Тритаце



Код АТХ:

- C09AA05

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Рамиприл

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки продолговатые, светло-желтого цвета с разделительной риской с обеих сторон и гравировкой "2,5/стилизованное изображение буквы h" и "2,5/HMR" с другой стороны.

	1 таб.
рамиприл	2.5 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат, краситель железа оксид желтый (E172).

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

Таблетки продолговатые, светло-розового цвета с вкраплениями более темного или светлого оттенка, с разделительной риской с обеих сторон и гравировкой "5/стилизованное изображение буквы h" и "5/HMP" с другой стороны.

	1 таб.
рамиприл	5 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат, краситель железа оксид красный (E172).

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

Таблетки продолговатые, белого или почти белого цвета, с разделительной риской с обеих сторон, "перетяжками" на боковых сторонах в области риски и гравировкой "HMO/HMO" на одной стороне.

	1 таб.
рамиприл	10 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат.

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

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антигипертензивный препарат, ингибитор АПФ.

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

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

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

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

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

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

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

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

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие или сосудистых поражений (диагностированная ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе), или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентраций общего холестерина, снижение концентраций 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.

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

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

Фармакокинетика

Всасывание, распределение и метаболизм

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ (50-60%). Пища не влияет на полноту всасывания, но замедляет абсорбцию.

Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом, в печени путем гидролиза), в результате которого образуется его единственный активный метаболит - рамиприлат, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает активность рамиприла. Кроме этого, в результате метаболизма рамиприла образуется не обладающий фармакологической активностью дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой, рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.

Биодоступность рамиприла после приема внутрь колеблется от 15% (для дозы 2.5 мг) до 28% (для дозы 5 мг). Биодоступность активного метаболита - рамиприлата - после приема внутрь 2.5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45% (по сравнению с его биодоступностью после в/в введения в тех же дозах).

C_{max} рамиприла и рамиприлата достигается в плазме крови через 1 и 2-4 ч соответственно. Связывание рамиприла с белками плазмы крови составляет 73%, рамиприлата - 56%.

Выведение

Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: фаза начального распределения и выведения с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющая приблизительно 3 ч, затем промежуточная фаза с периодом $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющая приблизительно 15 ч и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющая приблизительно 4-5 дней. Эта конечная фаза связана с медленной диссоциацией рамиприлата из связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла в дозе 2.5 мг и более C_{ss} концентрация рамиприлата в плазме достигается приблизительно через 4 дня лечения.

При курсовом назначении препарата $T_{1/2}$ составляет 13-17 ч.

После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39% радиоактивности выводится через кишечник и около 60% - почками.

После приема внутрь 5 мг рамиприла у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выделяются почками и через кишечник в течение первых 24 ч после приема.

Приблизительно 80-90% метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. Рамиприла глюкуронид и рамиприла дикетопиперазин составляют приблизительно 10-20% от общего количества, а содержание в моче неметаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушениях функции почек с КК менее 60 мл/мин выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

При приеме рамиприла в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к замедлению пресистемного метаболизма рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата.

У здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1.5-1.8-кратное увеличение плазменных концентраций рамиприлата и AUC.

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

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

Показания к применению:

— эссенциальная гипертензия;

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

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

— снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: у пациентов с подтвержденной ИБС, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование; у пациентов с инсультом в анамнезе; у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий; у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций общего холестерина, снижение плазменных концентраций холестерин-ЛПВП, курение).

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

Относится к болезням:

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

Противопоказания:

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

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

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

— гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

— первичный гиперальдостеронизм;

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

— гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен);

— беременность;

— период лактации;

— нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВП, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами (опыт клинического применения недостаточен);

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

— возраст до 18 лет (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 липопротеинов низкой плотности с использованием сульфата декстрана (опасность развития реакций повышенной чувствительности);

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

осы;

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

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

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

— нестабильная стенокардия;

— опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;

— легочное сердце.

С *осторожностью*

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

— состояния, сопровождающиеся повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек (выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с гипотензивным действием; гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек); предшествующий прием диуретиков; нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения);

— нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла;

— при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше Состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС);

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

— состояние после трансплантации почек;

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

— сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии);

— пожилой возраст (риск усиления гипотензивного действия);

— гиперкалиемия.

Способ применения и дозы:

Таблетки необходимо проглатывать целиком (не разжевывать), и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от приема пищи (то есть, таблетки могут приниматься как до, так и во время или после еды). Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата больным.

Лечение препаратом Тритаце обычно является длительным, а его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом.

Если не назначается иначе, то при нормальной функции почек и печени рекомендуются представленные далее режимы дозирования.

При эссенциальной гипертензии

Обычно начальная доза составляет 2.5 мг 1 раз/сут утром (в этом случае можно использовать таблетки Тритаце 2.5 мг или 1/2 таблетки 5 мг с риской). Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3-х недель и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг/сут. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2-3 недели она может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы - 10 мг/сут.

В качестве альтернативы к увеличению дозы до 10 мг в сутки при недостаточной гипотензивной эффективности суточной дозы 5 мг, возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности диуретиков или блокаторов медленных кальциевых каналов.

При хронической сердечной недостаточности

Рекомендованная начальная доза - 1.25 мг 1 раз/сут (в этом случае можно использовать 1/2 таблетки Тритаце 2.5 мг с риской). В зависимости о реакции на проводимую терапию пациента доза может увеличиваться. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1-2 недели. Если требуется прием суточной дозы 2.5 мг и выше она может даваться как однократно в сутки, так и делиться на 2 приема.

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг.

При диабетической или недиабетической нефропатии

Рекомендованная начальная доза - 1.25 мг 1 раз/сут (в этом случае можно использовать 1/2 таблетки Тритаце 2.5 мг с риской). Доза может увеличиваться до 5 мг 1 раз/сут. При данных состояниях дозы выше 5 мг 1 раз/сут в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.

Для снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

Рекомендованная начальная доза - 2.5 мг 1 раз/сут (в этом случае можно использовать таблетки Тритаце 2.5 мг или 1/2 таблетки 5 мг с риской).

В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1 неделю лечения, а в течение следующих 3 недель лечения - увеличить ее до обычной поддерживающей дозы 10 мг 1 раз/сут.

Дозы, превышающие 10 мг, в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.

Применение препарата у пациентов с КК менее 0.6 мл/сек изучено недостаточно.

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

Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг/сут, разделенная на две разовые дозы по 2.5 мг, которые принимаются одна утром, а вторая - вечером (в этом случае можно использовать таблетки Тритаце 2.5 мг или 1/2 таблетки 5 мг с риской). Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение двух дней давать по 1.25 мг 2 раза в сутки (в этом случае можно использовать 1/2 таблетки Тритаце 2.5 мг с риской).

Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении удваивалась с интервалом 1-3 дня. Позднее общая суточная доза, которая вначале делилась на две дозы, может даваться однократно.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 10 мг.

В настоящее время опыт лечения пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным. Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения препаратом Тритаце, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы - 1.25 мг 1 раз/сут (в этом случае можно использовать 1/2 таблетки Тритаце 2.5 мг с риской) и особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

Применение у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

При **КК от 50 до 20 мл/мин** начальная суточная доза обычно составляет 1.25 мг (в этом случае можно использовать 1/2 таблетки Тритаце 2.5 мг с риской). Максимально допустимая суточная доза - 5 мг

Пациенты с не полностью скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациенты с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациенты, для которых чрезмерное снижение АД представляет определенный риск (например, при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий)

Начальная доза снижается до 1.25 мг/сут (в этом случае можно использовать 1/2 таблетки Тритаце 2.5 мг с риской).

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Необходимо при возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Тритаце или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких больных следует начинать с самой низкой дозы, равной 1.25 мг рамиприла (в этом случае можно использовать 1/2 таблетки Тритаце 2.5 мг с риской), принимаемой 1 раз/сут утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) "петлевых" диуретиков больные должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза уменьшается до 1.25 мг/сут (в этом случае можно использовать 1/2 таблетки Тритаце 2.5 мг с риской).

Пациенты с нарушениями функции печени

Реакция АД на прием препарата Тритаце может как увеличиваться (за счет замедления выведения рамиприлата), так и уменьшаться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприлат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза - 2.5 мг (в этом случае можно использовать таблетки Тритаце 2.5 мг или 1/2 таблетки 5 мг с риской).

Побочное действие:

Указанные ниже нежелательные эффекты даются в сооветствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто (≥10%), часто (≥1%, но <10%), иногда (≥0.1%, но <1%), редко (≥0.01%, но <0.1%), очень редко (<0.01%, включая единичные случаи), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; иногда - ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмии (появление или усиление), сердцебиение, периферические отеки, приливы крови к коже лица; редко - возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит; частота неизвестна - синдром Рейно.

Со стороны ЦНС: часто - головная боль, ощущение "легкости" в голове; иногда - головокружение, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость; редко - тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания; частота неизвестна - ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций, парестезии (ощущение жжения), паросмия (нарушение восприятия запахов), нарушение внимания.

Стороны органа зрения: иногда - зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения; редко - конъюнктивит.

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

Со стороны дыхательной системы: часто - сухой кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; иногда - 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; иногда - панкреатит, в т.ч. с летальным исходом (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интестинальный ангионевротический отек, боли в животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; редко - глоссит; частота неизвестна - афтозный стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта).

Со стороны гепатобилиарной системы: иногда - повышение активности печеночных ферментов и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови; редко - холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; частота неизвестна - острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: иногда - нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: иногда - преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо; частота неизвестна: гинекомастия.

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

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: часто - кожная сыпь (в частности макулопапулезная); иногда - ангионевротический отек, в т.ч. с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз; редко - эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолиз; очень редко - реакции фотосенсибилизации; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция.

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

Нарушения со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: часто - повышение концентрации калия в крови; иногда - анорексия, снижение аппетита; частота неизвестна - снижение концентрации натрия в крови.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение концентрации антинуклеарных антител.

Общие нарушения: часто - боли в груди, чувство усталости; иногда - повышение температуры тела; редко - астения (слабость).

Передозировка:

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

Лечение: промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (при возможности в течение первых 30 мин). В случае выраженного снижения АД к терапии по восполнению ОЦК и восстановлению электролитного баланса может быть добавлено введение альфа$_1$-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин) и ангиотензина II (ангиотензинамид). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо мониторировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Рамиприл противопоказан при беременности, т.к. может оказывать неблагоприятное воздействие на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация костей черепа, гипоплазия легких.

Поэтому перед началом приема препарата у **женщин детородного возраста** следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность, то лечение ингибиторами АПФ должно быть прекращено.

В случае наступления беременности во время лечения препаратом Тритаце, следует, как можно скорее, прекратить его прием и перевести пациентку на прием других препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.

Если лечение препаратом Тритаце необходимо в период кормления грудью, то грудное вскармливание должно быть прекращено.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Противопоказанные комбинации

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

Не рекомендуемые комбинации

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

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С гипотензивными средствами (особенно диуретиками) и другими препаратами, снижающими АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами) отмечается потенцирование гипотензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует контролировать уровень натрия в сыворотке крови.

Со снотворными, наркотическими и обезболивающими средствами возможно более выраженное снижение АД.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином) отмечается уменьшение гипотензивного действия рамиприла, требуется тщательный контроль АД.

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

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

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

Комбинации, которые следует принимать во внимание

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

С гепарином возможно повышение концентрации калия в сыворотке крови.

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

С этанолом отмечается усиление вазодилатации. Рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

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

При проведении десенсибилизирующей терапии при повышенной чувствительности к ядам насекомых ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых.

Особые указания и меры предосторожности:

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

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

Если препарат Тритаце используется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, так как у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД.

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

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

Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, т.к. они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ, в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек.

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

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

Во время лечения препаратом Тритаце не рекомендуется употреблять алкоголь.

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

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

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

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

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

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

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

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическое) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

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

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Тритаце (до 1 раза в месяц в первые 3-6 месяцев лечения)

Контроль функции почек (определение сывороточных концентраций креатинина)

При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с острой и хронической сердечной недостаточностью, нарушением функции почек, после трансплантации почек, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение концентрации сывороточного креатинина может быть показателем снижения функции почек).

Контроль концентрации электролитов

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

Контроль гематологических показателей (концентрация гемоглобина, количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула)

Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови, для выявления возможной лейкопении. Более регулярный мониторинг рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или у пациентов, получающих одновременно другие лекарственные средства, способные изменять картину периферической крови (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у больных с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При выявлении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000/мкл) требуется прекращение лечения ингибиторами АПФ.

При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например, лихорадки, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

Определение активности печеночных ферментов, концентрации билирубина в крови

При появлении желтухи или значимого повышения активности печеночных ферментов лечение Тритаце следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за больным.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом Тритаце необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, включая управление автомобилем, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. на фоне его приема возможно появление головокружения, снижения быстроты психомоторных реакций, внимания, особенно после приема первой дозы,

При нарушениях функции почек

С осторожностью применять при выраженных нарушениях функции почек.

Препарат противопоказан при почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 20 мл/мин при поверхности тела 1.73 $м^2$), при гемодиализе.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* применять при выраженных нарушениях функции печени.

Применение в пожилом возрасте

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) - начальная доза уменьшается до 1.25 мг/сут (в этом случае можно использовать 1/2 таблетки Тритаце 2.5 мг с риской).

Применение в детском возрасте

Противопоказание: возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен).

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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