ЛП-№(004078)-(РГ-RU) от 20.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Хартил-Д, 5 мг + 25 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: гидрохлоротиазид и рамиприл

Каждая капсула содержит 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат - 50 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Белые овальные таблетки с фаской, с риской на обеих сторонах, на одной стороне таблетки - гравировка «5» и «25» по разные стороны от риски.

С помощью риски таблетки можно разделить на две равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат показан к применению у взрослых.

Артериальная гипертензия (АГ) (у пациентов, которым показана комбинированная гипотензивная терапия).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат не предназначен для начала терапии АГ. Дозы препарата подбираются индивидуально. Подбор доз проводится врачом в соответствии с тяжестью АГ и наличием связанных с ней факторов риска, а также переносимостью препарата.

Доза комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл подбирается путем подбора (постепенного повышения или, при необходимости, снижения) доз отдельных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

препаратов рамиприла и гидрохлоротиазида. Особенно осторожно следует проводить титрование доз у пациентов, находящихся на гемодиализе.

После того, как пациенту будут подобраны дозы гидрохлоротиазида и рамиприла, для большего удобства пациентов их прием может быть заменен на прием препарата Хартил-Д.

Обычная начальная доза: 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки (1/2 таблетки препарата Хартил-Д). При необходимости доза может увеличиваться до достижения целевого уровня артериального давления (АД) с интервалом 2-3 недели (1 таблетка препарата Хартил-Д). Максимальные суточные дозы составляют 10 мг в пересчете на рамиприл и 25 мг в пересчете на гидрохлоротиазид.

У пациентов, у которых не удается достичь необходимого снижения АД при монотерапии рамиприлом в дозе 5 мг, или у пациентов, у которых необходимое снижение АД достигается при применении рамиприла в дозе 5 мг и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг, принимаемых в виде отдельных препаратов, возможно применение препарата Хартил-Д (25 мг + 5 мг).

В большинстве случаев АД будет снижаться в достаточной степени при приеме гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг и рамиприла в дозе 2,5 мг (1/2 таблетки препарата Хартил-Д) до гидрохлоротиазида в дозе 25 мг и рамиприла в дозе 5 мг (1 таблетка препарата Хартил-Д).

Особые группы пациентов

Пациенты, принимающие диуретики

Пациентам, получавшим предшествующее лечение диуретиками, перед приемом препарата Хартил-Д по возможности за 2-3 или более дней (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) их следует отменить или, по крайней мере, снизить дозы.

Если прекращение приема диуретиков невозможно, рекомендуется начинать лечение с самых низких доз рамиприла (1,25 мг в сутки) в этой комбинации, принимая отдельные препараты рамиприла и гидрохлоротиазида. Рекомендуется, чтобы в дальнейшем перевод на прием комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл проводился таким образом, чтобы начальная суточная доза не превышала 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида (1/2 таблетки препарата Хартил-Д).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Пациенты с почечной недостаточностью

Лечение препаратом Хартил-Д противопоказано при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин), так как препарат содержит гидрохлоротиазид. Пациентам с нарушением функции почек может потребоваться снижение доз комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл.

При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела лечение начинается с монотерапии рамиприлом в суточной дозе 1,25 мг.

После постепенного повышения дозы рамиприла лечение комбинированным препаратом начинается с дозы 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида (1/2 таблетки препарата Хартил-Д). Максимальная разрешенная суточная доза для пациентов с почечной недостаточностью составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида (1 таблетка препарата Хартил-Д).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Лечение пациентов с легкими (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) или умеренными (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени препаратом Хартил-Д должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением. Максимальная суточная доза рамиприла должна составлять 2,5 мг, гидрохлоротиазида - 12,5 мг (1/2 таблетки препарата Хартил-Д). Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказано применение препарата Хартил-Д (см. раздел 4.3.).

Лица пожилого возраста

Лечение должно начинаться с более низких доз, и повышение доз должно быть более постепенным (с наименьшим шагом повышения доз) в связи с большей вероятностью развития побочных эффектов, особенно у ослабленных пациентов пожилого возраста.

Пропуск дозы

При пропуске очередного приема препарата Хартил-Д пропущенную дозу следует принять как можно скорее. Однако, если это обнаружено очень близко ко времени приема следующей дозы, то необходимо пропустить прием пропущенной дозы и вернуться к обычному режиму дозирования, не допуская удвоения дозы в короткий промежуток времени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Дети

Препарат Хартил-Д противопоказан для применения у детей и подростков младше 18 лет, данных по безопасности и эффективности недостаточно.

Способ применения

Внутрь.

Хартил-Д следует принимать однократно ежедневно утром, запивая достаточным количеством жидкости (1/2 стакана). Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Таблетки нельзя измельчать или разжевывать.

С помощью риски таблетки можно разделить на две равные дозы.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гидрохлоротиазиду, другим тиазидным диуретикам, производным сульфонамидов, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный или идиопатический, а также связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ);
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) или гемодиализ;
- Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной функционирующей почки);
- Клинически значимые отклонения от нормы содержания электролитов в плазме крови, такие как гипокалиемия, гипомагниемия или гиперкальциемия (возможность их усугубления при лечении препаратом Хартил-Д);
- Нарушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие клинического опыта применения; известно, что при этих состояниях минимальные нарушения водно-электролитного баланса могут спровоцировать печеночную кому);
- Анурия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида);
- Беременность;
- Период грудного вскармливания;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- Возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен);
- Гемодиализ или гемофильтрация с применением некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности, в том числе тяжелых анафилактоидных реакций), и аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности, в том числе, тяжелых анафилактоидных реакций);
- Тяжелая артериальная гипотензия;
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и /или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека;
- Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, наследственным дефицитом лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как в состав препарата Хартил-Д входит лактозы моногидрат.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

<u>С осторожностью</u>

- При одновременном применении с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, или с АРА II (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек);
- При состояниях, сопровождающихся повышенной активностью РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек (см. раздел 4.4);
    - тяжелая АГ, особенно злокачественная АГ;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- хроническая сердечная недостаточность (ХСН), особенно тяжелой степени или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с гипотензивным действием (см. раздел 4.4);
- гемодинамически значимое нарушение оттока крови из левого желудочка (ЛЖ) или притока крови в ЛЖ (гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП));
- реноваскулярные заболевания, включая гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (требуется тщательный контроль концентрации креатинина в плазме крови (см. раздел 4.8);
- предшествующее лечение диуретиками;
- нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и/или поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения (при неадекватном восполнении потерь жидкости и натрия).

- При состояниях, при которых выраженное снижение АД является особенно опасным (гемодинамически значимый стеноз коронарных или мозговых артерий, требуется регулярное наблюдение за состоянием пациента, особенно в начале лечения препаратом).
- При нарушениях функции почек со СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении (требуется коррекция режима дозирования (см. раздел 4.2) и регулярный контроль функции почек, особенно в начале лечения (см. раздел 4.4));
- При состоянии после трансплантации почки (требуется регулярный контроль функции почек, особенно в начале лечения);
- При нарушениях функции печени (риск ухудшения функции печени, отсутствие достаточного клинического опыта применения препарата (см. раздел 4.8);
- При системных заболеваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка (СКВ) или склеродермия (повышается риск развития нарушений иммунных реакций, риск снижения количества лейкоцитов в периферической крови);
- При угнетении костномозгового кроветворения, сопутствующей терапии кортикостероидами (глюкокортикостероидами (ГКС) и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

минералокортикостероидами), иммуномодуляторами, цитостатиками, антиметаболитами, аллопуринолом, прокаинамидом (повышается риск снижения количества лейкоцитов в периферической крови (см. разделы 4.5, 4.8));

- При сахарном диабете (риск развития гиперкалиемии, а в случае применения гипогликемических средств (препаратов инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь (производных сульфонилмочевины)) – риск развития гипогликемических реакций в связи с наличием в составе препарата рамиприла и риск повышения концентрации глюкозы в крови в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида) (см. разделы 4.5, 4.8);
- У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) (риск более выраженного антигипертензивного действия, незначительный опыт применения препарата, требуется более регулярный контроль функции почек);
- Первичный гиперальдостеронизм;
- Проведение десенсибилизации ядом перепончатокрылых;
- Хирургическое вмешательство/общая анестезия;
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания;
- Применение у пациентов негроидной расы;
- Гиперкалиемия, гиперкальциемия;
- Немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе (см. раздел 4.4).

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек применение гидрохлоротиазида может вызвать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль КК. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушение функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени или печеночной энцефалопатией применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае проявления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызвать уменьшение объема циркулирующей крови (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в плазме крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне применения гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия < 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ИБС, ХСН. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль пациентов с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов плазмы крови.

Хориоидальный выпот / острая миопия / вторичная закрытая глаукома

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом полей зрения, острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т.ч. гидрохлоротиазид) могут вызвать обострение или прогрессирование СКВ, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей (УФ-лучей).

НМРК (см. раздел 4.8)

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития НМРК - базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида. Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида (см. раздел 4.8).

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Хартил-Д и провести соответствующее лечение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Рамиприл

Беременность

Ингибиторы АПФ (такие как рамиприл) или АРА II не следует начинать принимать в период беременности. Если существует необходимость продолжения терапии с применением ингибиторов АПФ/АРА II, то пациенткам, планирующим беременность, нужно изменить терапевтический режим на альтернативное антигипертензивное лечение, которое отвечает требованиям безопасности при его назначении во время беременности. При подтверждении беременности лечение с применением ингибиторов АПФ/АРА II должно быть немедленно прекращено и, при необходимости, должно быть начато применение альтернативной терапии.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение препарата Хартил-Д с препаратами, содержащими алискирен или АРА II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском выраженного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности (ОПН)). Если двойная блокада РААС считается абсолютно необходимой, она может проводиться только под контролем специалиста с частым контролем функции почек, электролитов и АД. Одновременное применение препарата Хартил-Д с препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью (СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.5, 4.8).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3, 4.5).

Ангионевротический отек лица, шеи или конечностей (см. раздел 4.8).

При лечении ингибиторами АПФ в основном после приема первой дозы наблюдались случаи ангионевротического отека. При развитии ангионевротического отека во время лечения ингибитором АПФ требуется немедленное прекращение его приема. Так как ангионевротический отек с вовлечением гортани может привести к летальному исходу, в случае отека лица, конечностей, губ, языка и голосовых связок и особенно, развития стридорозного дыхания следует немедленно прекратить прием препарата Хартил-Д и немедленно начать лечение, направленное на купирование ангионевротического отека. В случаях, когда отек локализуется на лице и губах, это состояние обычно разрешается без лечения, для снятия симптомов могут применяться антигистаминные средства. При распространении отека на язык, голосовые связки или обструкцию дыхательных путей, в таких случаях необходимо безотлагательно начать соответствующее лечение (в том числе, немедленное подкожное или медленное внутривенное введение эпинефрина (адреналина) под контролем ЭКГ и АД). Рекомендуется госпитализация в течение не менее 12–24 ч и выписка из стационара только после полного купирования симптомов ангионевротического отека.

Ангионевротический отек тонкого кишечника

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, сообщалось о развитии ангионевротического отека тонкого кишечника, который проявлялся болями в животе (с тошнотой или рвотой, или без них), при этом в некоторых случаях одновременно наблюдался ангионевротический отек лица. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства.

Симптомы ангионевротического отека кишечника проходили после прекращения приема ингибитора АПФ.

Кашель

При приеме препарата Хартил-Д возможно возникновение «сухого» кашля, обычно исчезающего после отмены препарата. Такую вероятность нужно учитывать при проведении дифференциального диагноза кашля (см. раздел 4.8).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Этнические различия

Ингибиторы АПФ способствуют повышению частоты возникновения ангионевротического отёка у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может проявлять меньшую эффективность при снижении АД у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это происходит из-за высокой распространенности АГ с низкой активностью ренина в данной популяции.

Анафилактоидные реакции на ингибиторы АПФ

При приеме ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития анафилактического шока во время проведения гемодиализа с применением высокопроточных мембран (например, полиакрилнитриловых мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Хартил-Д и такого типа мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно применение других типов мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с применением декстрана сульфата. Этих реакций удавалось избежать с помощью временного прекращения терапии ингибитором АПФ перед проведением каждого очередного афереза. Антигистаминные препараты неэффективны для терапии этих реакций.

Получены отдельные сообщения о пациентах с продолжительными угрожающими жизни анафилактоидными реакциями, возникавшими во время десенсибилизирующего лечения ядом пчел, ос и т.п. У некоторых пациентов этих реакций удавалось избегать при предварительной временной отмене ингибиторов АПФ на срок, продолжительностью не менее 24 ч.

Реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду не зависят от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы.

Выраженное снижение АД

После применения рамиприла, обычно после первой или второй дозы, либо после увеличения дозы возможно чрезмерное снижение АД, которое наиболее вероятно у пациентов, у которых объем циркулирующей крови (ОЦК) был снижен в результате диуретической терапии, ограниченного поступления поваренной соли с пищей, диализа, диареи, рвоты или обильного потоотделения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Обычно рекомендуется, чтобы дегидратация, гиповолемия и гипонатриемия корректировались перед началом применения препарата (однако у пациентов с ХСН восполнение ОЦК следует проводить с большой осторожностью, т.к. имеется опасность декомпенсации из-за чрезмерной нагрузки объемом).

Транзиторное чрезмерное снижение АД не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного выраженного снижения АД следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Пациенты с активацией РААС

При состояниях, при которых имеет место активация РААС и/или функция почек зависит от её активности (см. раздел 4.4 «С осторожностью»), при ингибировании АПФ имеется повышенный риск выраженного снижения АД и нарушения функции почек. Поэтому в таких случаях в начале лечения или в начале увеличения первоначально принимаемой дозы, требуется тщательный контроль АД до того времени, когда больше не ожидается дальнейшего снижения АД.

У пациентов с ХСН тяжелой степени (в том числе, сопровождающейся почечной недостаточностью) терапия ингибитором АПФ может вызвать чрезмерное снижение АД и сопровождаться олигурией и (или) прогрессирующей азотемией с ОПН, вплоть до летального исхода. У таких пациентов начало лечения препаратом Хартил-Д или его продолжение должно проводиться только после принятия мер против резкого снижения АД и ухудшения функции почек.

Пациенты, для которых выраженное снижение АД представляет особую опасность

Особую опасность выраженное снижение АД представляет для пациентов с ИБС или с выраженным атеросклерозом мозговых сосудов, так как в этом случае возможно развитие инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта (см. раздел 4.4 «С осторожностью»). Такие пациенты подлежат строгому наблюдению в начале лечения и при увеличении дозы препарата.

Пациенты с дегидратацией

Всех пациентов следует предупреждать о том, что дегидратация вследствие усиленного потоотделения (в том числе, и при жаркой погоде или физической нагрузке), рвоты, диареи может приводить к чрезмерному снижению АД, и в этих случаях вопрос о применяемых дозах рамиприла и гидрохлоротиазида должен решаться врачом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Хирургия и анестезия

Перед хирургическими вмешательствами (включая стоматологические) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о приеме ингибиторов АПФ. Если во время анестезии происходит чрезмерное снижение АД, его можно корректировать путем восполнения ОЦК.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на гипотензивные препараты, действующие через ингибирование РААС. Поэтому препарат Хартил-Д не является препаратом выбора для лечения первичного гиперальдостеронизма.

Контроль гематологических показателей

При приеме препарата Хартил-Д рекомендуется контролировать число лейкоцитов для выявления возможной лейкопении. Регулярный контроль рекомендуется проводить в начале лечения и у пациентов с нарушениями функции почек, заболеваниями соединительной ткани (СКВ, склеродермия) или у пациентов, получающих другие препараты, способные изменять картину периферической крови (см. разделы 4.5, 4.8).

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) необходим также контроль количества тромбоцитов в периферической крови.

Контроль функции почек

Вследствие подавления РААС у предрасположенных пациентов возможно ухудшение функции почек; этот риск увеличивается при одновременном применении диуретиков.

Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек в первые недели лечения и в последующем, особенно у следующих групп пациентов:

- у пациентов с ХСН;
- у пациентов с реноваскулярными заболеваниями, включая гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (у таких пациентов даже незначительное повышение сывороточной концентрации креатинина может быть проявлением одностороннего снижения почечной функции);
- у пациентов с нарушениями функции почек;
- у пациентов после трансплантации почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

У пациентов с почечной недостаточностью требуется особая осторожность при лечении препаратом Хартил®-Д, и в этих случаях применяются меньшие дозы препарата (см. раздел 4.2).

Недостаточный опыт накоплен в отношении применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Контроль содержания электролитов и концентрации глюкозы в крови

Лечение препаратом Хартил-Д требует регулярного контроля концентрации натрия, калия, кальция, мочевой кислоты в сыворотке крови и глюкозы в крови. Пациентам с нарушениями функции почек и пациентам с нарушениями водно-электролитного баланса требуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит лактозы моногидрат.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в каждой таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

В связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска - гипокалиемия), следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

• *антиаритмические лекарственные препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);

• *антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;

• другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:

- нейролептики: *фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: *трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)* (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: *фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); *макролиды* (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм);
- противогрибковые средства: *азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
- *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
- *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
- *средства, влияющие на моторику ЖКТ* (цизаприд);
- *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- *прочие лекарственные средства* (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

Следует определить концентрацию калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать ее до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (адренокортикотропный гормон АКТГ)), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника.

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль концентрации калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2–3 дня до начала терапии ингибиторами АПФ для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития ОПН вследствие снижения СКФ. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему (ЦНС).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиаздные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Витамин D

При одновременном применении с гидрохлоротиазидом возможно повышение концентрации кальция в сыворотке крови (вследствие замедления выведения кальция почками), требуется тщательный мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль концентрации натрия в плазме крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать концентрацию топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия и корректировать дозу топирамата.

СИОЗС

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль концентрации натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Антикоагулянты для приема внутрь

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект антикоагулянтов для приема внутрь.

Йодосодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития ОПН, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение концентрации кальция в плазме крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в ЖКТ на 85% и 43% соответственно. Сульфонамидные диуретики можно принимать не менее чем за час до или через 4-6 часов после приема данных лекарственных препаратов.

Кураreподобные миорелаксанты

Возможное усиление и пролонгирование миорелаксирующего действия.

Пенициллин

Гидрохлоротиазид выводится дистальными почечными канальцами, и поэтому уменьшает выведение пенициллина.

Рамиприл

Клинические исследования показали, что двойная блокада РААС при комбинации ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к учащению побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая ОПН) в сравнении с приемом одного препарата, действующего на РААС.

Противопоказанные комбинации

- *Экстракорпоральные виды лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как гемодиализ или гемофильтрация с некоторыми высокопроточными мембранами (полиакрилнитриловые мембраны) и аферез ЛПНП с декстрана сульфатом*

Риск развития тяжелых анафилактоидных реакций. Если пациенту необходимо проведение таких процедур, то следует использовать другие типы мембран или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп.

- *Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен*

Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и /или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов.

- *Одновременное применение рамиприла с АРА II*

Одновременное применение рамиприла с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- *Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы*

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими *сакубитрил* (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих *сакубитрил*. Противопоказано назначение препаратов, содержащих *сакубитрил*, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, эплеренон (производное спиронолактона), амилорид, триамтерен), другими лекарственными средствами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая АРА II, такролимус, циклоспори, сульфаметоксазол и триметоприм, входящие в состав ко-тримоксазола (комбинированное антибактериальное средство, содержащее сульфаметоксазол и триметоприм))

Повышенный риск гиперкалемии (при одновременном применении требуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови).

- *С гипотензивными лекарственными средствами, например диуретиками и другими лекарственными средствами, обладающими антигипертензивным действием (нитраты, трициклические антидепрессанты, средства для общей и местной анестезии, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)*

  Возможно потенцирование гипотензивного эффекта.
- *Со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами*

  Возможно более выраженное снижение АД.
- *С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин).*

  Уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.
- *С аллопуринолом, иммуносупрессивными средствами, кортикостероидами (ГКС и минералокортикостероиды), прокаинамидом, цитостатиками и другими*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

лекарственными средствами, которые могут изменять картину периферической крови

Увеличивается вероятность развития нарушений со стороны крови.

- *С солями лития*

  Возможно уменьшение экскреции лития, приводящее к повышению концентрации лития в сыворотке и увеличению его кардио- и нейротоксичности. Поэтому необходимо регулярно контролировать сывороточные концентрации лития.

- *С гипогликемическими средствами (инсулина, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины))*

  Ингибиторы АПФ могут уменьшать инсулинорезистентность. В отдельных случаях у пациентов, получающих гипогликемические средства, такое уменьшение инсулинорезистентности может приводить к развитию гипогликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале их одновременного применения с ингибиторами АПФ.

- *С ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином*

  Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamicin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом*

  Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С эстрамустином*

  Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С рацекадотрилом (ингибитором энкефалиназы, применяемым для лечения острой диареи)*

  Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С тканевыми активаторами плазминогена*

  В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

- *С НПВП (индометацин, ацетилсалициловая кислота)*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышения концентрации калия в сыворотке крови.

- *С гепарином*

  Возможно повышение концентрации калия в плазме крови.

- *С натрия хлоридом*

  Ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов ХСН.

- *С этанолом*

  Усиление симптомов вазодилатации. Препарат может усиливать воздействие этанола на организм.

- *С эстрогенами*

  Ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

- *Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых*

  Ингибиторы АПФ, в т.ч. рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов.

4.6 Беременность и лактация

Гидрохлоротиазид + рамиприл

Беременность

Применение препарата во время беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежных методов контрацепции, противопоказано. При установлении факта беременности необходимо немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, начать альтернативную терапию с установленным профилем безопасности.

Лактация

Применение комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл противопоказано в период грудного вскармливания. Гидрохлоротиазид и рамиприл выделяются в грудное молоко в количестве, при котором вероятно влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, если кормящие женщины принимают рамиприл и гидрохлоротиазид в терапевтических дозах.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Гидрохлоротиазид

Беременность

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно во время первого триместра, ограничен. Исследования на животных являются недостаточными. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. В случаях длительного воздействия во время второго и третьего триместра беременности гидрохлоротиазид может вызывать фетоплацентарную недостаточность и риск задержки роста. Кроме того, были зарегистрированы редкие случаи гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных в случае применения гидрохлоротиазида незадолго до родов.

Гидрохлоротиазид может вызывать уменьшение объема плазмы крови, а также нарушение маточно-плацентарного кровотока.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением редких случаев невозможности применения другой терапии.

Рамиприл

Беременность

Эпидемиологическое доказательство, касающееся риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, было неубедительным, тем не менее, небольшое повышение риска нельзя исключить. Кроме случаев, когда продолжение терапии ингибитором АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на лечение альтернативными гипотензивными препаратами с установленным профилем безопасности при применении во время беременности. При подтверждении беременности необходимо немедленно прекратить лечение ингибиторами АПФ и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что ингибитор АПФ/АРА II во время второго и третьего триместров беременности оказывает токсическое воздействие на плод (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае воздействия ингибитора АПФ во время второго триместра беременности рекомендовано ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Необходимо тщательно наблюдать за новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, на предмет артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Лактация

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид выделяется в грудное молоко у человека. Применение тиазидов матерями в период грудного вскармливания сопровождалось уменьшением или даже подавлением лактации. Возможно развитие гиперчувствительности к производным сульфонамида, гипокалиемии и ядерной желтухи

Рамиприл

Информация, касающаяся применения рамиприла в период грудного вскармливания, является недостаточной, и предпочтительно применять альтернативные препараты с изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при грудном вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

По причине возможности развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, вследствие воздействия комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии, учитывая важность данной терапии для матери.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные эффекты препарата Хартил-Д (например, некоторые симптомы снижения АД, такие как головокружение) могут оказывать влияние на способность пациента к концентрации внимания и снижать психомоторные реакции, что представляет риск в ситуациях, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (например, при управлении транспортными средствами, механизмами). С наибольшей вероятностью это может произойти в начале лечения или при переходе с лечения другими препаратами. После приема первой дозы или при последующем повышении дозы рекомендуются воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами в течение нескольких часов.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности комбинации гидрохлоротиазид+рамиприл включает нежелательные реакции, возникающие на фоне артериальной гипотензии и / или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

гиповолемии в силу увеличения диуреза. Действующее вещество рамиприл может вызывать постоянный «сухой» кашель, в то время как действующее вещество гидрохлоротиазид может ухудшить метаболизм глюкозы, липидов и мочевой кислоты. Два действующих вещества оказывают противоположное влияние на концентрацию калия в плазме крови. Серьезные нежелательные реакции включают ангионевротический отек или анафилактическую реакцию, нарушение функции почек или печени, панкреатит, тяжелые кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органной классификацией, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Частота возникновения нежелательных явлений представлена следующим образом: часто (≥ 1/100, <1/10); нечасто (≥ 1/1000, <1/100); редко (≥ 1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных). В каждой из групп по частоте нежелательные эффекты приводятся в порядке снижения степени тяжести.

Системно-органный класс	**Часто**	**Нечасто**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				НМРК и губы (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи) (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Уменьшение количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов в периферической крови, снижение концентрации гемоглобина, гемолитическая анемия		Нарушение костномозгового кроветворения, нейтропения, включая агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия, гемоконцентрация вследствие гиповолемии
Нарушения со стороны				Анафилактические или анафилактоидные реакции на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

иммунной системы				рамиприл или анафилактическая реакция на гидрохлортиазид; повышение титра антинуклеарных антител
Эндокринные нарушения				Синдром неадекватной секреции анти-диуретического гормона
Нарушения метаболизма и питания	Неадекватный контроль сахарного диабета, снижение толерантности к глюкозе, повышение концентрации глюкозы в крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, обострение подагры, повышение концентрации общего холестерина и/или триглицеридов в плазме крови (препарат содержит гидрохлоротиазид)	Анорексия, снижение аппетита; снижение концентрации калия крови, жажда (препарат содержит гидрохлоро-тиазид)	Повыше-ние кон-центрации калия в крови (препарат содержит рамиприл)	Снижение концентрации натрия в плазме крови, глюкозурия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипомагниемия, гиперкальциемия, дегидратация (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Психические нарушения		Депрессивное настроение, апатия, тревога, нервозность, нарушения сна,		Спутанность сознания, беспокойство, нарушение внимания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		включая сонливость		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Вертиго, парестезия, тремор, нарушение равновесия, ощущение жжения кожных покровов, дисгевзия, агевзия		Ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку; нарушение психомоторных реакций, паросмия
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения зрения, включая нечеткость зрения; конъюнктивит		Ксантопсия, уменьшение продукции слезной жидкости (препарат содержит гидрохлоротиазид), острая закрытоугольная глаукома (препарат содержит гидрохлоротиазид) Хориоидальный выпот (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Звон в ушах		Снижение слуха
Нарушения со стороны сердца		Ишемия миокарда, включая стенокардию, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки		ИМ
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, ортостатическое снижение АД, синкопе,		Тромбоз в случае тяжелой гиповолемии, стеноз сосудов, нарушение кровообращения,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		ощущение «приливов» крови к коже лица		синдром Рейно, васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Непродуктивный «сухой» кашель вследствие раздражения, бронхит	Синусит, одышка, заложенность носа	ОРДС	Бронхоспазм, включая обострение бронхиальной астмы; аллергический альвеолит; некардиогенный отек легких (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Желудочно-кишечные нарушения		Воспаление ЖКТ, нарушения пищеварения, чувство дискомфорта в области живота, диспепсия, гастрит, тошнота, запор; гингивит (препарат содержит гидрохлоротиазид)	Рвота, афтозный стоматит, глоссит, диарея, боль в эпигастрии сухость слизистой оболочки полости рта	Панкреатит (в исключительных случаях при применении ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи с летальным исходом), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника Сиаладенит (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях были зарегистрированы случаи с летальным исходом), повышение активности		Острая печеночная недостаточность холестатическая желтуха, повреждение клеток печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		«печеночных» ферментов и/или концентрации связанного/ конъюгирован-ного билирубина в плазме крови; калькулезный холецистит (препарат содержит гидрохлоро--тиазид)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Ангионевроти-ческий отек: в исключитель-ных случаях обструкция дыхательных путей вследствие ангионевроти-ческого отека может привести к летальному исходу; псориазоподоб ный дерматит; повышенное потоотделение; кожная сыпь, в частности, макулезно-папулезная кожная сыпь; кожный зуд, алопеция		Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация онихолиз, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, крапивница; СКВ (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия		Артралгия, мышечные спазмы; мышечная слабость, ригидность, тетания (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Нарушения со стороны почек		нарушение функции почек,		Ухудшение ранее существующей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

и мочевыводящих путей		включая ОПН; увеличение диуреза, повышение концентрации мочевины, креатинина в плазме крови		протеинурии; интерстициальный нефрит (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Преходящая эректильная дисфункция		Снижение либидо, гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость астения	Боль в груди, повышение температуры тела		

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Тел.: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: http://www.ndda.kz/

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Тел.: +375(17)242-00-29

Факс: +375(17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: http://www.rceth.by/

Республика Армения

«Научный Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: (+374 60)83-00-73, (+374 10) 23-08-96; (+374 10)23-16-82

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: http://www.pharm.am/

4.9 Передозировка

Симптомы

При передозировке возможно развитие стойкого увеличения количества выделяемой мочи, выраженной периферической вазодилатации (с выраженным снижением АД, развитием шока), брадикардии, нарушений водно-электролитного баланса, почечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, угнетения сознания, вплоть до развития комы, церебральных судорог, парезов и паралитической кишечной непроходимости.

У пациентов с нарушением оттока мочи (например, при гиперплазии предстательной железы) обильный диурез может спровоцировать острую задержку мочи с перерастяжением мочевого пузыря.

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

При возможности в течение первых 30 минут следует провести промывание желудка, дать принять адсорбенты, сульфат натрия. В случае развития стойкого снижения АД в дополнение к терапии, направленной на восполнение ОЦК и электролитов, показано введение агонистов альфа$_1$-адренергических рецепторов (норэпинефрин, допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться имплантация временного водителя ритма. При передозировке необходимо контролировать сывороточные концентрации креатинина и содержание электролитов в сыворотке крови (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы АПФ в комбинации с другими препаратами; ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками.
Код АТХ: C09BA05.

Препарат Хартил-Д является комбинацией ингибитора АПФ, также называемого дипептидилкарбоксипептидаза I, кининаза II – рамиприла – и тиазидного диуретика – гидрохлоротиазида. Рамиприл и гидрохлоротиазид применяются в монотерапии или одновременно в качестве гипотензивных средств.

Гидрохлоротиазид

Механизм действия и фармакодинамический эффект

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Тиазидные диуретики ингибируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах почек в приблизительно эквивалентных количествах. Увеличение почечной экскреции этих ионов сопровождается увеличением количества мочи (за счет осмотического связывания воды). Гидрохлоротиазид уменьшает объем плазмы крови, увеличивает активность ренина в плазме крови и секрецию альдостерона. Экскреция ионов калия и магния увеличивается, а экскреция мочевой кислоты уменьшается. При приеме в высоких дозах гидрохлоротиазид увеличивает экскрецию бикарбонатов, при длительном приеме уменьшает экскрецию кальция.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Предполагаемыми механизмами антигипертензивного действия гидрохлоротиазида являются изменение баланса натрия, уменьшение количества внеклеточной жидкости и объема плазмы крови, изменение резистентности почечных сосудов, а также уменьшение реакции сосудов на норэпинефрин (норадреналин) и ангиотензин II. После приема гидрохлоротиазида внутрь начало диуреза (выведение воды и солей) приходится на первые 2 часа после его приема, максимальный эффект достигается примерно за 3–6 часов, действие сохраняется около 6–12 часов. Для развития антигипертензивного действия требуется несколько дней приема гидрохлоротиазида (3–4 дня), после прекращения приема его антигипертензивное действие может сохраняться до 1 недели. При длительном лечении снижение АД достигается при применении меньших доз, в сравнении с дозами, необходимыми для достижения диуретического эффекта. Антигипертензивное действие гидрохлоротиазида сопровождается небольшим повышением СКФ, сопротивления сосудов почек и активности ренина в плазме крови. Тиазидные диуретики неэффективны при показателях КК <30 мл/мин. Тиазидные диуретики могут подавлять лактацию.

Рамиприл

Механизм действия и фармакодинамический эффект

Рамиприл и в значительно большей степени активный метаболит рамиприла – рамиприлат, образующийся под влиянием ферментов печени (ферментов, катализирующих гидролиз сложных эфиров), являются длительно действующими ингибиторами АПФ (см. раздел 5.2). В плазме крови и тканях АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и распад активного сосудорасширяющего вещества – брадикинина. Поэтому при применении рамиприла уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД, а также способствует кардиопротективному действию рамиприла. Вызываемое рамиприлом повышение активности калликреин-кининовой системы в плазме крови и тканях с активацией простагландиновой системы и увеличением синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное и эндотелиопротективное действие. Предполагается, что с повышением сывороточной активности брадикинина также частично связано возникновение некоторых нежелательных реакций (например, «сухой» кашель).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Ангиотензин II стимулирует высвобождение альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в сыворотке крови. В связи с наличием отрицательной обратной связи между активностью ангиотензина II и секрецией ренина, снижение активности ангиотензина II приводит к повышению активности ренина в плазме крови.

У пациентов с АГ прием рамиприла вызывает снижение АД в положении «лежа» и «стоя» без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Прием рамиприла приводит к значительному уменьшению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), как правило, не вызывая изменений почечного кровотока и СКФ.

После приема рамиприла внутрь начало антигипертензивного действия наступает через 1-2 часа, а максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3-6 часов и сохраняется в течение 24 часов. При курсовом приеме полное антигипертензивное действие рамиприла развивается обычно к 3-4 неделе его постоянного приема. Антигипертензивное действие рамиприла сохраняется при длительном приеме в рекомендуемых дозах. Синдром «отмены» не наблюдается при прекращении приема рамиприла.

При длительном применении у пациентов с АГ рамиприл способствует обратному развитию гипертрофии миокарда и сосудистой стенки. Ингибиторы АПФ эффективны также и у пациентов с артериальной гипертензией с низкой активностью ренина в плазме крови.

В среднем антигипертензивное действие ингибиторов АПФ менее выражено у представителей негроидной расы (особенно с низкой активностью ренина в плазме крови) по сравнению с пациентами других рас. Рамиприл увеличивает чувствительность тканей к инсулину и благоприятно влияет на обмен углеводов и липидов, увеличивает концентрацию фибриногена, снижает агрегацию тромбоцитов, стимулирует синтез тканевого активатора профибринолиза (плазминогена), способствуя тромболизису. У пациентов с диабетической и недиабетической клинически выраженной нефропатией рамиприл снижает скорость прогрессирования почечной недостаточности, а на доклинической стадии диабетической и недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает альбуминурию.

Клиническая эффективность и безопасность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида

В клинических исследованиях применение данной комбинации приводило к более выраженному снижению АД, чем при применении любого из препаратов отдельно. При одновременном применении рамиприла и гидрохлоротиазида наблюдается тенденция к предотвращению потери ионов калия, связанной с применением этих диуретиков, предположительно, за счет блокады РААС. Применение комбинации ингибитора АПФ и тиазидного диуретика вызывает синергический эффект, а также снижает риск развития гипокалиемии, вызываемой применением диуретика отдельно.

Двойная блокада РААС

В исследованиях было показано отсутствие значимого положительного эффекта в отношении исходов со стороны почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертности, в то же время наблюдалось повышение риска развития гиперкалиемии, ОПН и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства препаратов, эти результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и АРА II.

Следовательно, ингибиторы АПФ и АРА II противопоказано применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

5.2 Фармакокинетические свойства

Гидрохлоротиазид

Абсорбция

После приема внутрь абсорбция и биодоступность гидрохлоротиазида составляет около 70%. При приеме внутрь 12,5 мг гидрохлоротиазида максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1,5–4 часа и составляет 70 нг/мл, а при приеме внутрь 25 мг гидрохлоротиазида C_{max} в плазме крови достигается через 2–5 часов и составляет 142 нг/мл.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 40%.

Гидрохлоротиазид в небольших количествах экскретируется в грудное молоко.

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид незначительно метаболизируется в печени, и у него не выявлено индуцирующей или ингибирующей систему цитохрома Р450 активности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Элиминация

Гидрохлоротиазид выводится практически полностью (более 95%) почками в неизмененном виде. 50-70% принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) гидрохлоротиазида из организма составляет 5-6 часов. Гидрохлоротиазид в небольших количествах экскретируется в грудное молоко.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности выведение замедляется, и $T_{1/2}$ удлиняется. Почечный клиренс гидрохлоротиазида тесно связан с КК. У пациентов с СКФ менее 10 мл/мин только 10 % принятой дозы обнаруживается в моче.

Печеночная недостаточность

При циррозе печени не наблюдалось изменений фармакокинетики гидрохлоротиазида.

Рамиприл

Абсорбция

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ (50–60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. В результате абсорбции и метаболизма/активации рамиприла его биодоступность 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 внутривенным введением в тех же дозах).

После приема рамиприла внутрь C_{max} рамиприла и рамиприлата в плазме крови достигаются через 1 час и 2–4 часа соответственно.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови приблизительно составляет для рамиприла 73%, а для рамиприлата — приблизительно 56%. После внутривенного введения объем распределения рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и 500 л соответственно.

Биотрансформация

Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом в печени путем гидролиза), необходимому для образования единственного активного метаболита – рамиприлата, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает сывороточную активность рамиприла. Т/4 рамиприла

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

составляет приблизительно 1 час. Кроме рамиприлата в результате метаболизма рамиприла образуется фармакологически неактивный дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой. Рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.

Элиминация

$T_{1/2}$ рамиприла составляет приблизительно 1 час. Кроме рамиприлата в результате метаболизма рамиприла образуется фармакологически неактивный дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой. Рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.

Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: первоначальная фаза распределения и выведения с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 4-5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла в дозе 2,5 мг и более, равновесная плазменная концентрация рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня от начала лечения. При курсовом применении рамиприла «эффективный» $T_{1/2}$, важный для выбора режима дозирования, в зависимости от дозы составляет 13-17 часов.

После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39% радиоактивности выводится через кишечник и около 60% – почками. После внутривенного введения рамиприла 50–60% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После внутривенного введения рамиприлата около 70% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при внутривенном введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится, минуя почки (50% и 30% соответственно). После приема внутрь 5 мг рамиприла у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выводятся почками и выделяются в желчь в течение первых 24 часов после приема внутрь.

Приблизительно 80-90% метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. На долю рамиприла глюкуронида и рамиприла

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

дикетопиперазина приходится приблизительно 10-20%, а концентрация в моче неметаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2%.

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в материнское молоко.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст

У добровольцев пожилого возраста (65–76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата подобна таковой у лиц более молодого возраста.

Почечная недостаточность

При нарушениях функции почек (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.

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени (при приеме рамиприла в высоких дозах – 10 мг) приводит к замедлению перехода рамиприла в активный рамиприлат, а также к замедлению выведения рамиприлата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

У здоровых добровольцев и у пациентов с АГ после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата. У пациентов с сердечной недостаточностью после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1,5–1,8-кратное увеличение плазменных концентраций рамиприлата и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC).

Прием антацидов, содержащих магния и/или алюминия гидроксид, не влияет на биодоступность и фармакокинетику рамиприла.

Комбинация гидрохлоротиазид + рамиприл

Установлено, что рамиприл и гидрохлоротиазид не влияют на фармакокинетику (C_{max} в плазме крови и AUC) и, соответственно, на биодоступность друг друга при их совместном приеме внутрь, как в виде монопрепаратов, так и в составе комбинированного препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Кросповидон
Гипромеллоза
Натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки 5 мг + 25 мг.

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПХТФЭ /ал. фольга. 2 блистера вкладываются вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури 30–38

Телефон: (+36–1) 803–5555,

Электронная почта: mailbox@egis.hu

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «ЭГИС-РУС»
121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13
Телефон: +7(495) 363-39-66
Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан
050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г
Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33
Электронная почта: egis@egis.kz

Республика Беларусь
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь
220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А
Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52.
Факс: (017) 227-35-53
Электронная почта: info@egis.by

Республика Армения
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения
0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж.
Телефон: +374-10-574686
Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2025 № 23646
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Хартил-Д доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.