует немедленно прекратить прием препарата. Следует контролировать состояние пациента до полного исчезновения признаков отека. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят без специального лечения, однако для более быстрого купирования симптомов можно применять антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком языка глотки и/или гортани, может привести к обструкции дыхательных путей и к летальному исходу. В таком случае следует немедленно ввести эпинефрин (адреналин) п/к в дозе 1:1000 (от 0.3 до 0.5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. В дальнейшем таким пациентам нельзя применять ингибиторы АПФ. У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск развития отека Квинке при приеме препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный ангионевротический отек. 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 С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью КТ брюшной полости, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития интестинального ангионевротического отека.

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, склонных к аллергическим реакциям,

проходящих процедуры десенсибилизации. Ингибиторы АПФ противопоказано применять пациентам, получающим десенсибилизирующую терапию ядом перепончатокрылых насекомых, таких как пчелы, осы. Развития анафилактоидных реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала проведения процедуры десенсибилизации.

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с применением декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП с применением декстрана сульфата.

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодилиза с применением высокопроточных мембран были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому необходимо использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

На фоне терапии ингибитором АПФ возможно развитие сухого стойкого кашля, который исчезает после отмены препаратов этой группы. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приемом ингибитора АПФ. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом. Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду РААС и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующем о развитии острой почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы рамиприла или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Применение ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у пациентов с реноваскулярной гипертензией, как ожидающих хирургического вмешательства, так и при невозможности проведения операции. Лечение препаратом следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и содержания калия в плазме крови. У некоторых пациентов может развиться функциональная почечная недостаточность, которая быстро исчезает при отмене препарата.

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести с выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, оказывающих ангигипертензивное действие. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ за 48 ч до хирургической операции, предупредив врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Анемия может развиваться у пациентов, перенесших трансплантацию почки, или у пациентов, находящиеся на гемодиализе. При этом снижение концентрации гемоглобина тем больше, чем выше была его первоначальная концентрация. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ. Незначительное снижение концентрации гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев лечения, затем концентрация гемоглобина остается стабильной и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких пациентов лечение может быть продолжено, однако общий анализ крови следует проводить регулярно.

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха, при прогрессировании которой возможно быстрое развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных трансаминаз на фоне приема ингибиторов АПФ пациенту следует прекратить прием препарата.

Во время лечения ингибиторами АПФ возможно развитие гиперкалиемии. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Одновременное применение перечисленных выше препаратов противопоказано.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (IV ФК по классификации NYHA) и пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания калия) лечение следует начинать с низких доз препарата и проводить под постоянным контролем врача.

У пациентов с артериальной гипертензией и ИБС не следует отменять бета-адреноблокаторы: ингибиторы АПФ следует применять вместе с бета-адреноблокаторами.

У пациентов пожилого возраста перед началом приема препарата необходимо оценить функцию почек и содержание калия в плазме крови. С целью профилактики развития артериальной гипотензии проводится последовательная коррекция начальной дозы препарата в соответствии с показателями АД, особенно при уменьшении ОЦК.

Ингибиторы АПФ оказывают менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Индапамид

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии, особенно в случае нарушения водно-электролитного баланса. В этом случае следует немедленно прекратить прием препарата.

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии препаратом рекомендуется защищать открытые участки кожи от прямого воздействия солнечных и искусственных ультрафиолетовых лучей.

До начала лечения необходимо определить содержание натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям. Необходим регулярный контроль содержания натрия, т.к. первоначально снижение содержания натрия в плазме крови может и не сопровождаться появлением патологических симптомов. Наиболее тщательный контроль содержания натрия показан пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста.

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии (содержание калия в плазме крови ниже 3.4 ммоль/л) у пациентов следующих категорий: пациентов пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, пациентов с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у таких пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT на ЭКГ, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств. Гипокалиемия, так же как и брадикардия, является состоянием, способствующим развитию тяжелых аритмий и, особенно, аритмий типа "пируэт", которые могут приводить к летальному исходу. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала терапии препаратом. При выявлении гипокалиемии следует назначить соответствующее лечение.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием скрытого гиперпаратиреоза. Следует отменить препарат перед исследованием функции паращитовидных желез.

Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови не повышается риск развития подагры. У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста нормальную концентрацию креатинина в плазме крови рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.

Следует учитывать, что в начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение СКФ, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Как следствие, в плазме крови может увеличиваться концентрация мочевины и креатинина. Если функция почек не нарушена, такая временная функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без последствий, однако при уже имеющейся почечной недостаточности состояние пациента может ухудшиться.

Индапамид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, включая управление транспортными средствами, т.к. на фоне приема препарата возможно появление головокружения, снижение быстроты психомоторных реакций и концентрации внимания, особенно после приема первой дозы.

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