Ко-Диован



Код АТХ:

- C09DA03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Валсартан
- Гидрохлоротиазид

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, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "HGH" на одной стороне и "CG" - на другой.

	1 таб.
валсартан	80 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 8000, тальк, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (7) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от темно-красного до коричневато-красного цвета, овальные, с маркировкой "HHH" на одной стороне и "CG" - на другой.

	1 таб.
валсартан	160 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 8000, тальк, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172).

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (7) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "HXH" на одной стороне и "NVR" - на другой.

	1 таб.
валсартан	160 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 8000, тальк, титана диоксид (Е171), железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е172), железа оксид черный (Е172).

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (7) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Интермедианты

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антигипертензивный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II и тиазидный диуретик.

Активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является ангиотензин II, который образуется из ангиотензина I при участии АПФ. Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в различных тканях. Он имеет широкий спектр физиологических эффектов, включающих в первую очередь как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции АД. Являясь мощным сосудосуживающим веществом, ангиотензин II вызывает прямой прессорный ответ. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке натрия.

Валсартан - активный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Увеличенные сывороточные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT_2-рецепторы, что уравновешивает эффект AT_1-рецепторов. Сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов валсартан не проявляет. Сродство валсартана к AT_1-рецепторам примерно в 20 000 раз выше, чем к AT_2-рецепторам.

Валсартан не ингибирует АПФ, известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Не наблюдается каких-либо побочных эффектов, обусловленных брадикинином. В клинических исследованиях, в которых проводилось сравнение валсартана с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была достоверно ($p<0.05$) ниже у больных, получавших валсартан, чем у больных, получавших ингибитор АПФ (2.6% против 7.9% соответственно). В клиническом исследовании, включавшем больных, у которых ранее при лечении ингибитором АПФ развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19.5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком - в 19% случаев; в то время как в группе больных, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68.5% случаев ($p<0.05$). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

При лечении валсартаном больных с артериальной гипертензией отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением ЧСС.

После приема внутрь препарата в разовой дозе у большинства больных начало антигипертензивного действия отмечается в пределах 2 ч, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 ч. После приема препарата антигипертензивное действие сохраняется более 24 ч. При повторных назначениях препарата максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. При комбинировании с гидрохлоротиазидом достигается достоверное дополнительное снижение АД.

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков является корковый отдел дистальных извитых почечных канальцев, где расположены высоко чувствительные к действию диуретиков рецепторы и где происходит подавление транспорта ионов натрия и хлора. Механизм действия тиазидов связан с подавлением насоса Na^+Cl^-, что, по-видимому, происходит за счет конкуренции за места транспорта Cl^-. В результате этого экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно в одинаковой степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение с мочой калия и, следовательно, снижение концентрации калия в сыворотке. Взаимосвязь между ренином и альдостероном опосредуется ангиотензином II, поэтому назначение антагониста рецепторов ангиотензина II уменьшит потери калия, связанные с применением тиазидного диуретика.

Фармакокинетика

Валсартан

Всасывание

После приема препарата внутрь всасывание валсартана происходит быстро, однако степень всасывания варьирует в широких пределах. Средняя величина биодоступности составляет 23%. Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T_{1/2}$ в α-фазе <1 ч и $T_{1/2}$ в β-фазе около 9 ч).

В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении препарата изменений кинетических показателей не отмечалось. При приеме препарата 1 раз/сут кумуляция незначительная. Концентрации препарата в плазме крови у женщин и мужчин были одинаковы.

Распределение

Валсартан в значительной степени (на 94-97%) связывается с белками сыворотки крови, преимущественно с альбуминами. V_{ss} низкий (около 17 л). По сравнению с печеночным кровотоком (около 30 л/ч), плазменный клиренс валсартана относительно медленный (около 2 л/ч).

Выведение

Выведение Валсартан выводится преимущественно в неизмененном виде, выведение с калом составляет 70% от величины абсорбированной дозы), с мочой выводится около 30%.

При назначении валсартана с пищей AUC уменьшается на 48%, хотя начиная примерно с 8-го часа после приема препарата концентрации валсартана в плазме, как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей, одинаковые. Уменьшение AUC тем не менее не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

После приема внутрь всасывание гидрохлоротиазида происходит быстро, время достижения C_{max} в плазме - около 2 ч. Фармакокинетика гидрохлоротиазида в фазах распределения и выведения описывается в целом биэкспоненциальной нисходящей кривой; $T_{1/2}$ в конечной фазе составляет 6-15 ч.

При приеме внутрь биодоступность гидрохлоротиазида составляет 60-80%.

При одновременном назначении гидрохлоротиазида с пищей отмечалось как повышение, так и снижение его системной биодоступности (по сравнению с соответствующим показателем при приеме натощак). Диапазон этих изменений невелик и клинически незначим.

Распределение

В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы. При повторных назначениях фармакокинетика гидрохлоротиазида не изменяется; при назначении 1 раз/сут кумуляция незначительна.

Выведение

Выводится с мочой: более 95% дозы - в неизмененном виде и около 4% - в виде гидролизата - 2-амино-4-хлоро-m-бензенедисульфонамида.

Валсартан/гидрохлоротиазид

При совместном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида уменьшается примерно на 30%. Одновременное назначение гидрохлоротиазида, со своей стороны, не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Отмеченное взаимодействие не оказывает влияния на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлоротиазида. В контролируемых клинических исследованиях был выявлен выраженный антигипертензивный эффект данной комбинации, который превышал эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У некоторых больных пожилого возраста AUC валсартана была несколько больше, чем у больных молодого возраста, однако оно не является клинически значимым.

Немногочисленные данные позволяют предположить, что у лиц пожилого возраста (как здоровых, так и страдающих артериальной гипертензией) системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев.

AUC валсартана у больных со слабо выраженными (n=6) и умеренно выраженными (n=5) нарушениями функции печени было в 2 раза больше, чем у здоровых добровольцев.

Показания к применению:

— артериальная гипертензия.

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия

Противопоказания:

— тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз и холестаз;

— анурия, выраженные нарушения функции почек (КК<30 мл/мин);

— гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гиперурикемия с клиническими проявлениями, рефрактерные к адекватной терапии;

— беременность;

— повышенная чувствительность к компонентам Ко-Диована.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, т.к. безопасность применения Ко-Диована в этих случаях не установлена.

Способ применения и дозы:

Ко-Диован назначают по 1 таб. 1 раз/сут ежедневно. В зависимости от клинической ситуации рекомендуемая суточная доза составляет 1 таблетку 80/12.5 мг или 1 таблетку 160/12.5 мг. При необходимости назначают по 1 таблетке 160/25 мг.

Пациентам со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек (КК>30 мл/мин) изменений дозы препарата не требуется.

Пациентам со слабо или умеренно выраженной печеночной недостаточностью небилиарного генеза без сопутствующих явлений холестаза также не требуется изменять дозу препарата.

Побочное действие:

Нежелательные явления имели в целом слабовыраженный и преходящий характер.

Данные, приведенные ниже в таблице, основаны на результатах 3 контролируемых исследований. В эти исследования было включено 2159 больных, из которых 2066 получали валсартан в комбинации с гидрохлоротиазидом. Общая частота нежелательных явлений, наблюдавшихся при применении Ко-Диована, была такой же, как и при применении плацебо.

В таблицу были включены все нежелательные явления, зарегистрированные в группе больных, получавших Ко-Диован (независимо от их причинной связи с приемом исследуемого препарата), и которые встречались с частотой 1% и более.

Нежелательные явления	Ко-Диован n=2066 (%)	Плацебо n=93 (%)
Головная боль	5.1	17.2
Головокружение (за исключением вертиго)	3.9	6.5
Назофарингит	2.7	1.1
Чувство усталости	2.0	1.1
Боль в спине	1.5	3.2
Кашель	1.4	0.0
Инфекции верхних отделов	1.4	2.2

дыхательных путей		
Синусит	1.3	3.2
Диарея	1.2	0.0
Боль в груди	1.1	1.1
Боль в конечностях	1.1	0.0
Тошнота	1.0	1.1

С частотой *менее 1%* наблюдались такие нежелательные явления как боль в животе, нарушения зрения, беспокойство, артралгия, артрит, бронхит, диспепсия, одышка, импотенция, бессонница, судороги мышц нижних конечностей, учащенное мочеиспускание, ощущение сердцебиения, сыпь, растяжения, инфекции мочевыводящих путей, вирусные инфекции, отеки, астения, вертиго. Причинная связь этих явлений с применением Ко-Диована не установлена.

Постмаркетинговые исследования свидетельствуют об *очень редких случаях* ангионевротического отека, сыпи, зуда и других реакций повышенной чувствительности/аллергических реакций, включая сывороточную болезнь и васкулит. В *отдельных случаях* наблюдались нарушения функции почек.

Со стороны лабораторных показателей: у 2.2% пациентов, получавших Ко-Диован, концентрации калия в сыворотке снизилась более чем на 20% (снижение этого показателя в группе больных, получавших плацебо, составило 3.3%). В контролируемых клинических исследованиях у 1.4% пациентов, получавших Ко-Диован, было отмечено повышение концентрации креатинина сыворотки (в сравнении с 1.1% для группы больных, получавших плацебо).

В тех клинических исследованиях, где *валсартан применяли в качестве монотерапии*, были отмечены также другие нежелательные явления (причинная связь этих явлений с применением валсартана не установлена): с частотой более 1% - артралгия; с частотой менее 1% - отеки, астения, бессонница, сыпь, снижение либидо, вертиго.

Гидрохлоротиазид широко применяется в течение многих лет, причем чаще в дозах, превышающих ту, которая входит в состав Ко-Диована. Сообщалось о следующих нежелательных реакциях при *проведении монотерапии тиазидными диуретиками, в т.ч. гидрохлоротиазидом*. Часто - крапивница и другие виды сыпи, потеря аппетита, тошнота и рвота, постуральная гипотензия (выраженность которой возрастает при приеме алкоголя, применении средств для наркоза или седативных средств), импотенция. Редко - фотосенсибилизация, боли в животе, запор, диарея, ощущение дискомфорта в ЖКТ, внутрипеченочный холестаз, желтуха, аритмии, головная боль, головокружение, нарушения сна, депрессия, парестезии, нарушения зрения, тромбоцитопения, иногда с пурпурой. Очень редко - некротизирующий васкулит, токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений системной красной волчанки, панкреатит, лейкопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, реакции повышенной чувствительности, нарушения со стороны дыхательной системы (в т.ч. пневмонит и отек легких). Возможны водно-электролитные и метаболические нарушения.

Передозировка:

Симптомы: хотя в настоящее время сведения о передозировке Ко-Диована отсутствуют, основным проявлением, которое можно было бы ожидать, является выраженная артериальная гипотензия.

Лечение: если препарат был принят недавно, следует вызвать рвоту. При артериальной гипотензии обычным методом терапии является внутривенное введение физиологического раствора.

Валсартан нельзя вывести из организма при помощи гемодиализа по причине его значительного связывания с белками плазмы. В то же время для выведения из организма гидрохлоротиазида гемодиализ эффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Учитывая механизм действия антагонистов ангиотензина II, нельзя исключить риск негативного влияния на плод при применении препаратов этой группы. Известно, что действие ингибиторов АПФ на матку в случае их назначения беременным женщинам во II и III триместрах, приводит к повреждению или гибели развивающегося плода. Введение тиазидного диуретика в полость матки приводило к развитию тромбоцитопении у плода или в неонатальном периоде, а также к развитию других нежелательных явлений, которые отмечаются в последующем у взрослых. Поэтому Ко-Диован, как и любой другой препарат, оказывающий непосредственное влияние на РААС, не следует применять при беременности и в период лактации. Если беременность выявлена в период лечения Ко-Диованом, препарат следует отменить как можно скорее.

Неизвестно, проникает ли валсартан в грудное молоко у человека.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, а также выделяется с грудным молоком. Поэтому не рекомендуется применять Ко-Диован у кормящих матерей.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что валсартан выделяется с грудным молоком у крыс.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Возможно усиление антигипертензивного эффекта при совместном применении с другими антигипертензивными препаратами.

При одновременном применении солей калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли или любых других лекарственных препаратов, которые могут вызвать повышение концентрации калия в крови (например, гепарина), требуется осторожность и частое определение концентрации калия в крови.

При одновременном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке и усиление в связи с этим токсических проявлений. Опыт совместного применения валсартана и препаратов лития пока отсутствует, поэтому в этом случае рекомендуется контроль концентрации лития в сыворотке.

Не было отмечено клинически значимого взаимодействия при проведении монотерапии валсартаном на фоне применения следующих лекарственных средств: циметидина, варфарина, фуросемида, дигоксина, атенолола, индометацина, гидрохлоротиазида, амлодипина, глибенкламида.

Поскольку в состав Ко-Диована входит *тиазидный диуретик*, потенциально возможно следующее лекарственное взаимодействие.

Тиазиды потенцируют действие курареподобных миорелаксантов.

Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия гидрохлоротиазида, входящего в состав Ко-Диована, при одновременном применении с НПВС (например, с производными салициловой кислоты, индометацином). Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Риск развития гипокалиемии повышается при одновременном назначении салуретиков, кортикостероидов, АКТГ, амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина G и производных салициловой кислоты.

Тиазидные диуретики могут вызвать такие нежелательные эффекты, как гипокалиемия или гипомагниемия, которые, в свою очередь, повышают риск развития аритмии при одновременном применении сердечных гликозидов.

Может потребоваться коррекция дозы инсулина или перорального гипогликемического препарата.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков может увеличить частоту реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу; увеличить риск развития побочных эффектов амантадина; усилить гипергликемическое действие диазоксида; уменьшить выведение почками цитотоксических препаратов (например, циклофосфамида, метотрексата) и привести к потенцированию их миелосупрессивного действия.

Повышение биодоступности тиазидного диуретика наблюдается при одновременном назначении холиноблокаторов (например, атропина, беперидена), что, по-видимому, связано со снижением двигательной активности ЖКТ и замедлением опорожнения желудка.

Сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном назначении тиазидного диуретика и метилдопы.

Колестирамин уменьшает всасывание тиазидных диуретиков.

При совместном применении тиазидных диуретиков с витамином D или солями кальция возможно потенцирование повышения концентрации кальция в сыворотке.

Одновременное назначение циклоспорина может повысить риск развития гиперурикемии и появления симптомов, напоминающих обострение подагры.

Особые указания и меры предосторожности:

Изменения баланса электролитов сыворотки

Следует с осторожностью применять Ко-Диован одновременно с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, а также с лекарственными препаратами, которые могут вызвать повышение концентрации калия в крови (например, гепарином).

Имеются сообщения о развитии гипокалиемии при лечении тиазидными диуретиками. Рекомендуется частый контроль концентрации калия в крови.

При применении тиазидных диуретиков может развиться гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз. Тиазиды вызывают повышение экскреции с мочой магния, что может привести к гипомагниемии.

Дефицит в организме натрия и/или ОЦК

У больных с выраженным дефицитом в организме натрия и/или ОЦК, например получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале лечения Ко-Диованом может возникать артериальная гипотензия с клиническими проявлениями. Перед началом лечения Ко-Диованом следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или ОЦК.

В случае развития гипотензии пациента следует уложить и, при необходимости, провести в/в инфузию физиологического раствора. После стабилизации АД лечение Ко-Диованом может быть продолжено.

Нарушение функции почек

Больным с нарушением функции почек при КК более 30 мл/мин не требуется коррекции дозы препарата.

В настоящее время нет данных о применении Ко-Диована у больных с выраженными нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) и у больных, находящихся на гемодиализе.

Нарушение функции печени

Не требуется изменения дозы Ко-Диована у больных со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции печени при отсутствии явлений холестаза, хотя у этой категории пациентов препарат следует применять с осторожностью. Заболевания печени не оказывают существенного влияния на фармакокинетику гидрохлоротиазида, поэтому снижения его дозы не требуется.

В настоящее время нет данных по применению валсартана у больных с тяжелыми нарушениями функции печени.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Ко-Диована у детей до настоящего времени не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При назначении Ко-Диована рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении механизмами.

При нарушениях функции почек

Больным с нарушением функции почек при КК более 30 мл/мин не требуется коррекции дозы препарата.

В настоящее время нет данных о применении Ко-Диована у больных с выраженными нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) и у больных, находящихся на гемодиализе.

При нарушениях функции печени

Не требуется изменения дозы Ко-Диована у больных со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции печени при отсутствии явлений холестаза, хотя у этой категории пациентов препарат следует применять с осторожностью. Заболевания печени не оказывают существенного влияния на фармакокинетику гидрохлоротиазида, поэтому снижения его дозы не требуется.

В настоящее время нет данных по применению валсартана у больных с тяжелыми нарушениями функции печени.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность применения Ко-Диована у детей до настоящего времени не установлены.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С; предохранять от действия влаги. Срок годности таблеток 80/12.5 мг и 160/12.5 мг - 3 года, таблеток 160/25 мг - 2 года.

Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ko-Diovan