Хартил-Д



Код АТХ:

- C09BA05

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Гидрохлоротиазид
- Рамиприл

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 цвета, овальные, с фаской, с риской на обеих сторонах, с гравировкой на одной стороне номеров "2.5" и "12.5" по разные стороны от риски.

	1 таб.
рамиприл	2.5 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат.

14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

Таблетки белого цвета, овальные, с фаской, с риской на обеих сторонах, с гравировкой на одной стороне номеров "5" и "25" по разные стороны от риски.

	1 таб.
рамиприл	5 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат.

14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антигипертензивный препарат. Препарат оказывает антигипертензивное и диуретическое действие. Рамиприл и гидрохлоротиазид используются в отдельности или вместе при лечении повышенного АД. Антигипертензивные эффекты обоих компонентов дополняют друг друга, практически аддитивны, а гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида снижается рамиприлом.

Рамиприл

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, подавляет фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синонимы: ангиотензин-превращающий фермент, кининаза II). Этот фермент катализирует превращение ангиотензина I тканями в активный вазоконстриктор ангиотензин II, а также распад активного вазодилататора брадикинина. Уменьшение количества ангиотензина II и подавление распада брадикинина приводит к расширению сосудов.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует выброс альдостерона, рамиприлат приводит к уменьшению выброса альдостерона.

Использование рамиприла приводит к выраженному снижению периферического сосудистого сопротивления. Обычно не наблюдается существенных изменений скорости почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

Прием рамиприла пациентами с артериальной гипертензией снижает АД в положении стоя и лежа без компенсаторного учащения ЧСС. У большинства больных антигипертензивный эффект проявляется через 1-2 ч после приема одной дозы. Степень выраженности эффекта достигает максимума через 3-6 ч после приема. Как правило, антигипертензивный эффект после однократного приема сохраняется на протяжении 24 ч. При продолжительном лечении рамиприлом максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается через 2-4 недели. Показано, что при долгосрочной терапии антигипертензивный эффект удается поддерживать в течение 2 лет. Резкое прекращение приема рамиприла не приводит к быстрому и чрезмерному повышению АД.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид - тиазидный диуретик. Подавляет реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальном отделе нефрона. Усиленная почечная экскреция этих ионов сопровождается повышенным мочеобразованием (из-за осмотического связывания воды). Выведение ионов калия и магния увеличивается, а мочевой кислоты - задерживается. Высокие дозы приводят к усилению выведения бикарбоната, а длительный прием задерживает выведение ионов кальция. Возможные механизмы антигипертензивного действия включают: изменение натриевого баланса, уменьшение объема внеклеточной жидкости и плазмы, изменение сопротивления почечных сосудов или снижение реакций на норадреналин и ангиотензин II.

Выведение электролитов и воды начинается примерно через 2 ч после приема, максимальный эффект достигается за 3-6 ч и сохраняется в течение 6-12 ч. Антигипертензивный эффект достигается за 3-4 дня лечения и длится в течение 1 недели после завершения приема препарата. При длительном лечении снижение АД достигается при использовании меньших доз, чем необходимые для диуретического эффекта. Снижение АД сопровождается небольшим повышением скорости клубочковой фильтрации, сосудистого сопротивления почечного русла и активности ренина в плазме крови.

Прием однократных высоких доз гидрохлоротиазида приводит к уменьшению объема плазмы, скорости клубочковой фильтрации, почечного кровотока и среднего АД. При длительном приеме малых доз объем плазмы крови остается сниженным, в то время как минутный объем и скорость клубочковой фильтрации возвращаются к исходному уровню, предшествующему началу лечения. Среднее АД и системное сосудистое сопротивление остаются сниженными. Тиазидные диуретики могут нарушать выработку грудного молока.

Фармакокинетика

Рамиприл

Всасывание

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается. Судя по радиоактивности, определяемой в моче после приема внутрь меченого рамиприла (выведение почками является только одним из нескольких путей), по меньшей мере 56% препарата всасывается. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание.

Рамиприл является пролекарством, подвергается метаболизму при "первом прохождении" через печень, в результате чего образуется (за счет гидролиза, главным образом, в печени) единственный активный метаболит рамиприлат. Помимо превращения в активный метаболит рамиприлат, рамиприл конъюгируется с глюкуроновой кислотой и превращается в дикетопиперазиновый сложный эфир рамиприла. Рамиприлат также подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой и превращается в дикетопиперазин-рамиприлат (кислоту). Благодаря активации/метаболизму рамиприла биодоступность после приема внутрь составляет примерно 20%.

C_{max} рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 ч после приема внутрь. C_{max} рамиприлата в плазме крови достигается в течение 2-4 ч после приема рамиприла внутрь.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет для рамиприла и рамиприлата примерно 73% и 56% соответственно.

В экспериментальных исследованиях установлено, что рамиприл выделяется с грудным молоком.

Выведение

$T_{1/2}$ рамиприла составляет 5.1 ч. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови имеет многофазный характер. Фаза первоначального распределения и выведения характеризуется $T_{1/2}$, равным примерно 3 ч. Затем следуют промежуточная фаза ($T_{1/2}$ примерно 15 ч) и конечная фаза, в течение которой концентрации рамиприлата в плазме крови очень низки ($T_{1/2}$ - 4-5 дней). Эта конечная фаза обусловлена медленной диссоциацией рамиприлата из прочных, но насыщенных комплексов с АПФ. Несмотря на длительность фазы выведения, C_{ss} рамиприла достигается примерно за 4 дня при ежедневном приеме 2.5 мг и более рамиприла. Эффективный $T_{1/2}$ (параметр, имеющий отношение к выбору дозы) составляет 13-17 ч после приема нескольких доз.

После приема внутрь 10 мг меченого рамиприла около 40% радиоактивности выделяется через кишечник и 60% - почками. В течение 24 ч после приема внутрь 5 мг рамиприла пациентами с катетером, выводящим образующуюся желчь, обнаружены равные величины выведения рамиприла и его метаболитов почками и желчью. Примерно 80-90% метаболитов, выделяющихся почками и желчью, было представлено рамиприлатом и препаратами его дальнейшего метаболизма. На долю глюкуронида и дикетопиперазинового производного рамиприла приходилось примерно 10-20%, а неметаболизированный рамиприл составлял примерно 2% от общего количества рамиприла.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика рамиприла и рамиприлата у здоровых добровольцев мало зависит от возраста (не обнаружено отличий между молодыми людьми и лицами в возрасте от 65 до 75 лет).

У пациентов с нарушением функции почек выведение рамиприлата почками снижается. Почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина и коррелирует с ним. За счет этого концентрация рамиприлата в плазме крови бывает выше, а его выведение осуществляется в течение более продолжительного времени, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Если рамиприл вводится в высоких дозах (10 мг), нарушение функции печени замедляет активацию рамиприла (превращение в рамиприлат) и приводит к увеличению его концентрации в плазме крови. Выведение рамиприлата замедляется.

У взрослых пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью не наблюдается значимого накопления рамиприла и рамиприлата после приема внутрь рамиприла (5 мг 1 раз/сут в течение 2 недель).

Гидрохлоротиазид

Всасывание

Примерно 70% гидрохлоротиазида всасывается после приема внутрь и его биодоступность также составляет 70%. После приема внутрь гидрохлоротиазида в дозе 12.5 мг C_{max} достигается в течение 1.5-4 ч и составляет 70 нг/мл; в дозе 25 мг C_{max} достигается в течение 2-5 ч и составляет 142 нг/мл; в дозе 50 мг C_{max} достигается в течение 2-4 ч и составляет 260 нг/мл.

Распределение

Примерно 40% гидрохлоротиазида связывается с белками плазмы крови. Гидрохлоротиазид в небольших количествах выводится с грудным молоком.

Выведение

Практически полностью (более чем на 95%) выводится почками в неизмененном виде. В течение 24 ч после однократного приема внутрь выводится 50-70%. Гидрохлоротиазид определяется в моче уже через 60 мин после приема. $T_{1/2}$ гидрохлоротиазида находится в пределах от 5 до 15 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушении функции почек выведение снижается и $T_{1/2}$ увеличивается. Почечный клиренс гидрохлоротиазида обнаруживает высокую корреляцию с клиренсом креатинина. У больных со скоростью клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин только 10% принятой дозы определяется в моче.

Согласно результатам последних исследований, гидрохлоротиазид частично выводится с желчью. Значимых изменений фармакокинетики при циррозе печени не наблюдается.

У пациентов с сердечной недостаточностью фармакокинетика не исследовалась.

Рамиприл и гидрохлоротиазид

Одновременный прием рамиприла и гидрохлоротиазида не влияет не биодоступность каждого из компонентов. Можно считать, что фиксированная комбинация 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида в виде таблеток препарата Хартил-Д биологически эквивалентна сочетанному приему 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Показания к применению:

— артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия

Противопоказания:

— ангионевротический отек в анамнезе, в т.ч. связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ;

— наследственный/идиопатический ангионевротический отек;

— выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин/1.73 м^2), анурия;

— выраженные нарушения функции печени и/или холестаз;

— первичный альдостеронизм;

— артериальная гипотензия;

— гемодиализ;

— состояние после трансплантации почек (отсутствие опыта применения);

— непереносимость галактозы, наследственный дефицит лактазы или синдром нарушения всасывания глюкозы-галактозы (из-за содержания в препарате лактозы);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

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

— повышенная чувствительность к рамиприлу и другим ингибиторам АПФ, тиазидам или производным сульфонамида, а также к любому из вспомогательных веществ препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при тяжелых поражениях коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД), нестабильной стенокардии, тяжелых желудочковых нарушениях ритма сердца, хронической сердечной недостаточности IV стадии, декомпенсированном "легочном сердце", состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота), системных заболеваниях соединительной ткани, сахарном диабете, угнетении костномозгового кроветворения, у пациентов пожилого возраста, при аортальном и митральном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, подагре, гиперкалиемии, гипонатриемии (в т.ч. на фоне приема диуретиков и диеты с ограничением потребления соли), гипокалиемии, гиперкальциемии, ИБС, почечной и/или печеночной недостаточности, циррозе печени.

Способ применения и дозы:

Таблетки следует принимать 1 раз/сут ежедневно утром, запивая достаточным количеством жидкости. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Таблетки не предназначены для разделения на части.

Взрослым препарат Хартил-Д рекомендуется назначать только после индивидуального подбора доз каждого из компонентов. Дозу можно увеличивать с интервалом не менее 3 недель. Обычная начальная доза составляет 2.5 мг рамиприла и 12.5 мг гидрохлоротиазида. Обычная поддерживающая доза составляет 2.5 мг рамиприла и 12.5 мг гидрохлоротиазида или 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Для **пожилых пациентов и пациентов с КК от 30 до 60 мл/мин** индивидуальные дозы каждого из компонентов (рамиприла и гидрохлоротиазида) необходимо тщательно подбирать до перехода на комбинированный препарат Хартил-Д.

Доза препарата Хартил-Д должна быть как можно более низкой. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Хартил-Д противопоказан **пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК<30 мл/мин/1.73 м^2).**

До перехода на Хартил-Д **пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени** следует подобрать дозу рамиприла.

Не допускается прием препарата Хартил-Д **пациентами с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом.**

Хартил-Д не рекомендуется **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности для этой возрастной группы.

Побочное действие:

Во время приема ингибиторов АПФ, рамиприла или гидрохлоротиазида отмечен ряд побочных реакций.

В начале курса лечения и после увеличения дозы наблюдалась выраженная артериальная гипотензия. Данный эффект особенно характерен для некоторых групп риска. Могут наблюдаться такие симптомы, как головокружение, общая слабость, нечеткость зрения, иногда в сочетании с потерей сознания (обморок). Отдельные случаи тахикардии, сердцебиения, аритмий, стенокардии, инфаркта миокарда, выраженной артериальной гипертензии и шока, динамического нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияние в мозг и ишемический инсульт наблюдались во время приема ингибиторов АПФ на фоне артериальной гипотензии.

Частота развития побочных эффектов определяется следующим образом: часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, < 1 /100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), в т.ч в единичных случаях.

Со стороны системы кроветворения: редко - снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, лейкопения, тромбоцитопения; очень редко - агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Со стороны лабораторных показателей: часто - гипокалиемия, повышение уровня мочевой кислоты, мочевины и креатинина в крови, гипергликемия, подагра; нечасто - гиперкалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперхлоремия, гиперкальциемия; редко - нарушения водно-электролитного баланса (особенно у пациентов с заболеванием почек), гипохлоремия, метаболический алкалоз; очень редко - увеличение уровня тригицеридов в сыворотке крови, гиперхолестеринемия, повышение сывороточной амилазы, декомпенсация сахарного диабета.

Со стороны ЦНС: часто - головокружение, утомляемость, головная боль, слабость; нечасто - апатия, нервозность, сонливость; редко - чувство страха, спутанность сознания, нарушения сна, беспокойство, нарушения обоняния, нарушения равновесия, парестезии.

Со стороны органа зрения: нечасто - конъюнктивит, блефарит; редко - преходящая близорукость, нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха: редко - звон в ушах.

Со стророны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД; нечасто - отек лодыжек; редко - обморок, тромбоэмболические осложнения; очень редко - стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии, сердцебиение, тахикардия, динамическое нарушение мозгового кровообращения, кровоизлияние в мозг, обострение течения болезни Рейно, васкулит, заболевания вен, тромбоз, эмболия.

Со стороны дыхательной системы: сухой кашель, бронхит; редко - одышка, синусит, ринит, фарингит, глоссит, бронхоспазм, аллергическая интерстициальная пневмония; очень редко - ангионевротический отек с летальной обструкцией дыхательных путей*, отек легких вследствие повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боль в животе, рвота, диспепсия; нечасто - спазмы в эпигастральной области, жажда, запор, диарея, потеря аппетита; редко - сухость во рту, рвота, нарушения вкуса, воспаление слизистых оболочек рта и языка, сиаладенит, глоссит; очень редко - непроходимость кишечника, геморрагический панкреатит.

Со стороны печени: редко - повышение активности печеночных ферментов и/или билирубина**; очень редко - холестатическая желтуха**, гепатит, холецистит (на фоне желчнокаменной болезни), некроз печени.

Дерматологические реакции: нечасто - фотосенсибилизация, кожный зуд, крапивница; редко - приливы крови к коже лица, усиленное потоотделение, периферические отеки; очень редко - многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции типа псориатических или пемфигоидных, системная красная волчанка, алопеция, обострение псориаза, онихолиз.

Если кожные реакции ярко выражены, необходима срочная консультация врача. Сообщалось, что прием данного препарата может привести к возникновению симптомокомплекса, представленного, по крайней мере, одной из перечисленных ниже составляющих: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антиядерные антитела, повышение СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация (возможны также иные кожные проявления).

Со стороны костно-мышечной системы: редко - мышечный спазм, миалгия, артралгия, мышечная слабость, артрит;

очень редко - паралич.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - протеинурия; редко - ухудшение функции почек, повышение остаточного азота и сывороточного креатинина, обезвоживание; очень редко - острая почечная недостаточность, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, олигурия.

Со стороны половой системы: нечасто - снижение либидо; редко - импотенция.

Аллергические реакции: очень редко - анафилактические реакции, ангионевротический отек*.

* ангионевротический отек чаще развивается у лиц негроидной расы. У небольшой группы пациентов возникновение ангионевротического отека лица и орофарингеальной области связывается с приемом ингибиторов АПФ.

** в случае развития желтухи или повышения активности печеночных ферментов пациента необходимо наблюдать.

Передозировка:

Симптомы: задержка мочи, нарушения уровня электролитов, выраженное снижение АД, нарушение сознания (в т.ч. кома), судороги, парез, аритмия, брадикардия, шок, почечная недостаточность, непроходимость кишечника (паралич).

Лечение: лечение при передозировке или отравлении зависит от способа и длительности приема препарата, а также типа и степени выраженности симптомов. Помимо общих мер (предотвращение всасывания промыванием желудка и приемом активированного угля, ускорение прохождения через кишечник с помощью сульфата натрия) необходимы наблюдение и поддерживающая (иногда интенсивная) терапия. Рамиприл может быть полностью удален из организма путем диализа.

Первая мера при выраженном снижении АД - восстановление объема жидкости физиологическим раствором. В отсутствие адекватной реакции можно ввести в/в катехоламины. Можно рассмотреть возможность введения ангиотензина II. При выраженной брадикардии необходимо установить искусственный водитель ритма. Необходимо следить за ОЦК, уровнем электролитов, кислотно-щелочным состоянием, уровнем глюкозы в крови и диурезом. При гипокалиемии необходимо восстановить уровень калия.

Если ангионевротический отек носит угрожающий жизни характер и распространяется на язык, голосовые связки и/или гортань, рекомендуется принять следующие неотложные меры:

— немедленное п/к введение 0.3-0.5 мг эпинефрина (адреналина) или медленное в/в введение адреналина в сочетании с контролем ЭКГ и АД;

— в/в или в/м введение ГКС;

— рекомендуется введение антигистаминных препаратов;

— в дополнение к адреналину можно ввести C_1-инактиватор, если известно, что у пациента дефицит C_1-инактиватора (белка, подавляющего связывание C_1-компонента комплемента иммунным комплексом; его недостаточность приводит к неконтролируемой активации ранних компонентов комплемента и образованию кининоподобного фактора, вызывающего повышение сосудистой проницаемости и приводящего к развитию ангионевротического отека).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не рекомендуется принимать Хартил-Д в I триместре беременности. В случае планируемой или подтвержденной беременности необходимо как можно скорее перейти на другую терапию. Контролируемые исследования приема ингибиторов АПФ при беременности не проводились.

Хартил-Д противопоказан во II и III триместрах беременности. Длительный прием во II и III триместрах может вызвать появление признаков интоксикации у плода (угнетение функции почек, олигогидрамнион, задержку окостенения черепа) и новорожденного (почечная недостаточность новорожденных, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительный прием гидрохлоротиазида в III триместре беременности может вызвать ишемию плода и плаценты, риск задержки роста. Более того, в отдельных случаях прием незадолго до родов может вызвать гипогликемию и тромбоцитопению у новорожденных. Гидрохлоротиазид может уменьшить объем плазмы крови и снизить фетоплацентарный кровоток.

Женщинам, принимавшим Хартил-Д при беременности (начиная со II триместра), необходимо пройти ультразвуковое исследование для проверки состояния почек и черепа у плода.

Хартил-Д противопоказан в период грудного вскармливания. Рамиприл и гидрохлоротиазид выделяются с грудным молоком. Снижение и прекращение выделения молока связывают с приемом тиазидов в период грудного

вскармливания. Могут наблюдаться реакции повышенной чувствительности к лекарственным средствам группы сульфонамидов, гиперкалиемия и ядерная желтуха. Из-за возможности серьезных побочных эффектов у грудных детей необходимо рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Ниже перечислены взаимодействия компонентов препарата Хартил-Д с другими ингибиторами АПФ и препаратами, содержащими гидрохлоротиазид.

Рамиприл

При одновременном применении с диуретиками отмечается суммация антигипертензивного эффекта. У пациентов, которые уже принимают диуретики, особенно тех, кому диуретики назначены недавно, добавление рамиприла может иногда вызывать чрезмерное снижение АД. Вероятность симптомов артериальной гипотензии под влиянием рамиприла снижается, если прекратить принимать диуретик перед началом лечения рамиприлом.

Прием некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств на фоне ингибиторов АПФ может усилить артериальную гипотензию.

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивный эффект ингибиторов АПФ, поэтому пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулинов и гипогликемических средств для приема внутрь) может усиливать действие последних, вплоть до развития гипогликемии. Вероятность таких явлений особенно высока в течение первых недель сочетанного лечения пациентов, а также при нарушении функции почек.

Рамиприл можно применять на фоне приема тромболитиков и бета-адреноблокаторов.

Одновременный прием нитроглицерина и других органических нитратов или вазодилататоров может усиливать гипотензивный эффект рамиприла.

Рамиприл можно назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 3 г/сут под наблюдением врача).

Длительный прием НПВС может ослабить гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Эффекты НПВС и ингибиторов АПФ на повышение уровня калия в сыворотке крови суммируются, что может привести к нарушению функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. В редких случаях может наблюдаться острая почечная недостаточность, особенно при нарушении функции почек, например, у пожилых или обезвоженных пациентов.

Одновременное лечение ингибиторами АПФ и аллопуринолом повышает риск развития почечной недостаточности и может приводить к повышению риска лейкопении.

Одновременный прием ингибиторов АПФ и циклоспорина повышает риск развития почечной недостаточности и гиперкалиемии.

Одновременный прием ингибиторов АПФ и ловастатина повышает риск гиперкалиемии.

При одновременном применении прокаинамида, цитостатиков и иммунодепрессантов одновременно с ингибиторами АПФ может повышать риск лейкопении.

Хартил-Д не показан пациентам, состояние которых требует проведения диализа, поскольку прием ингибиторов АПФ на фоне диализа с использованием мембран, обеспечивающих высокую интенсивность тока, часто сопровождается анафилактоидными реакциями. Данное сочетание недопустимо.

Гидрохлоротиазид

При одновременном применении с амфотерицином В (парентерально), карбеноксолоном, ГКС, кортикотропином (АКТГ) или слабительными стимулирующего действия гидрохлоротиазид может вызвать электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию.

При одновременном приеме солей кальция с тиазидными диуретиками возможно развитие гиперкальциемии (на фоне снижения выведения ионов кальция).

При одновременном применении сердечных гликозидов повышается риск развития дигиталисной интоксикации и гипокалиемии.

Колестираминовые смолы и колестипол могут уменьшить или замедлить всасывание гидрохлоротиазида. Поэтому сульфонамидные диуретики следует принимать, по крайней мере, за 1 ч до или через 4-6 ч после приема этих препаратов.

Гидрохлоротиазид может усиливать действие недеполяризующих миорелаксантов (тубокурарина хлорид).

При одновременном приеме гидрохлоротиазида и препаратов, вызывающих тахикардию типа "пируэт", например, некоторых антипсихотических средств, повышается риск развития гипокалиемии.

При одновременном применении с соталолом повышается риск развития аритмии.

Рамиприл/гидрохлоротиазид

Хотя уровень калия в сыворотке крови при клинических исследованиях ингибиторов АПФ обычно оставался в пределах нормы, у некоторых пациентов все же развивалась гиперкалиемия.

Риск гиперкалиемии связывают с рядом факторов, к числу которых относятся почечная недостаточность, сахарный диабет и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), а также калийсодержащих пищевых добавок или солезаменителей. Использование калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителей может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Во время приема рамиприла на фоне калийвыводящих диуретиков, гипокалиемия, вызванная их приемом, может быть ослаблена.

При одновременном приеме лития и ингибиторов АПФ обратимо повышается уровень лития в сыворотке крови и развиваются токсические эффекты. Применение тиазидных диуретиков может повышать риск литиевой интоксикации и усиливать литиевую интоксикацию, если она уже вызвана одновременным приемом ингибиторов АПФ. Использовать рамиприл одновременно с литием не рекомендуется, но в тех случаях, когда такое сочетание необходимо, следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови.

Прием ингибиторов АПФ и тиазидов одновременно с триметопримом повышает риск развития гиперкалиемии.

Возможно гидрохлоротиазид ослабляет гипогликемический эффект пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфомочевины и бигуанидины, такие как метформин) и инсулина, в то время как рамиприл потенцирует его.

При одновременном применении с натрия хлоридом отмечается ослабление антигипертензивного эффекта фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида.

Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое воздействие салицилатов на ЦНС, применяемых в высоких дозах (>3 г/сут).

Особые указания и меры предосторожности:

Рамиприл

Симптомы артериальной гипотензии

У больных неосложненной артериальной гипертензией симптомы артериальной гипотензии наблюдаются редко. У больных артериальной гипертензией, принимающих рамиприл, вероятность развития артериальной гипотензии возрастает при уменьшении ОЦК (например, в результате лечения диуретиками, ограничения потребления соли с пищей, проведения диализа, диареи или рвоты), а также при тяжелых формах ренин-зависимой артериальной гипертензии. Симптомы артериальной гипотензии наблюдались у пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от того, сочетается ли она с почечной недостаточностью. Это наиболее часто наблюдается у больных с более тяжелой сердечной недостаточностью, вынужденных принимать высокие дозы "петлевых" диуретиков, у которых наблюдается гипонатриемия или функциональная почечная недостаточность. Пациенты с повышенным риском артериальной гипотензии нуждаются в пристальном наблюдении в начальном периоде лечения и при подборе дозы. Это также относится к пациентам с ИБС или заболеванием сосудов мозга, у которых значительное падение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациента необходимо положить на спину, ноги приподнять и при необходимости сделать в/в вливание раствора натрия хлорида. Преходящая гипотензивная реакция не является противопоказанием для последующего приема препарата.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих нормальное или низкое АД, рамиприл может вызвать дополнительное снижение систолического АД. Этот эффект можно предвидеть, поэтому он обычно не является основанием для прекращения лечения. Если артериальная гипотензия проявляется симптомами, может возникнуть необходимость уменьшить дозу или прекратить лечение.

Аортальный и митральный стенозы/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл следует назначать с осторожностью пациентам со аортальным стенозом или затруднением выброса из левого желудочка (например, при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии). В отдельных случаях гемодинамическая картина может сделать недопустимым прием фиксированного сочетания рамиприла и гидрохлоротиазида.

Первичный альдостеронизм (болезнь Конна)

Использование фиксированных сочетаний рамиприла и гидрохлоротиазида противопоказано, поскольку пациенты с первичным альдостеронизмом не чувствительны к антигипертензивным средствам, действие которых основано на подавлении ренин-ангиотензиновой системы.

Нарушение функции почек

У пациентов с сердечной недостаточностью в начале лечения ингибиторами АПФ может наблюдаться ухудшение функции почек. В таких ситуациях описаны случаи острой почечной недостаточности, обычно преходящей.

У некоторых пациентов с сужением обеих почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки ингибиторы АПФ повышают уровень мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови; обычно эти изменения проходят после прекращения приема препаратов. Вероятность этого особенно высока при почечной недостаточности. При наличии реноваскулярной гипертензии высок риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с малых доз, которые должны быть точно подобраны. Поскольку диуретики могут внести вклад в описанную выше клиническую динамику, в течение первых недель лечения рамиприлом их прием должен быть прекращен, а функция почек нуждается в тщательном наблюдении.

У некоторых больных артериальной гипертензией без явного заболевания сосудов почек прием рамиприла, особенно на фоне диуретиков, вызывает повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке; эти изменения, как правило, бывают незначительными и преходящими. Вероятность их возникновения выше у больных, уже страдающих нарушением функции почек. В таких случаях может возникнуть необходимость в снижении дозы и/или прекращении приема диуретика и/или рамиприла.

Состояние после трансплантации почки

В связи с отсутствием опыта применения рамиприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, рамиприл не рекомендуется принимать таким пациентам.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани редко развивается у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, в т.ч. рамиприл. В период лечения ангионевротический отек может развиться в любое время. В этом случае прием рамиприла следует немедленно прекратить, провести соответствующее лечение и установить наблюдение за пациентом; прежде чем отпустить пациента, следует убедиться в том, что все симптомы отека ликвидированы. Даже в тех случаях, когда отек ограничивается только языком и признаки нарушения дыхания отсутствуют, пациенты могут нуждаться в длительном наблюдении, поскольку лечение ангистаминными средствами и ГКС может оказаться недостаточным. В редких случаях зарегистрирована смерть пациентов вследствие ангионевротического отека гортани или языка.

Если отек распространяется на язык, голосовые связки или гортань, весьма вероятно перекрытие дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на органах дыхания. В таких случаях необходимо принять меры неотложной терапии (введение эпинефрина /адреналина/ и/или поддержание проходимости дыхательных путей). Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением вплоть до полного и стойкого исчезновения симптоматики.

У пациентов, имеющих в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибитора АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека в ответ на прием ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Имеются сообщения об анафилактоидных реакциях у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, AN69) при одновременном применении ингибиторов АПФ. В таких случаях следует рассмотреть возможность использования другого типа мембран или антигипертензивных средств другого класса.

Анафилактоидные реакции при аферезе ЛПНП

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибитор АПФ, на фоне афереза ЛПНП с помощью декстрана сульфата, развиваются угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Таких реакций можно избежать, если временно воздерживаться от приема ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, на фоне десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых), развиваются длительные анафилактоидные реакции. Если такие пациенты воздерживались от приема ингибиторов АПФ на время десенсибилизации, реакций не наблюдалось, однако случайное введение АПФ провоцировало анафилактоидную реакцию.

Печеночная недостаточность

С приемом ингибиторов АПФ связывают развитие редкого синдрома, который начинается с холестатической желтухи

или гепатита и переходит в скоротечный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома не ясен. Если у пациентов, принимающих рамиприл, развивается желтуха или значительно повышается активность печеночных ферментов, препарат необходимо отменить, оставляя пациента под наблюдением врача до исчезновения симптомов.

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось, что у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, могут развиваться нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. При нормальной функции почек и в отсутствие осложнений нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз обратимы и проходят после прекращения приема ингибитора АПФ. Следует проявлять крайнюю осторожность при назначении рамиприла больным, страдающим заболеваниями соединительной ткани с сосудистыми проявлениями, проходящим курс лечения антидепрессантами, принимающим аллопуринол или прокаинамид, а также при сочетании этих факторов, особенно на фоне нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые не всегда поддаются интенсивной антибиотикотерапии. Если в лечении таких пациентов используется рамиприл, рекомендуется периодически проверять количество лейкоцитов, причем больных следует предупредить о необходимости сообщать о любых признаках инфекции.

Расовая принадлежность

Ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами другой расовой принадлежности.

Подобно другим ингибиторам АПФ, рамиприл может быть менее эффективным в снижении АД у чернокожих пациентов по сравнению с лицами других рас, возможно вследствие более высокой частоты лиц с низким уровнем ренина в популяции чернокожих пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Кашель

Сообщалось, что прием ингибиторов АПФ может сопровождаться кашлем. Характерно, что кашель является сухим и постоянным, проходит после отмены препарата. То, что кашель вызывается приемом ингибитора АПФ, следует считать его дифференциально-диагностическим признаком.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству или общей анестезии препаратами, снижающими АД, рамиприл может блокировать повышение образования ангиотензина II под влиянием компенсаторного выброса ренина. Если предполагается, что артериальная гипотензия развивается по этому механизму, она может быть скорректирована увеличением ОЦК.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в т.ч. рамиприл, наблюдается повышение уровня калия в сыворотке. К группе риска развития гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью или сахарным диабетом, принимающие калийсберегающие диуретики, или калийсодержащие солезаменители, а также те пациенты, которые принимают иные лекарственные средства, повышающие уровень калия в сыворотке (например, гепарин). Если прием перечисленных выше препаратов на фоне лечения ингибитором АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Больные сахарным диабетом

У больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ.

Литий

Обычно не рекомендуется сочетать прием лития и рамиприла.

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек

У пациентов с заболеваниями почек, тиазиды могут вызвать азотемию. Прием лекарственных средств на фоне нарушения функции почек может приводить к кумулятивным эффектам. Если прогрессирует почечная недостаточность, характеризующаяся увеличением небелкового азота, следует тщательно оценить необходимость терапии и рассмотреть возможность прекращения приема диуретиков.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушением или прогрессирующим нарушением функции печени тиазиды следует назначать с осторожностью, поскольку даже незначительные колебания водно-электролитного баланса могут вызвать печеночную кому.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может уменьшить толерантность к глюкозе. При сахарном диабете может возникнуть необходимость подбора дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств. Терапия тиазидами может вызвать проявление латентного сахарного диабета. С терапией тиазидными диуретиками связывают увеличение уровней холестерина и триглицеридов. У некоторых пациентов, получающих тиазидные диуретики, могут наблюдаться повышение уровня мочевой кислоты или проявления подагры.

Подагра

У некоторых пациентов терапия тиазидами может повысить уровень мочевой кислоты и/или вызвать подагру. Однако рамиприл может усиливать выведение мочевой кислоты, таким образом ослабляя степень повышения уровня мочевой кислоты под воздействием гидрохлоротиазида.

Нарушения водно-электролитного баланса

Любому пациенту, получающему лечение диуретиками, необходимо периодически определять содержание электролитов в сыворотке крови.

Тиазиды, в т.ч. гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Симптомами нарушения водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, летаргия, сонливость, беспокойство, миалгия или мышечные спазмы, утомляемость мышц, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и такие желудочно-кишечные расстройства, как тошнота и рвота.

Хотя использование тиазидных диуретиков и может привести к развитию гипокалиемии, при одновременном приеме рамиприла возможно уменьшение степени выраженности гипокалиемии, вызванной диуретиками. Вероятность развития гипокалиемии наиболее высока при циррозе печени, у пациентов с повышенным диурезом, при неадекватном пероральном приеме электролитов, а также на фоне лечения кортикостероидами и АКТГ.

В жаркую погоду возможно развитие гипонатриемии у пациентов с периферическими отеками. Недостаток хлоридов обычно бывает незначительным и не нуждается в лечении.

Тиазиды могут снижать выведение ионов кальция с мочой, приводя к незначительному периодическому повышению уровня кальция в крови даже в отсутствие явных нарушений кальциевого метаболизма. Явная гиперкальциемия может указывать на скрытый гиперпаратиреоз. Прием тиазидов следует прекратить до получения результатов исследования функции паращитовидных желез.

Было показано, что тиазиды увеличивают почечную экскрецию магния, что может привести к снижению уровня магния в крови.

Нейтропения/агранулоцитоз

Следует прекратить прием комбинации фиксированных доз рамиприла и гидрохлоротиазида в случае возникновения или подозрения на возникновение нейтропении (количество нейтрофилов менее 1000/мкл).

Антидопинговые тесты

Гидрохлоротиазид, входящий в состав данного лекарственного препарата, может дать положительную реакцию при антидопинговом контроле.

Прочее

Независимо от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы, у пациентов могут развиваться реакции повышенной чувствительности. Сообщалось о возможности обострения течения системной красной волчанки.

Данный лекарственный препарат содержит лактозы моногидрат. Его не следует назначать пациентам с редкими наследственным нарушением толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактазы или синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Хартил-Д оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Благодаря различиям в индивидуальных реакциях у некоторых пациентов может нарушаться способность управлять автомобилем, работать с механизмами, а также выполнять иные виды работ, требующих повышенного внимания. Это особенно выражено в начале лечения и/или после увеличения дозировки.

При нарушениях функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования. При **умеренном нарушении функции почек (КК от 20 до 50 мл/мин в расчете на 1.73 м^2 поверхности тела)** начальная доза обычно составляет 1.25 мг 1 раз/сут (1 таб. 1.25 мг/сут). Максимальная суточная доза не должна превышать 5 мг.

При нарушениях функции печени

При **нарушениях функции печени** может одинаково часто наблюдаться сниженный или повышенный эффект препарата Хартил, поэтому на ранних стадиях лечения этой категории пациентов требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная суточная доза в таких случаях не должна превышать 2.5 мг.

Применение в пожилом возрасте

Для **пожилых пациентов и пациентов с КК от 30 до 60 мл/мин** индивидуальные дозы каждого из компонентов (рамиприла и гидрохлоротиазида) необходимо тщательно подбирать до перехода на комбинированный препарат Хартил-Д.

Применение в детском возрасте

Хартил-Д не рекомендуется **детям и подросткам (в возрасте до 18 лет)** из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности для этой возрастной группы.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Hartil-D