ЛП-№(000577)-(РГ-RU) от 16.02.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гидрохлоротиазид+Каптоприл, 25 мг+50 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: гидрохлоротиазид, каптоприл.

Каждая таблетка содержит 25 мг гидрохлоротиазида, 50 мг каптоприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки, белого или белого с бежевым оттенком цвета, с риской и фаской, с характерным запахом. Допускается незначительная мраморность.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По 1 таблетке 1 раз в сутки.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 25 мг гидрохлоротиазида/50 мг каптоприла. Если удовлетворительное снижение артериального давления (АД) не было достигнуто, могут быть добавлены дополнительные антигипертензивные препараты.

Лекарственный препарат Гидрохлоротиазид+Каптоприл обычно назначается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При клиренсе креатинина 30-80 мл/мин первоначальная доза составляет 12,5 мг/25 мг один раз в день утром.

Комбинация гидрохлоротиазида/каптоприла противопоказана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом начальная доза обычно составляет 12,5 мг/25 мг один раз в день.

Способ применения

Внутрь, за 1 час до еды.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида, каптоприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки;
- состояние после трансплантации почки (в анамнезе);
- кардиогенный шок;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм.рт.ст.);
- хроническая сердечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), анурия;
- первичный гиперальдостеронизм;
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

пациентов с диабетической нефропатией;

- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- артериальная гипотензия;
- ишемическая болезнь сердца, выраженный атеросклероз коронарных или церебральных артерий;
- нарушение функции почек легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30-89 мл/мин);
- нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести, прогрессирующие заболевания печени;
- увеличение продолжительности интервала QT на ЭКГ;
- одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ;
- одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов;
- гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- гиперурикемия, подагра;
- аллергические реакции на пенициллин в анамнезе;
- гиперпаратиреоз;
- отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.);
- угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза);

- гиперкалиемия;
- сахарный диабет;
- одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых;
- одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата;
- гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®);
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диарее или рвоте);
- применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии;
- одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли;
- одновременное применение с препаратами лития;
- применение у пациентов негроидной расы;
- применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет);
- немеланомный рак кожи в анамнезе.

Особые указания

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

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

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, 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 (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса и регулярно контролировать содержание электролитов в 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 приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 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, 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, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

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 за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот/острая миопия/острая закрытоугольная глаукома

Тиазиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь, необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на производные тиазидов и пенициллины в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т.ч. гидрохлоротиазид) могут вызвать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, 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.

Немеланомный рак кожи

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

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.

Алкоголь

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

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.

Каптоприл

Артериальная гипотензия

У пациентов с артериальной гипертензией при применении каптоприла выраженная артериальная гипотензия наблюдается лишь в редких случаях. Вероятность развития этого состояния повышается при повышенной потере жидкости и гипонатриемии (например, после интенсивного лечения диуретиками, ограничения потребления поваренной соли, у пациентов, находящихся на диализе, а также у пациентов с диареей или рвотой).

С осторожностью назначают каптоприл пациентам, находящимся на малосолевой или бессолевой диете. Объем циркулирующей крови и содержание натрия в крови должны быть скорректированы до назначения каптоприла. Возможность резкого снижения АД может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

быть сведена к минимуму при предварительной отмене (за 4-7 дней) диуретика или увеличении поступления натрия хлорида (приблизительно за неделю до начала приема), либо путем назначения в начале лечения низких доз каптоприла (6,25-12,5 мг/сутки). Следует регулярно контролировать функцию почек перед началом, а также в процессе лечения каптоприлом.

Избыточное снижение АД вследствие приема гипотензивных препаратов может увеличить риск развития инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеваниями сосудов мозга. При развитии артериальной гипотензии пациент должен принять горизонтальное положение с приподнятыми ногами. Может потребоваться внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида.

У пациентов с ХСН транзиторное снижение АД более чем на 20% от исходного отмечается примерно в половине случаев. Степень снижения АД максимальна на ранних этапах лечения (после приема первых нескольких доз каптоприла) и стабилизируется в течение одной - двух недель от начала лечения. АД обычно возвращается к исходному уровню без снижения терапевтической эффективности в течение двух месяцев. У пациентов с ХСН лечение необходимо начинать с низких доз каптоприла (6,25-12,5 мг/сутки) под врачебным наблюдением. Увеличение дозы каптоприла следует осуществлять с особой осторожностью. Сама по себе транзиторная артериальная гипотензия не является основанием для прекращения лечения. В тех случаях, когда артериальная гипотензия принимает стабильный характер, следует снизить дозу и/или прекратить применение диуретика и/или каптоприла.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с особой осторожностью применяться у пациентов с обструкцией путей оттока крови из левого желудочка. В случае гемодинамически значимой обструкции применение каптоприла не рекомендуется.

Нарушение функции почек

У некоторых пациентов с заболеваниями почек, особенно с тяжелым стенозом почечной артерии, наблюдается увеличение концентраций азота мочевины и креатинина в сыворотке крови после снижения АД. Данное увеличение обычно обратимо при прекращении терапии каптоприлом. В этих случаях может потребоваться снижение дозы каптоприла и/или отмена диуретика.

На фоне длительного применения каптоприла приблизительно у 20% пациентов наблюдается увеличение концентраций мочевины и креатинина сыворотки крови более чем на 20% по сравнению с нормой или исходным значением.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Менее чем у 5% пациентов, особенно при тяжелых нефропатиях, требуется прекращение лечения из-за роста концентрации креатинина.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки повышен риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности при применении ингибиторов АПФ. Почечная недостаточность вначале может проявляться лишь небольшими изменениями содержания креатинина в плазме крови. Применение каптоприла у таких пациентов не рекомендуется.

Трансплантация почки

Опыт применения каптоприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Поэтому применение каптоприла у таких пациентов не рекомендуется.

Протеинурия

При применении каптоприла у 0,7% пациентов отмечалась протеинурия более 1000 мг в сутки. В 90% случаев протеинурия возникала у пациентов с нарушением функции почек, а также при применении высоких доз каптоприла (более 150 мг в сутки). Примерно у 20% пациентов с протеинурией развивался нефротический синдром. В большинстве случаев протеинурия при приеме каптоприла исчезала или степень ее выраженности уменьшалась в течение 6 месяцев независимо от того, прекращался прием препарата или нет. Показатели функции почек (концентрация азота мочевины и креатинина в крови) у пациентов с протеинурией почти всегда были в пределах нормы. У пациентов с заболеваниями почек следует определять содержание белка в моче перед началом лечения и периодически на протяжении курса терапии.

Нарушение функции печени

В редких случаях применение ингибиторов АПФ сопровождалось развитием синдрома, начинающегося появлением холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неизвестен. Если у пациента, получающего терапию ингибиторами АПФ, развивается желтуха или отмечается значительное повышение активности «печеночных» ферментов, следует прекратить лечение каптоприлом и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были отмечены случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и в отсутствии других нарушений нейтропения встречается редко. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

почечной недостаточности одновременный прием каптоприла и аллопуринола приводил к нейтропении. Каптоприл следует с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), принимающих иммуносупрессоры, аллопуринол или прокаинамид, или при комбинации указанных осложняющих факторов, особенно если имеются ранее возникшие нарушения функции почек.

В 13% случаев при нейтропении отмечался летальный исход. Практически во всех случаях летальный исход отмечали у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, почечной или сердечной недостаточностью, на фоне приема иммуносупрессоров или при сочетании обоих указанных факторов.

В связи с тем, что большинство летальных случаев нейтропении на фоне ингибиторов АПФ развивалось у таких пациентов, следует контролировать у них число лейкоцитов крови перед началом лечения, в первые 3 месяца - каждые 2 недели, затем - каждые 2 месяца. У всех пациентов следует ежемесячно контролировать число лейкоцитов в крови в первые 3 месяца после начала терапии каптоприлом, затем - каждые 2 месяца. Если число лейкоцитов ниже 4000/мкл, показано повторное проведение общего анализа крови, ниже 1000/мкл - прием препарата прекращают, продолжая наблюдение за пациентом. Обычно восстановление числа нейтрофилов происходит в течение 2-х недель после отмены каптоприла.

У некоторых пациентов развивались серьезные инфекционные заболевания, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При применении каптоприла у пациентов с высоким риском нейтропении/агранулоцитоза рекомендуется регулярный контроль количества лейкоцитов в крови. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления любых признаков инфекционного заболевания (например, лихорадки, боли в горле).

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, включая каптоприл, наблюдались редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. Ангионевротический отек может развиться в любое время в процессе лечения.

В случае развития ангионевротического отека следует немедленно прекратить прием каптоприла и тщательно наблюдать за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов.

Если отек локализуется на лице, специального лечения обычно не требуется (для уменьшения выраженности симптомов могут быть применены антигистаминные препараты). Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек языка без развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

респираторного дистресс-синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточной.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани и языка, в очень редких случаях может привести к летальному исходу. В том случае, если отек распространится на язык, глотку или гортань и имеется угроза развития обструкции дыхательных путей, следует немедленно ввести подкожно 0,3-0,5 мл 0,1% раствора эпинефрина (адреналина) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей (интубация или трахеостомия).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника), который проявлялся болями в животе в сочетании с тошнотой и рвотой или без них, иногда - без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

У представителей негроидной расы случаи развития ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ отмечались с большей частотой по сравнению с представителями других рас.

Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил, сакубитрил) и тканевые активаторы плазминогена.

Анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ отмечались жизнеугрожающие анафилактоидные реакции у пациентов, проходящих курс десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. У таких пациентов данные реакции удалось предотвратить путем временного прекращения терапии ингибитором АПФ до начала проведения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

десенсибилизации. Следует избегать применения каптоприла у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом.

Анафилактоидные реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время проведения ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата, редко наблюдались опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развитие данных реакций можно предотвратить, если временно отменять ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран

При проведении гемодиализа у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, следует избегать применения высокопроточных полиакрилонитриловых диализных мембран (например, AN69®), поскольку в таких случаях повышается риск развития анафилактоидных реакций. В таких случаях необходимо использовать диализные мембраны другого типа или применять гипотензивные средства других классов.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, при одновременном применении ингибиторов АПФ следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Пациенты, принимающие гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, перед началом применения ингибиторов АПФ должны быть проинформированы о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови (гипогликемии), особенно в течение первого месяца одновременного применения указанных лекарственных средств.

Кашель

При приеме ингибиторов АПФ часто отмечается характерный кашель. Как правило, кашель носит непродуктивный, постоянный характер и прекращается после отмены препарата. Кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальной диагностике сухого кашля.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Во время больших хирургических операций, а также при применении средств для общей анестезии, обладающих антигипертензивным эффектом, у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, может отмечаться избыточное снижение АД (т.к. каптоприл блокирует образование ангиотензина II, вызываемое компенсаторным высвобождением ренина). В подобных случаях для коррекции сниженного АД применяют меры, направленные на увеличение объема циркулирующей крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Гиперкалиемия

В некоторых случаях на фоне применения ингибиторов АПФ, в т.ч. каптоприла, наблюдается повышение содержания калия в сыворотке крови.

Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и других лекарственных средств, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (таких как гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм+сульфаметоксазол]).

Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному возрастанию содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям ритма сердца, иногда с летальным исходом.

Рекомендуется избегать одновременного применения калийсберегающих диуретиков и препаратов калия. При необходимости одновременного применения каптоприла и перечисленных выше калийсодержащих или повышающих содержание калия в плазме крови лекарственных средств следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Гипокалиемия

При применении ингибиторов АПФ одновременно с тиазидными диуретиками не исключен риск развития гипокалиемии. Поэтому в таких случаях следует проводить регулярный мониторинг содержания калия в крови во время терапии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Не рекомендуется одновременное применение лекарственных средств различных групп, воздействующих на РААС (двойная блокада РААС), поскольку она ассоциировалась с повышенной частотой развития побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия, снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

В случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным контролем функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови.

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение каптоприла и лекарственных средств, содержащих литий, в связи с риском потенцирования токсичности последних.

Этнические различия

Ингибиторы АПФ менее эффективны у представителей негроидной, чем у пациентов европеоидной расы, что может быть связано с большей распространенностью низкой активности ренина у представителей негроидной расы.

Прочее

При приеме каптоприла может наблюдаться ложноположительный результат анализа мочи на ацетон.

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.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- *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 (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
- 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);
- противорвотные средства (домперидон, ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);
- антигистаминные средства (астемизол; терфенадин; мизоластин);
- прочие лекарственные средства (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, флекаинид, цилостазол); в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 (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 содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

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).

Теофиллин

Теофиллин усиливает действие диуретиков.

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 действие гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

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

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

Флуконазол

При многократном одновременном применении с гидрохлоротиазидом максимальная концентрация флуконазола в плазме крови увеличивается на 40%. Коррекция дозы флуконазола не требуется, однако данное взаимодействие следует принимать во внимание.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта 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.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

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

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

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

Циклоспорин

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

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

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

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85% и 43%, соответственно.

Каптоприл

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно каптоприл и другие лекарственные средства, влияющие на РААС.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Одновременное применение каптоприла с калийсберегающими диуретиками (такими как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]) может приводить к значительному повышению содержания калия в плазме крови.

При терапии каптоприлом калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, спиронолактон, амилорид, эплеренон), препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли (содержат значительные количества ионов калия) следует назначать только

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

при доказанной гипокалиемии, так как их применение увеличивает риск развития гиперкалиемии.

Калийнесберегающие (тиазидные и «петлевые») диуретики

У пациентов, принимающих диуретические средства, каптоприл может потенцировать антигипертензивное действие. Подобное действие оказывают также ограничение приема поваренной соли (бессолевые диеты), гемодиализ. Обычно избыточное снижение АД происходит в течение 1-ого часа после приема первой назначенной дозы каптоприла.

Другие гипотензивные лекарственные средства

Аддитивный эффект может наблюдаться при одновременном применении каптоприла и другой гипотензивной терапии.

Каптоприл можно безопасно применять совместно с другими гипотензивными препаратами (такими как бета-адреноблокаторы или блокаторы «медленных» кальциевых каналов пролонгированного действия).

Следует соблюдать осторожность при совместном назначении каптоприла (без или с диуретиком) и лекарственных препаратов, оказывающих влияние на симпатическую нервную систему (например, ганглиоблокаторы, альфа-адреноблокаторы).

Вазодилататоры

Вазодилататоры (например, нитроглицерин) в сочетании с каптоприлом следует применять в самых низких эффективных дозах ввиду риска избыточного снижения артериального давления.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики

Возможно усиление антигипертензивного действия ингибиторов АПФ (дальнейшее снижение АД при одновременном применении) и увеличение риска развития ортостатической гипотензии.

Альфа- и бета-адреномиметики

Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики), такие как эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин, могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты лития

При одновременном применении ингибиторов АПФ (особенно в сочетании с диуретиками) и препаратов лития возможно увеличение содержания лития в сыворотке крови, и, следовательно, усиление кардиотоксического и нейротоксического действия препаратов лития. При необходимости одновременного применения лекарственных средств, содержащих литий, и ингибиторов АПФ следует периодически определять содержание лития в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах от 3 г/сутки и выше, могут снижать антигипертензивный эффект диуретиков и других гипотензивных средств.

При совместном применении каптоприла и индометацина (и, возможно, других нестероидных противовоспалительных препаратов, например, ацетилсалициловой кислоты) может отмечаться снижение антигипертензивного действия, особенно при артериальной гипертензии, сопровождающейся низкой активностью ренина. У пациентов с факторами риска (пожилой возраст, гиповолемия, одновременное применение диуретиков, нарушение функции почек), одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (включая ингибиторы циклооксигеназы-2) и ингибиторов АПФ (включая каптоприл), может приводить к ухудшению функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности. Обычно нарушения функции почек в таких случаях бывают обратимыми.

Следует периодически контролировать функцию почек у пациентов, принимающих каптоприл и нестероидные противовоспалительные препараты.

Не противопоказано применение каптоприла в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства.

Гипогликемические лекарственные средства

Ингибиторы АПФ, включая каптоприл, могут потенцировать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь (таких как производные сульфонилмочевины). У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические лекарственные средства для перорального применения или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с каптоприлом, и, в случае необходимости, корректировать дозу гипогликемического лекарственного препарата.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)

Применение каптоприла у пациентов, принимающих аллопуринол или прокаинамид, повышает риск развития нейтропении/агранулоцитоза и/или синдрома Стивенса-Джонсона. Применение каптоприла у пациентов, принимающих иммунодепрессанты (например, циклофосфамид или азатиоприн), повышает риск развития гематологических нарушений.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Препараты золота

При одновременном применении препаратов золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) и ингибиторов АПФ, включая эналаприл, описан симптомокомплекс (нитратоподобные реакции), включающий «прилив» крови к коже лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Ингибиторы mTOR (mammalion Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Эстрамустин

Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

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.

Тканевые активаторы плазминогена

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Применение лекарственного препарата Гидрохлоротиазид+Каптоприл противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания.

Гидрохлоротиазид

Беременность

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре). Доклинические данные в отношении безопасности недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения.

Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида во время беременности противопоказано. Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов II половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), т.к. он увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Лактация

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида в период лактации является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Каптоприл

Беременность

Применение каптоприла во время беременности противопоказано.

Каптоприл не следует применять в I триместре беременности. Соответствующих контролируемых исследований применения ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата в I триместре беременности свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ не приводит к порокам развития плода, связанных с фетотоксичностью. Эпидемиологические данные, свидетельствующие о риске тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в I

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

триместре беременности, не были убедительными, однако некоторое увеличение риска не может быть исключено.

Длительное применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности может приводить к нарушениям развития плода (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа), смерти плода и развитию осложнений у новорожденного (неонатальная почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если беременность наступила во время применения каптоприла, прием препарата необходимо прекратить как можно скорее и регулярно проводить мониторинг развития плода. Если пациентка получала каптоприл во время II и III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки состояния костей черепа и функции почек плода. Новорожденные, чьи матери принимали каптоприл во время беременности, должны быть тщательно обследованы в отношении выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Женщины, планирующие беременность, не должны применять ингибиторы АПФ (включая каптоприл). Женщины детородного возраста должны быть осведомлены о потенциальной опасности применения ингибиторов АПФ (включая каптоприл) во время беременности. Если применение ингибитора АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативную гипотензивную терапию, имеющую установленный профиль безопасности для применения во время беременности.

Лактация

Каптоприл в небольших количествах обнаруживается в грудном молоке. В связи с риском развития серьезных побочных реакций у ребенка, следует прекратить грудное вскармливание или отменить терапию каптоприлом у матери на период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психоэмоциональных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Частота нежелательных явлений установлена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 - < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 - < 1/100), редко (≥ 1/10000 - < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и неизвестно (нельзя оценить на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Гидрохлоротиазид +Каптоприл	Гидрохлоротиазид	Каптоприл
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения/ Агранулоцитоз	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Панцитопения, в частности, у пациентов с нарушением функции почек	Очень редко	-	Очень редко
	Анемия (в том числе апластическая и гемолитическая)	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Лимфаденопатия	Очень редко	-	Очень редко
	Эозинофилия	Очень редко	-	Очень редко
	Аутоиммунные заболевания и/или наличие титров АНФ	Очень редко	-	Очень редко
	Депрессия костного мозга	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения метаболизма и питания	Анорексия	Нечасто	Частота неизвестна	Нечасто
	Гипергликемия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Гипогликемия	Очень редко	-	Очень редко
	Глюкозурия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Гиперкалиемия	Очень редко	-	Очень редко
	Гиперурикемия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Электролитные нарушения (включая гипонатриемию и гипокалиемию)	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Повышение уровней холестерина и триглицеридов	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Психические нарушения	Нарушения сна	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Депрессия	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Спутанность сознания	Очень редко	-	Очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Беспокойство	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Нечасто	-	Нечасто
	Парестезия	Нечасто	Частота неизвестна	Нечасто
	Нарушение вкуса	Часто	-	Часто
	Отсутствие аппетита	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Головокружение	Часто	-	Часто
	Умственное расстройство	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Сонливость	Редко	-	Редко
	Цереброваскулярные инциденты, включая инсульт	Очень редко	-	Очень редко
	Цереброваскулярная недостаточность и обморок	Очень редко	-	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Неясное зрение	Очень редко	-	Очень редко
	Ксантопсия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Преходящая неясность зрения	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия или тахиаритмия	Нечасто	-	Нечасто
	Аритмия сердца	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Стенокардия	Нечасто	-	Нечасто
	Ощущение сердцебиения	Нечасто	-	Нечасто
	Остановка сердца	Очень редко	-	Очень редко
	Кардиогенный шок	Очень редко	-	Очень редко
	Постуральная гипотензия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Инфаркт миокарда	Нечасто	-	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны сосудов	Некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Гипотензия	Нечасто	-	Нечасто
	Синдром Рейно	Нечасто	-	Нечасто
	Приливы	Нечасто	-	Нечасто
	Бледность кожных покровов	Нечасто	-	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Сухой раздражающий (непродуктивный) кашель	Часто	-	Часто
	Диспноэ	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	Очень редко	-	Очень редко
	Ринит	Очень редко	-	Очень редко
	Аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония	Очень редко	-	Очень редко
	Респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легкого)	Очень редко	-	Очень редко
	Одышка	Часто	-	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Часто	-	Часто
	Рвота	Часто	-	Часто
	Раздражение желудка	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Боль в животе	Часто	-	Часто
	Диарея	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Запор	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Сухость во рту	Часто	-	Часто
	Язва желудка	Часто	-	Часто
	Стоматит/афтозные изъязвления	Редко	-	Редко
	Кишечный ангионевротический отек	Редко	-	Редко
	Глоссит	Очень редко	-	Очень редко
	Панкреатит	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Нарушение вкуса	Часто	-	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Сухость слизистой оболочки полости рта	Часто	-	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени и холестаз (включая желтуху)	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Гепатит, включая некроз	Очень редко	-	Очень редко
	Повышение уровней печеночных ферментов и билирубина	Очень редко	-	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто	-	Часто
	Сыпь	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Алопеция	Часто	-	Часто
	Ангионевротический отек	Нечасто	-	Нечасто
	Крапивница	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-	Очень редко
	Мультиформная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Реакции фоточувствительности	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Пемфигоидные реакции	Очень редко	-	Очень редко
	Эритродермия и эксфолиативный дерматит	Очень редко	-	Очень редко
	Кожные волчаночноподобные реакции	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Реактивация кожной красной волчанки	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Анафилактические реакции	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Буллезный пемфигус	Очень редко	-	Очень редко
	Пурпура	Очень редко	-	Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия	Очень редко	-	Очень редко
	Артралгия	Очень редко	-	Очень редко
	Мышечные спазмы	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Миастения	Очень редко	-	Очень редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушения функции почек, включая почечную недостаточность	Редко	Частота неизвестна	Редко
	Полиурия	Редко	-	Редко
	Олигурия	Редко	-	Редко
	Повышение частоты мочеиспускания	Редко	-	Редко
	Интерстициальный нефрит	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
	Нефротический синдром	Очень редко	-	Очень редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Импотенция	Очень редко	-	Очень редко
	Гинекомастия	Очень редко	-	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в груди	Нечасто	-	Нечасто
	Утомляемость	Нечасто	-	Нечасто
	Недомогание	Нечасто	-	Нечасто
	Гипертермия	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Слабость	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Лабораторные и инструментальные данные	Протеинурия	Очень редко	-	Очень редко
	Эозинофилия	Очень редко	-	Очень редко
	Повышение плазматического уровня калия	Очень редко	-	Очень редко
	Снижение плазматического уровня натрия	Очень редко	-	Очень редко
	Повышение уровня азота мочевины крови	Очень редко	-	Очень редко
	Повышение плазматических уровней креатинина и билирубина	Очень редко	-	Очень редко
	Снижение уровня гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов	Очень редко	-	Очень редко
	Положительный титр АНФ	Очень редко	-	Очень редко
	Повышение СОЭ	Очень редко	-	Очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

E-mail: pharm@roszdravnadzor.ru

www.roszdravnadzor.ru/people

4.9. Передозировка

Гидрохлоротиазид

Симптомы

Наиболее частым проявлением передозировки гидрохлоротиазидом является увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение артериального давления, шок;
- со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;
- со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, жажда;
- со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации).
- Лабораторные показатели: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка.

Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить объем циркулирующей крови введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий).

При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

Каптоприл

Симптомы

Выраженное снижение артериального давления, шок, ступор, брадикардия, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность.

Лечение

Промывание желудка, введение адсорбентов и натрия сульфата в течение первых 30 минут после приема препарата внутрь. Следует перевести пациента в положение «лежа» с приподнятыми ногами и принять меры, направленные на восстановление артериального давления и восполнение объема циркулирующей крови. Показано внутривенное (в/в) введение 0,9% раствора натрия хлорида или других плазмозамещающих растворов. При брадикардии или выраженных вагусных реакциях – в/в введение атропина. При отсутствии эффекта следует рассмотреть возможность установки электрокардиостимулятора.

Каптоприл выводится при гемодиализе. Перитонеальный диализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик+ АПФ ингибитор).

Код АТХ: C09BA01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Гидрохлоротиазид

Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом, они увеличивают экскрецию натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натрийурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное артериальное давление тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Каптоприл

Каптоприл – высокоспецифичный конкурентный ингибитор АПФ первого поколения, содержащий сульфгидрильную группу (SH-группу). Снижает активность РААС. Ингибируя АПФ, каптоприл уменьшает превращение ангиотензина I в ангиотензин II и устраняет вазоконстрикторное воздействие последнего на артериальные и венозные сосуды. В результате уменьшения концентрации ангиотензина II происходит вторичное увеличение активности ренина плазмы крови (за счет устранения отрицательной обратной связи) и уменьшается секреция альдостерона корой надпочечников.

Антигипертензивный эффект каптоприла не зависит от активности ренина плазмы крови. Снижение АД отмечают при нормальной и даже сниженной активности гормона, что обусловлено воздействием на тканевую РААС. Каптоприл уменьшает опосредованную АПФ деградацию брадикинина и увеличивает его содержание в тканях организма. В результате ингибирования АПФ увеличивается активность циркулирующей и тканевой калликреин-кининовой системы, что способствует периферической вазодилатации за счет накопления брадикинина (пептид, обладающий выраженным вазодилатирующим действием) и увеличения синтеза простагландина Е2. Этот механизм может вносить определенный вклад в антигипертензивное действие каптоприла, а также является причиной возникновения некоторых нежелательных реакций (в частности, сухого кашля).

У пациентов с артериальной гипертензией каптоприл снижает АД без компенсаторного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), задержки жидкости и ионов натрия в организме. После однократного приема внутрь максимальный антигипертензивный эффект наблюдается через 60-90 минут. Степень снижения артериального давления одинакова при положении пациента «стоя» и «лежа». Длительность антигипертензивного эффекта зависит от дозы препарата. Антигипертензивное действие каптоприла может усиливаться с течением времени и достигает оптимальных значений через несколько недель терапии. Ортостатическая гипотензия развивается редко, в основном у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови. Внезапное прекращение приема каптоприла, как правило, не приводит к развитию синдрома «отмены».

У пациентов с артериальной гипертензией каптоприл увеличивает почечный кровоток, при этом скорость клубочковой фильтрации обычно не изменяется. При длительном применении уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка.

Эффективность и безопасность применения каптоприла у детей не установлены.

5.2. Фармакокинетические свойства

Гидрохлоротиазид

Абсорбция и распределение

Гидрохлоротиазид неполно, однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь дозы 100 мг максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2,5 часа. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40%. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Элиминация

Первичный путь выведения через почки (фильтрация и секреция) в неизмененном виде. Примерно 61% принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной почечной функцией период полувыведения составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин - 20,7 часов.

Каптоприл

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При приеме внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация каптоприла в плазме крови (C_{max} = 114 нг/мл) достигается через 30-90 мин (в среднем через 1 час) после приема внутрь. Минимальная биодоступность составляет в среднем 70-75%. Одновременный прием пищи уменьшает абсорбцию каптоприла на 30-40%.

Распределение

Объем распределения в терминальной фазе (2 л/кг) свидетельствует о значительном проникновении каптоприла в глубокие ткани организма. Связь с белками плазмы крови составляет 25-30%. Незначительно (менее 1%) проникает через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер. Менее 0,002% от принятой дозы каптоприла секретируется с грудным молоком.

Биотрансформация

Метаболизируется в печени с образованием дисульфидного димера каптоприла и каптоприл-цистеинсульфида. Метаболиты фармакологически неактивны.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) каптоприла составляет 2-3 часа. Препарат выводится из организма преимущественно почками, до 50% в неизмененном виде, остальная часть - в виде метаболитов. Около 95% каптоприла выводится почками в течение первых суток, из них 40-50% в неизмененном виде, остальная часть - в виде метаболитов. В суточной моче определяются 38% неизмененного каптоприла и 62% - в виде метаболитов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Каптоприл кумулирует при хронической почечной недостаточности. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при почечной недостаточности составляет 3,5-32 часа (увеличение $T_{1/2}$ коррелирует со снижением клиренса креатинина). Для непочечной элиминации $T_{1/2}$ составляет 156 часов. Пациентам с нарушением функции почек следует уменьшить дозу каптоприла и/или увеличить интервал между приемами препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101 Премиум)

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 28, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (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

Российская Федерация

ООО «Атолл»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д.6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2022 № 3023
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гидрохлоротиазид + Каптоприл доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».