РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС®

ДОКТОР

КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ

2013
17

Ежегодный сборник

Москва
ВЕДАНТА
2013

УДК 615.2/.3(035)
ББК 52.81я2
Ре31

Главный редактор
Г.Л. Вышковский, акад. МАИ, д.э.н., проф.

Редакционная коллегия:

Ю.Ф. Крылов, акад. МАИ, д.м.н., проф. (зам. гл. ред.);
Е.Г. Лобанова, д.м.н., проф. (зам. гл. ред.);
В.Н. Канивец, директор издательского проекта;
Д.Ю. Малыгин, зав. отделом программного обеспечения;
Н.Д. Чекалина, к.м.н.; в.н.с.;
М.А. Комогорцева, зав. отделом информации

Научно-редакционный совет РЛС®:

Ю.А. Александровский, чл.-корр. РАМН, проф., руководитель отдела пограничной психиатрии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского; **А.А. Баранов**, акад. РАМН, проф., вице-президент РАМН, директор ГУ Научный центр здоровья детей РАМН; **Ю.Н. Беленков**, чл.-корр. РАН, акад. РАМН, д.м.н., проф., директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова ГОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; **Ю.Б. Белоусов**, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ГОУ ВПО РГМУ; **А.Л. Верткин**, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и внутренних болезней ГОУ ВПО МГМСУ; **Н.Н. Володин**, акад. РАМН, проф., ректор, зав. кафедрой неонатологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ; **А.М. Гарин**, акад. РАЕН, д.м.н., проф., зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; **Е.И. Гусев**, акад. РАМН, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ; **М.И. Давыдов**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; **Л.Б. Лазебник,** д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гериатрии и апитерапии ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, главный специалист гастроэнтеролог департамента здравоохранения Москвы; **А.И. Мартынов**, акад. РАМН, проф., зам. генерального директора по науке и новым технологиям ГУП «Медицинский центр Управления делами Мэра и Правительства Москвы», проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ; **В.И. Покровский**, акад. РАМН, д.м.н., проф., директор ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; **С.Б. Середенин**, акад. РАМН, проф., директор ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН; **В.А. Тутельян**, акад. РАМН, проф., директор ГУ НИИ питания РАМН; **Р.М. Хаитов**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ГУП ГНЦ Институт иммунологии ФМБА; **Н.Л. Шимановский**, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета ГОУ ВПО РГМУ; **Н.Д. Ющук**, акад. РАМН, проф., президент ГОУ ВПО МГМСУ; **В.Н. Ярыгин**, акад. РАМН, проф., зав. кафедрой биологии ГОУ ВПО РГМУ

Ре31 **Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор: Кардиология и ангиология.** — 17-й вып./Под ред. Г.Л. Вышковского.— М.: ВЕДАНТА, 2013.— 768 с.

УДК 615.2/.3(035)
ББК 52.81я2

ISSN 1680-3124

Ежегодное справочное издание для врачей, содержащее информацию о зарегистрированных в России лекарственных препаратах. Форма периодического распространения — сборник.

Учредитель ООО «РЛС-ПАТЕНТ».
Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-17589 от 09.03.2004 г. зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Цена свободная.

© ВЕДАНТА, издатель, 2013.
© РЛС-ПАТЕНТ, 2013. Все права сохраняются. Никакая часть этого издания не может быть переведена на другой язык, воспроизведена, сохранена в информационно-поисковой системе или передана в любой форме и любыми средствами (электронными, механическими, фотокопировальными и другими) без предварительного письменного разрешения издательства «РЛС-ПАТЕНТ».

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 4

Список сокращений и условных обозначений 5

Перечень сокращенных наименований лекарственных форм с их расшифровкой 8

Производители лекарственных средств 10

Перечень лекарственных средств 20

Указатель синонимов 32

Глава 1. Нозологический указатель лекарственных средств по МКБ-10 41

Глава 2. Описания лекарственных средств 49

Глава 3. Научно-информационные материалы 758

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия (Взаимодействие ингибиторов АПФ) 758

Удлинение интервала QT (НЛР) 761

Литература 764

ПРЕДИСЛОВИЕ

РЛС® Доктор — авторитетный источник информации о новейших лекарствах, их синонимах и аналогах; входит в серию справочников **Регистр лекарственных средств России® (РЛС®)** и обладает высоким уровнем читательского доверия. За 17 лет было издано и распространено свыше 1 млн экземпляров справочников **РЛС® Доктор**.

Справочник **Доктор. Кардиология и ангиология** 2013 относится к новому поколению справочников **РЛС®**, существенно отличающихся от традиционных выпусков. Новый, более удобный карманный формат, полноцветная печать и, самое главное, новые возможности для произведения рациональной альтернативной замены, на наш взгляд, позволят максимально полно удовлетворить потребности в информации целевой аудитории — врачей-кардиологов и специалистов, связанных с лекарственным обеспечением в этой области.

Основной раздел справочника — Глава 2 — содержит расположенные в алфавитном порядке описания основных препаратов и действующих веществ, применяемых в кардиологической практике. Представляется особенно важным, что приводятся описания не только основных лекарственных средств, но и препаратов, используемых в сопроводительной терапии.

Для удобства врачей справочник **Доктор. Кардиология и ангиология** 2013 дополнен разделами Перечень лекарственных средств и Указатель синонимов.

Помимо лекарственных средств, описанных в Главе 2, в разделе Перечень лекарственных средств поименованы и некоторые другие препараты (фирм, не участвующих в текущем выпуске **Доктор. Кардиология и ангиология**), находящиеся в обращении и имеющие высокий рейтинг спроса на фармацевтическом рынке России. Основную информацию по ним можно получить из описаний препаратов-синонимов, ссылка на которые приведена в данном перечне.

Раздел Указатель синонимов — уникальный помощник врачей, провизоров, организаторов здравоохранения для поиска и произведения альтернативной замены. В нем в алфавитном порядке приводятся названия действующих веществ или их комбинаций, под каждым из которых даются торговые названия синонимов, их лекарственные формы и индекс информационного спроса. Этот индекс получен на основе обработки поисковых запросов по лекарствам к базе данных интернет-сайта **RLSNET®.RU**. Итог обработки — индекс информационного спроса (Индекс Вышковского®, I_V), который является результатом преломления усилий по продвижению лекарственных средств на рынок через сознание и практический опыт врачей и пациентов: чем успешней маркетинг препарата и чем выше его реальные лечебные свойства, тем выше его популярность (I_V).

Глава 3 данного выпуска содержит научно-информационные материалы по различным аспектам эффективности и безопасности применения лекарственных средств.

Традиционно для **РЛС®** справочник **Доктор. Кардиология и ангиология** 2013 снабжен разделами Производители лекарственных средств, Нозологический указатель, списками сокращений и условных обозначений.

Несмотря на то что сотни лучших специалистов приняли участие в подготовке и выверке медицинских и фармацевтических данных, редколлегия не может взять на себя ответственность за их неправильное толкование и связанные с этим негативные последствия.

Выражаем искреннюю благодарность сотрудникам научных учреждений, предприятий и фирм-производителей, принявшим участие в подготовке и выверке данных, а также приносим извинения всем, чьи замечания не были учтены ввиду их несоответствия общим принципам **РЛС®**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТрЕ — антитрипсиновая единица
АТФ — аденозинтрифосфат
АТФаза — аденозинтрифосфатаза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БАД — биологически активная добавка
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БЦЖ (BCG) — бацилла Кальметта — Герена (Bacille de Calmette et de Guerin)
В — вольт
в т.ч. — в том числе
в/а — внутриартериально
в/в — внутривенно
в/к — внутрикожно
в/м — внутримышечно
ВГН — верхняя граница нормы
ВИПома — вирус-индуцированная папиллома
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВЧД — внутричерепное давление
г — грамм
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГГТ — гамма-глутамил-трансфераза
ГГТП — гамма-глутамил-транспептидаза
ГК = ГКС — глюкокортикоиды = глюкокортикостероиды
ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
Да — Дальтон
дАД — диастолическое артериальное давление
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы
дес.ложка — десертная ложка
ДМВ-терапия — метод физиотерапии, основанный на лечебном воздействии электромагнитного поля дециметрового диапазона на организм человека
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
др. — другие
ДЦП — детский церебральный паралич
ЕД — единица действия
ЕД (FIP) — единица действия, установленная Международной федерацией фармацевтики (Federation International Pharmaceutical)
ЕД ЕФ — единица действия по Европейской фармакопее
ЕИК — единица инактивации кининогенинов
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
кг — килограмм
КИЕ — калликреиновая ингибирующая единица
ккал — килокалория
КоА — кофермент А
КОЕ — колониеобразующая единица
КПД — коэффициент полезного действия
КФК — креатинфосфокиназа
КЩС — кислотно-щелочное состояние
л — литр
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛГРГ — лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон
$ЛД_{50}$ — средняя летальная доза
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
лор — оториноларингология
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
ЛТ — лейкотриены
ЛТГ — лютеотропный гормон
м — метр
$м^2$ — метр квадратный
$м^3$ — метр кубический

МАО — моноаминоксидаза
масс.% — массовая доля, %
мг — миллиграмм
МЕ — международная единица
мес — месяц
мин — минута
мкг — микрограмм
мкл — микролитр
мкмоль — микромоль
МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза
мл — миллилитр
млн — миллион
млрд — миллиард
мм — миллиметр
мм рт. ст. — миллиметр ртутного столба
мм^2 — миллиметр квадратный
мм^3 — миллиметр кубический
ммоль — миллимоль
МНН — международное непатентованное наименование
МНО — международное нормализованное отношение
мОсм — миллиосмолярность
МПК — минимальная подавляющая концентрация (син. минимальная бактериостатическая концентрация)
МРДЧ — максимальная рекомендуемая доза для человека
МРТ — магнитно-резонансная томография
мэкв — миллиэквивалент
н. — нормальность
нг — нанограмм
НД — нормативная документация
нед — неделя
НПВС = НПВП — нестероидные противовоспалительные средства = нестероидные противовоспалительные препараты
об.% — объемный процент
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ — острое респираторное заболевание
ОЦК — объем циркулирующей крови
п/к — подкожно
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПАВ — поверхностно-активные вещества
ПАСК — парааминосалициловая кислота
ПВ — протромбиновое время
ПВДХ — поливинилиденхлорид
ПВП — поливинилпирролидон
ПВХ — поливинилхлорид
пг — пикограмм
ПГ — простагландин
ПККН — Постоянный комитет по контролю наркотиков
пмоль — пикомоль
ПНЖК — полиненасыщенная жирная кислота
ПУВА-терапия — общая/локальная фотохимиотерапия
ПФОС — перфторанорганические соединения
ПЭ — полиэтилен
ПЭВД — полиэтилен высокого давления
ПЭНП — полиэтилен низкой плотности
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая смстема
РНК — рибонуклеиновая кислота
РТГА — реакция торможения гемагглютинации
с — секунда
с. — страница
сАД — систолическое артериальное давление
САКАП — сополимер акриловой кислоты с аллиловым эфиром пентаэритрита
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
см — сантиметр
см. — смотри
см^2 — сантиметр квадратный
см^3 — сантиметр кубический
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ССС — сердечно-сосудистая система
ст.ложка — столовая ложка
СТГ — соматотропный гормон
сут — сутки
т.д. — так далее
т.е. — то есть
т.к. — так как
т.н. — так называемый
т.о. — таким образом
т.п. — тому подобное
тел. (tel.) — телефон
ТТГ — тиреотропный гормон
ТУ — технические условия
Тх — тромбоксан
УВЧ — ультравысокие частоты
уд./мин — удар в минуту
УЕ — условная единица
УЗИ — ультразвуковое исследование

УФ — ультрафиолетовое
ФАТ — фактор, активирующий тромбоциты
ФДЭ — фосфодиэстераза
ФС — фармакопейная статья
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГ — хорионический гонадотропин
ХЕ — хлебная единица
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанидинмонофосфат
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ч — час
ч. — часть
ч.ложка — чайная ложка
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ЧСС — частота сердечных сокращений
шт. — штук
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
AUC — площадь под кривой «концентрация — время»
AV — атриовентрикулярный
BAN — наименование лекарственного средства, принятое в Великобритании
BANM — наименование лекарственного средства (модифицированное), принятое в Великобритании
BP — Фармакопея Великобритании
$\mathbf{C_{max}}$ — максимальная концентрация
$\mathbf{C_{min}}$ — минимальная концентрация
$\mathbf{C_{ss}}$ — равновесная концентрация
Cl — клиренс
CYP1A1/2 — изофермент цитохрома Р450
CYP1A2 — изофермент цитохрома Р450
CYP2A6 — изофермент цитохрома Р450
CYP2C — изофермент цитохрома Р450
CYP2C19 — изофермент цитохрома Р450
CYP2C8 — изофермент цитохрома Р450
CYP2C9 — изофермент цитохрома Р450
CYP2D6 — изофермент цитохрома Р450
CYP2D9 — изофермент цитохрома Р450
CYP3A4 — изофермент цитохрома Р450
CYP3A5 — изофермент цитохрома Р450
CYP450 — система ферментов цитохрома Р450
DAC — наименование лекарственного средства, принятое в Германии
DCF — наименование лекарственного средства, принятое во Франции
Ig — иммуноглобулин
JAN — наименование лекарственного средства, принятое в Японии
NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
pH — водородный показатель
Ph. Eur. — Европейская Фармакопея
q.s. — в достаточном количестве
QRS — первая фаза желудочкового комплекса, отражающая процесс деполяризации желудочков
QT — продолжительность желудочкового комплекса, отражающая длительность электрической систолы желудочков
$\mathbf{T_{1/2}}$ — период полувыведения
$\mathbf{T_{max}}$ — время достижения максимальной концентрации (C_{max})
USAN — наименование лекарственного средства, принятое в США
USP — Фармакопея США
$\mathbf{V_d}$ — объем распределения
$\mathbf{V_{ss}}$ — объем распределения в равновесном состоянии
WPW-синдром — синдром Вольффа — Паркинсона — Уайта
Ха-фактор — десятый активированный фактор коагуляции крови
°C — градус Цельсия
‰ — промилле
***** — при НДВ: название ВОЗ; при названии нозологической группы: расширение МКБ в РЛС
5-HT — серотонин
℞ — препарат безрецептурного отпуска
— лекарственное средство, включенное в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации
— лекарственное средство, включенное в списки Сильнодействующих и ядовитых веществ
in vitro — процесс или реакция в искусственной среде (в пробирке)
in vivo — процесс или реакция в живом организме

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕННЫХ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ИХ РАСШИФРОВКОЙ

Аэроз. подъязычн. доз. — аэрозоль подъязычный дозированный

Бальзам для приема внутрь и наружн. — бальзам для приема внутрь и наружного применения

Капли гомеопат. — капли гомеопатические

капли д/приема внутрь гомеопат. — капли для приема внутрь гомеопатические

капли для приема внутрь спирт. — капли для приема внутрь спиртовые

капс. — капсулы

капс. желатин. — капсулы желатиновые

капс. пролонг. — капсулы пролонгированного действия

капс. ретард — капсулы ретард

капс. с модиф. высвоб. — капсулы с модифицированным высвобождением

конц. д/р-ра для в/в и в/а введ. — концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутриартериального введения

конц. для р-ра д/инф. — концентрат для приготовления раствора для инфузий

Лиоф. д/р-ра д/ин. — лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

лиоф. д/р-ра д/инф. — лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

лиоф. д/р-ра для в/в введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

лиоф. д/р-ра для в/м введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

лиоф. д/р-ра для наружн. прим. — лиофилизат для приготовления раствора для наружного применения

Масло д/приема внутрь и местн. прим. — масло для приема внутрь и местного применения

Пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. — порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

пор. д/р-ра для в/м введ. — порошок для приготовления инъекционного раствора для внутримышечного введения

пор. д/сусп. для в/м введ. — порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения

пор. для р-ра д/инф. — порошок для приготовления раствора для инфузий

Р-р д/ин. — раствор для инъекций

р-р д/ингал. — раствор для ингаляции

р-р д/инф. — раствор для инфузий

р-р для в/в введ. — раствор для внутривенного введения

р-р для в/в и в/а введ. — раствор для внутривенного и внутриартериального введения

р-р для в/в и в/м введ. — раствор для внутривенного и внутримышечного введения

р-р для в/в и внутрипузырн. введ. — раствор для внутривенного и внутрипузырного введения

р-р для в/в и п/к введ. — раствор для внутривенного и подкожного введения

р-р для в/в и парабульб. введ. — раствор для приготовления раствора для внутривенного и парабульбарного введения

р-р для в/м введ. — раствор для внутримышечного введения

р-р для п/к введ. — раствор для подкожного введения

р-р для п/к и субконъюнкт. введ. — раствор для подкожного и субконъюнктивального введения

р-р для приема внутрь — раствор для приема внутрь

р-р для приема внутрь и наружн. прим. — раствор для приема внутрь и для наружного применения

Спрей подъязычн. доз. — спрей подъязычный дозированный

сырье раст.-пор. — сырье растительное-порошок

Табл. — таблетки

табл. д/рассас. — таблетки для рассасывания

табл. дисперг. — таблетки диспергируемые

табл. жев. — таблетки жевательные

табл. п.о. — таблетки, покрытые оболочкой

табл. п.о. пролонг. — таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия

табл. п.о. раствор./кишечн. — таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике

табл. п.п.о. — таблетки, покрытые пленочной оболочкой

табл. п.п.о. пролонг. — таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

табл. п.п.о. раствор./кишечн. — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, растворимой в кишечнике

табл. п.п.о. ретард — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ретард

табл. п.п.о. с контролир. высвоб. — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с контролируемым высвобождением

табл. подъязычн. — таблетки подъязычные

табл. подъязычн. гомеопат. — таблетки подъязычные гомеопатические

табл. пролонг. — таблетки пролонгированного действия

табл. ретард — таблетки ретард

табл. с контролир. высвоб. п.о. — таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой

табл. с контролир. высвоб. п.п.о. — таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

табл. с модиф. высвоб. — таблетки с модифицированным высвобождением

табл. с модиф. высвоб. п.о. — таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые оболочкой

табл. с модиф. высвоб. п.п.о. — таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

табл. сублингв. — таблетки сублингвальные

табл./комплект — таблетки в комплекте

Экстр. жидк. для приема внутрь — экстракт жидкий для приема внутрь

ПРОИЗВОДИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Указатель содержит информацию о производителях лекарственных средств, применяемых в кардиологии, или их представителях в России. Приведены сокращенное русское наименование производителя, адрес в России и список препаратов или изделий, описания которых размещены в данном выпуске **Доктора**.

Все сведения (логотип, адресные данные, адрес сайта в Интернете, телефоны, факсы, e-mail), помещенные в эту главу, согласованы с производителем.

Ссылки на страницы описаний препаратов приведены прямым шрифтом, на страницы с указанием действующего вещества — курсивом.

АКВИОН (Россия)

125040, Москва,
3-я ул. Ямского поля, 28
тел.: (495) 780-72-34
e-mail: corp@akvion.ru
www.akvion.ru

КУДЕСАН® (капли для приема внутрь) 429, *671*

Актелион Фармасьютикалз (Швейцария)

Представительство в России: ООО «Актелион Фармасьютикалс РУС»
127055, Москва, ул. Новослободская, 23, офис 750
тел.: (495) 258-35-95(94)
www.actelion.com

ТРАКЛИР® (табл. п.о.). *170*, 649

АстраЗенека Фармасьютикалз ООО (Россия)

125284, Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1
тел.: (495) 799-56-99

АТАКАНД® (табл.) 115, *296*
АТАКАНД® ПЛЮС (табл.) . . . 124, *245*
БЕТАЛОК® ЗОК (табл. п.п.о. пролонг.) 140, *476*
БРИЛИНТА® (табл. п.п.о.). . . . 170, *649*
КРЕСТОР® (табл. п.п.о.) 401, *622*

Байер ХелсКэр АГ (Германия)

В России:
ЗАО «Байер»
107113, Москва, ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 2
тел.: (495) 231-12-00
факс: (495) 231-12-02
www.bayerhealthcare.ru

Bayer HealthCare, входящая в состав концерна Bayer AG, является одной из ведущих инновационных компаний мира в сфере разработки и производства ле-

карственных средств и товаров для здравоохранения. Штаб-квартира компании находится в Леверкузене (Leverkusen), Германия. Деятельность субконцерна сосредоточена в таких областях как «Фармацевтика», «Препараты безрецептурного отпуска», «Лечение и экспресс-диагностика диабета» и «Здоровье животных».

Цель Bayer HealthCare — создание и производство препаратов, улучшающих состояние здоровья людей и животных во всем мире.

Байер Фармасьютикалс АГ (Германия)

Подразделение компании «Байер ХелсКэр АГ» (Германия)

«Bayer HealthCare Pharmaceuticals» — фармацевтическое подразделение «Bayer HealthCare AG» — реализует свою продукцию более чем в 100 странах. Продукция компании, поставляемая в Россию, полностью состоит из оригинальных препаратов. На протяжении многих десятилетий она заслуженно пользуется высокой репутацией благодаря неизменному качеству, терапевтической эффективности и максимальной безопасности. Компания «Bayer HealthCare Pharmaceuticals» специализируется на следующих областях медицины, в которых достигнут значительный прогресс: сердечно-сосудистые заболевания и гематология, онкология, офтальмология, женское здоровье, диагностическая визуализация.

АСПИРИН® КАРДИО (табл. п.о. раствор./кишечн.) 107, *140*
ВЕНТАВИС (р-р д/ингал.) 221, *282*
ГАДОВИСТ® (р-р для в/в введ.) 234
КСАРЕЛТО® (табл. п.п.о.) 413, *622*
УЛЬТРАВИСТ® (р-р д/ин.) *296*, 671

БЕЛУПО д.д. (Республика Хорватия)

В России:

119330, Москва, Ломоносовский просп., 38, кв. 71, 72
тел.: (495) 933-72-12/13/14
факс: (495) 933-72-15
e-mail: belupo@belupo-dd.ru
www.belupo.ru

БИНЕЛОЛ® (табл.) 154, *480*
ИРУЗИД® (табл.) *245*, 290
КЛОПИДЕКС® (табл. п.п.о. . . . 311, *317*

Валента Фармацевтика (Россия)

Центральный офис:

119530, Москва,
ул. Генерала Дорохова, 18, корп. 2
тел.: (495) 933-12-68, 933-60-80
факс: (495) 933-60-81

АРТЕЗИН® (табл.) 104, *266*

ВЕРТЕКС (Россия)

Россия, 199106, Санкт-Петербург, ВО, 24-я линия, 27а
тел./факс: (7-812) 329-56-84, 329-30-42
e-mail: vertex@vertex.spb.ru

ДИЛАПРЕЛ® (капс.) 251, *605*
ТРИМЕКТАЛ® МВ (табл. с модиф. высвоб. п.п.о.) 666, *668*

Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ (Германия)

D-71034 Boblingen,
Calwer Strasse, 7
tel: (07031) 6204-40
fax: (07031) 6204-31

В России:
117545, Москва, а/я 43,
Варшавское шоссе, 125Ж, корп. Б, 11-й этаж
тел.: (495) 382-85-56, 725-80-39, 725-80-32
факс: (495) 382-28-01
e-mail: info@woerwagpharma.ru
www.woerwagpharma.ru

БИСОГАММА®
(табл. п.п.о.) 164, *170*
МАГНЕРОТ® (табл.). 460, *462*

Д-р Редди`с Лабораторис Лтд. (Индия)

В России:
115035, Москва,
Овчинниковская наб., 20, стр. 1
тел.: (495) 795-39-39, 783-29-01
факс: (495) 795-39-08
e-mail: inforus@drreddys.com
www.drreddys.ru

ПЛАГРИЛ® (табл. п.п.о.) *317*, 563

Кревель Мойзельбах ГмбХ (Германия)

Krewelstrasse 2, D-53783 Eitorf

В России:
125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 25, стр. 1, этаж 5
тел.: (499) 250-30-00

ВАЛОКОРДИН® (капли для приема внутрь) 202, *682*

КРКА (Словения)

В России:
123022, Москва, ул. 2-я Звенигородская, 13, стр. 41, 5-й эт.
тел.: (495) 981-10-95
факс: (495) 981-10-91
www.krka.ru

АМПРИЛАН® (табл.). 73, *605*
АТОРИС® (табл. п.п.о.) 135
БИЛОБИЛ® (капс.). 149, *245*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ
(капс.) 152, *245*
ВАЗИЛИП® (табл. п.п.о.) 189, *649*
ВАЛЬСАКОР® (табл. п.п.о.) . . . *204*, 209
ЗИЛТ® (табл. п.п.о.). 269, *317*
КО-ПЕРИНЕВА® (табл.) *282*, 317
ЛОРИСТА® (табл. п.п.о.). 451
НИПЕРТЕН (табл. п.п.о.). *170*, 480
ПЕРИНЕВА (табл.) 541
РОКСЕРА® (табл. п.п.о.) *622*, 631
ЭНАП® (табл.). 736

Лаборатории Сервье (Франция)

В России:
Представительство АО «Лаборатории Сервье»
115054, Москва, Павелецкая пл., 2, стр. 3
тел.: (495) 937-07-00
факс: (495) 937-07-01

Ведущая независимая компания «Сервье» — вторая по величине французская фармацевтическая компания в мире — представлена в 140 странах на 5 континентах. Оборот компании в 2011 году составил 3,9 млрд. евро. 90% продаж компании осуществляется за пределами Франции. Более 25% торгового оборота инвестируется в исследования и разработку новых препаратов. 798 млн. упаковок было произведено в 2011 году. Вклад в экспорт Франции: 29% сальдо торгового баланса Франции в фармацевтическом секторе. В декабре 1995 года компания расширила свое влияние, присоединив EGIS, вторую по величине фармацевтическую компанию Венгрии. Количество сотрудников компании «Сервье» в мире — 20000 человек, из них 3000 — занимаются научно-исследовательской деятельностью.

Портфолио компании «Сервье» на российском рынке — 18 препаратов — сосредоточено на лечении в первую очередь хронических заболеваний. Большинство препаратов таблетированные. Они предназначены для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая венозная недостаточность); сахарного диабета; нейропсихических расстройств (депрессии, болезнь Паркинсона, нарушения памяти и внимания); а также остеопороза и респираторных заболеваний.

Распределение терапевтических классов в портфеле Сервье

51% — сердечно-сосудистые заболевания; 19% — хронические заболевания вен: 17% — респираторные заболевания; 8% — сахарный диабет; 4% — нейропсихиатрия; 1% — остеопороз; 0,2% — онкологические заболевания.

Кардиология:

Престариум А (периндоприла аргинин); Престанс (периндоприла аргинин + амлодипин); Арифон (индапамид 2,5 мг); Арифон ретард (индапамид 1,5 мг): Нолипрел А (периндоприла аргинин + индапамид); Нолипрел А форте (периндоприла аргинин + индапамид); Нолипрел А Би-форте (периндоприла аргинин 10 мг + индапамид 2,5 мг); Кораксан (ивабрадин); Предуктал МВ (триметазидин 35 мг).

Эндокринология:

Диабетон МВ (гликлазид 60 мг).

Онкология:

Мюстофоран (фотемустин).

Ревматология:

Бивалос (стронция ранелат).

Флебология:

Детралекс (микронизированная флавоноидная фракция).

Лор-патология:

Биопарокс (фузафунгин); Эреспал (фенспирид)

Неврология и психиатрия:

Вальдоксан (агомелатин 25 мг); Прономран (пирибедил 50 мг).

С целью развития представительской деятельности филиала компании «Сервье» в России, отвечая на потребности российского здравоохранения, в 2003 году исследовательская группа «Сервье» приняла решение о строительстве собственного фармацевтического завода «Сердикс» в Софьино, на юге Московской области.

В настоящее время «Сердикс» представляет собой современный завод, где все производственные процессы осуществляются на высокотехнологичном оборудовании и соответствуют стандартам «Надлежащей производственной практики» — GMP (Good Manufacturing Practice).

Основная задача завода «Сердикс»:

- производство всех препаратов компании «Сервье» в России;

- развитие высокого уровня конкурентоспособности;

- сохранение лидерства в соблюдении стандартов GMP.

АРИФОН® РЕТАРД (табл. с контролир. высвоб. п.п.о.) 97, *282*
КОРАКСАН® (табл. п.п.о.) *276*, 367
НОЛИПРЕЛ® А (табл. п.п.о.). . *282*, 492
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ (табл.) *282*, 507
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ (табл. п.п.о.) *282*, 522
ПРЕДУКТАЛ® МВ (табл. с модиф. высвоб. п.п.о.) 572, *668*

ПРЕСТАНС (табл.). *73*, 575
ПРЕСТАРИУМ® А (табл. п.п.о.). *541*, 590
ПРОНОРАН® (табл. с контролир. высвоб. п.о.). *551*, 602

Мукос Фарма ГмбХ и Ко. КГ (Германия)

В России:

Представительство в Санкт-Петербурге:
191186, Санкт-Петербург,
ул. Миллионная, 11
тел.: (812) 315-92-95
факс: (812) 314-02-62
e-mail: mucos@mucos.ru
www.mucos.ru

Представительство в Москве:
121059, Москва, ул. Киевская, 14
тел.: (495) 231-27-31
e-mail: msk@mucos.ru

ВОБЭНЗИМ (табл. п.о. раствор./кишечн.). 228
ФЛОГЭНЗИМ (табл. п.о. раствор./кишечн.). 682

Олайнфарм (Латвия)

В России:

Представительство АО «Олайнфарм»
115193, Москва,
ул. 7-я Кожуховская, 20
тел./факс: (495) 679-07-83
www.olainfarm.ru

АДАПТОЛ (табл.) 49, *649*
ВАЗОМАГ (капс.; р-р д/ин.). . . 195, *476*
ЭТАЦИЗИН (табл. п.о.) *265*, 754

Пабяницкий фармацевтический завод Польфа АО (Польша)

Poland, ul. Pilsudskiego, 5,
95-200 Pabianice
tel.: (4842) 225 05 55
fax: (4842) 225 05 71; 225 05 54
e-mail: office@adamed.com.pl
www.adamed.com.pl

В России:

Представительство ООО «Польфа» (Польша):
121248, Москва,
Кутузовский пр. 7/4, корп. 5, оф. 12
тел.: (499) 243-16-63
факс: (499) 243-77-27
e-mail: info@polfa.msk.ru

КОРТИНЕФФ (табл.). 397, *686*
ПОЛЬКОРТОЛОН (табл.) . . . 567, *664*

Пептид Био (Россия)

123100, Москва, ул. Мантулинская, 7, стр. 6
тел.: (499) 504-88-98
e-mail: info@peptidebio.ru
www.peptidebio.ru

КАРДИОГЕН® (капс.) 296

ПИК-ФАРМА (Россия)

125047, Москва,
Оружейный пер., 25, стр. 1

тел./факс: (495) 925-57-00
e-mail: pikfarma@pikfarma.ru
www.pikfarma.ru

КУДЕВИТА® (капс.) 427, *671*
ЭЛЬКАР® (р-р для приема внутрь) *431*, 733

Промо-Мед (Россия)

129090, Москва,
просп. Мира, 13, стр. 1, оф. 106
тел./факс: (495) 640-25-28/27
www.promo-med.ru

ВАЛСАФОРС (табл. п.о.) 204

Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн (США)

В России:
123317, Москва,
Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной»
(Блок С)
тел.: (495) 287-50-00
факс: (495) 287-53-00
www.pfizer.com
www.pfizer.ru

АККУЗИД® (табл. п.п.о.) 51, *245*
АККУПРО® (табл. п.п.о.) 60, *707*
ИНСПРА® (табл. п.о.) 282, *752*
КАРДУРА® (табл.) *266*, 305
ЛИПРИМАР®
(табл. п.п.о.) *135*, 431
НОРВАСК® (табл.) *73*, 536
РЕВАЦИО® (табл. п.п.о.) 605, *649*
СЕРМИОН® (табл. п.о.) *492*, 641

Райфарм ООО (Россия)

Россия, 127006, Москва,
ул. Малая Дмитровка, 4, офис 8
тел.: +7 (495) 937-56-08
факс: +7 (495) 937-56-14
e-mail: info@raifarm.com
www.raifarm.com

АНГИОКС® (лиоф. д/р-ра для в/в введ.) 81, *149*

Рекордати

В России: ООО «Русфик»
123610, Москва, Краснопресненская наб., 12, офис 747
тел.: (495) 258-20-06

ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ
(табл. п.п.о.) 266, *431*
КОРИПРЕН®
(табл. п.п.о.) 388, *431*

САНОФИ-АВЕНТИС

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

В России:
125009, Москва,
ул. Тверская, 22
тел.: +7 (495) 721-14-00
факс: +7 (495) 721-14-11
www.sanofi-aventis.ru

АПРОВЕЛЬ® (табл.) 90, *290*

КОАПРОВЕЛЬ® (табл.; табл. п.п.о.) *245*, 329
КОПЛАВИКС® (табл. п.п.о.) *140*, 355
МАГНЕ B_6® (р-р для приема внутрь; табл. п.о.) 455
МАГНЕ B_6® ФОРТЕ (табл. п.п.о.) 458
ПЛАВИКС® (табл. п.п.о.) *317*, 551
ТРЕНТАЛ® (конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. раствор./кишечн.) *541*, 659
ТРЕНТАЛ® 400 (табл. п.п.о. пролонг.) *541*, 659

Северная звезда (Россия)

ТРИДУКАРД® (табл. с модиф. высвоб. п.п.о.) 664, *668*

Сибирский центр фармакологии и биотехнологии (Россия)

Юридический адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10
Почтовый адрес: 630056, Россия, г. Новосибирск, ул. Софийская, 20
тел.: (383) 354-02-10
факс: (383)354-02-11
e-mail:sfm@scpb
www.scpb.ru
www.infarkt.net

ТРОМБОВАЗИМ® (лиоф. д/р-ра д/инф.) 668

Софарма АО (Болгария)

Болгария, г. София
ул. Илиенское шоссе, 16

В России:
109147, Москва, ул. Таганская, 17-23, блок Д, эт. 8
тел./факс: (495) 799-55-11

НАНИПРУС (лиоф. д/р-ра д/инф.) 476, *480*

Такеда

В России:
ООО «Никомед Дистрибъюшн Сентэ»
Офис в Москве:
119048, Москва,
ул. Усачева, 2, стр. 1, Бизнес-Центр «Фьюжн-Парк»
тел.: (495) 933-55-11
факс: (495) 502-16-25
e-mail: russia@nycomed.com
www.nycomed.ru
Представительство в Санкт-Петербурге:
191014, Санкт-Петербург, Лиговский просп., 13-15, Бизнес-центр «Греческий»
тел.: (812) 718-75-74
факс: (812) 579-36-03
Представительство в Новосибирске:
630099, Новосибирск, ул. Каменская, 7
тел.: (3832) 22-10-58
факс: (3832) 22-40-84

АКТОВЕГИН® (р-р д/ин.; р-р д/инф.; табл. п.о.) 68
БРИТОМАР (табл. пролонг.) 183, *649*
ВАРФАРИН НИКОМЕД (табл.) 214
КАРДИОМАГНИЛ® (табл. п.п.о.) *140*, 297
КОНКОР® (табл. п.п.о.) *170*, 341
КОНКОР® КОР (табл. п.п.о.) *170*, 348
ЛОДОЗ (табл. п.о.) *170*, 441
ЭБРАНТИЛ® (капс. пролонг.; р-р для в/в введ.) *682*, 707

Тева (Израиль)

В России:
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 10, корп. 2
Бизнес-Центр «Конкорд»,
сектор А, эт. 3.
тел.: (495) 644-22-34
факс: (495) 644-22-35/36
www.teva.ru

ДИУВЕР (табл.) 261, *649*
КОРИНФАР® РЕТАРД (табл. п.п.о. пролонг.). 383, *492*

Техномедсервис (Россия)

Юридический адрес:
105318, Москва,
ул. Мироновская, 33, стр. 28
Почтовый адрес:
105318, Москва,
ул. Мироновская, 33, стр. 28
тел.: (495) 739-50-52
факс: (495) 234-46-99
e-mail: info@derinat.ru
www.derinat.ru

ЗАО «ФП «Техномедсервис» *основано в 1994 г. для разработки, производства и реализации ЛС нового поколения на основе природной ДНК. Предприятие осуществляет полный цикл производства: от субстанций до готовых ЛС. Компания является правообладателем патента на технологию серийного выпуска препаратов. С 2004 г. продукция фирмы изготавливается по международному стандарту качества GMP. Сырье для производства субстанции приобретается в России, а все упаковочные материалы (стекло, флаконы, колпачки и т.д.) закупаются за рубежом. С 2007 г.* ***ЗАО «ФП «Техномедсервис»*** *стало обладателем сертификата ISO 9001:2000, что подтверждает соответствие международным требованиям Системы менеджмента качества. Сейчас в портфель компании входят растворы* ***Деринат*** *и* ***Ферровир*** *для внутримышечных инъекций, раствор* ***Деринат*** *с капельницей и без нее для местного применения.*

ЗАО «ФП «Техномедсервис» *неоднократно награждалось престижными дипломами и премиями. В 1997 г. Русским биографическим институтом препарат* ***Деринат*** *был провозглашен «Лекарством года». В 2000 г. компания стала лауреатом конкурса «Предприятие 21-го века». Фирма является официальным партнером Гильдии поставщиков Кремля, имеет благодарность Президента Российской Федерации, за большой вклад в становление отечественной экономики. Одна из последних наград — международная премия «Профессия — Жизнь» за достижения в области медицинского производства.*

ДЕРИНАТ® (р-р д/местн. и наружн. прим.; р-р для в/м введ.) 245, *480*

Фармамед ООО (Россия)

194292, Санкт-Петербург, 5-й Верхний пер., 19, лит. А
тел./факс: (812) 647-02-46
e-mail: promo@farmamedspb.ru
www.фармамед.рф
www.valemidin.ru

ВАЛЕМИДИН® (капли для приема внутрь спирт.). 199
ИЗАКАРДИН (конц. для р-ра д/инф.; спрей подъязычн. доз.). . 276, *282*
НИТРОСПРИНТ (спрей подъязычн. доз.) *486*, 489

ФАРМАСОФТ

ФАРМАСОФТ (Россия)

107120, Москва, ул. Автозаводская, 22
тел.: +7(495) 626-47-48
e-mail: pharmasoft@pharmasoft.ru
www.pharmasoft.ru
www.mexidol.ru

ВАЛЕОКОР-Q10® (табл. жев.) 200, *671*
МЕКСИДОЛ® (р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.о.) 465, *757*

Shire

Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед (Великобритания)

В России:
121099, Москва,
Смоленская площадь, 3
Смоленский Пассаж, Регус
тел.: +7 (495) 981-34-91
факс: +7 (495) 937-82-00
www.shire.com

РЕПЛАГАЛ (конц. для р-ра д/инф.) *49*, 618

STADA CIS

ШТАДА СНГ (Россия)

603950, Нижний Новгород,
ул. Салганская, 7
тел.: +7 (831) 278-80-88
факс: +7 (831) 430-72-13
Московское представительство STADA CIS: 119017, Москва,
ул. Б. Ордынка, 44, стр. 4
тел.: +7 (495) 797-31-10
факс: +7 (495) 797-31-11
www.stada.ru

БИПРОЛ (табл. п.о.) 159, *170*
КАРДИОНАТ (капс.; р-р д/ин.) 302, *476*
ЭНЗИКС (табл./комплект) . . . *282*, 745
ЭНЗИКС ДУО (табл./комплект) *282*, 745
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ (табл./комплект) *282*, 745
ЭСЛИДИН® (капс.) 752

Эвалар®

Эвалар (Россия)

659332, Алтайский край,
г. Бийск, ул. Социалистическая, 23/6
тел./факс: (3854) 39-00-60, 39-00-84
e-mail: vacor@evalar.ru
www.evalar.ru
Представительство в Москве:
119590, Москва, ул. Довженко, 4, корп. 1
тел./факс: (495) 783-10-00
e-mail: delo@evalar-mos.ru
Горячая линия:
Москва — тел.: (495) 921-40-74
Санкт-Петербург — (812) 454-00-03

АТЕРОКЛЕФИТ® (экстр. жидк. для приема внутрь) 133

EGIS

ЭГИС Фармацевтический завод ОАО (Венгрия)

H-1106 Budapest,
Keresztúri út 30-38, Hungary
tel.: (36 1) 803-55-55
fax: (36 1) 803-55-29
В России:
Представительство
ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия), г. Москва 121108, Москва, ул. Ивана Франко, 8
тел.: (495) 363-39-66

факс: (495) 789-66-31
e-mail: moscow@egis.ru
www.egis.ru

ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» является одним из ведущих производителей лекарственных средств в Венгрии и в Центральной и Восточной Европе в целом. Исторически приоритетными направлениями фармацевтического производства «ЭГИС» является антигистаминная программа компании, признанным лидером которой является Супрастин, а также выпуск и создание препаратов кардиологической группы и лекарственных средств для лечения центральной нервной системы.

ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» производит 4,5 миллиарда таблеток, 140 миллионов упаковок лекарственных средств и 500—600 тонн активных веществ в год. Система обеспечения качества охватывает полный цикл производства лекарственных средств: от разработки до выпуска готовых лекарственных препаратов на рынок. Вся производственная система соответствует международным Правилам организации производства и контроля лекарственных средств (GMP), а также предписаниям Венгерского национального фармацевтического института (OGYI) и Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA).

Компания «ЭГИС» является одной из ведущих инновационных компаний в Венгрии. Согласно данным Европейской комиссии по оценке капиталовложений в научно-исследовательскую деятельность, в 2011 г. по соотношению инвестиций в научно-исследовательскую работу и обороту компании «ЭГИС» занимает третье место среди фармацевтических концернов в Центральной и Восточной Европе.

Компании «ЭГИС» семь раз становилась победителем в конкурсе Венгерской Ассоциации Инноваций, который проводится среди компаний, чья деятельность носит новаторский характер и имеет неоспоримую социальную пользу. Инновационной премией были отмечены следующие препараты ОАО «ЭГИС»: Cordaflex® — в 1992 г., Talliton® — в 2003 г., Stimuloton® — в 2004 г., Ripedon® — в 2006 г., Velaxin® retard — в 2007 г., Ketilept® — в 2008 г. Egitromb — 2011 г.

Свое официальное представительство в России компания «ЭГИС» открыла в январе 1998 года. В 2013 году «ЭГИС» отметит 100-летний юбилей со дня основания компании и 65-летний юбилей со дня первых поставок лекарственных средств в Россию. В настоящее время в России зарегистрировано 46 препаратов и 96 лекарственных форм, причем с каждым годом увеличивается количество препаратов, относящихся к современным фармакологическим классам.

ГАЛИДОР® (р-р для в/в и в/м введ.; табл.) *140*, 241
КОРДАФЛЕКС® РД (табл. с контролир. высвоб. п.о.) 378, *492*
НИТРОМИНТ® (аэроз. подъязычн. доз.) 486
РОЗУЛИП (табл. п.п.о.) 622
СЕТЕГИС® (табл.) 644, *649*
ХАРТИЛ® (табл.) *605*, 687
ХАРТИЛ®-Д (табл.) *245*, 693
ЭГИЛОК® (табл.) *476*, 714
ЭГИЛОК® С (табл. п.п.о. пролонг.) *476*, 721
ЭГИТРОМБ (табл. п.п.о.) *317*, 729

ЭкоФармИнвест

ЭкоФармИнвест (Россия)

109316, Москва, Остаповский пр., 5, стр. 6
тел.: (495) 674-59-48, 777-41-17
факс: (495) 674-59-64
e-mail: info@ephi.ru
www.ephi.ru

МЕКСИКОР® (капс.; р-р для в/в и в/м введ.) 468, *757*

Юрия-Фарм (Украина)

РЕОСОРБИЛАКТ® (р-р д/инф.) *296*, 616

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данном перечне в алфавитном порядке представлены торговые названия препаратов, вошедшие в данный выпуск **Доктор. Кардиология и ангиология** 2013.

Рядом с торговыми названиями препаратов указаны их лекарственные формы, название действующего вещества (для монокомпонентных препаратов) или комбинации действующих веществ, а для препаратов-участников **Доктор. Кардиология и ангиология** 2013 — кроме того, и название фирмы-производителя. Для каждого описанного препарата (препараты-участники) прямым шрифтом указан номер страницы в Главе 2.

Особенностью перечня является то, что он дополнен сведениями о препаратах, не участвующих в этом выпуске, но находящихся в обращении и имеющих высокий рейтинг спроса и продаж на фармацевтическом рынке России. Эти препараты не имеют собственных описаний в Главе 2, но при наличии информационной замены в виде описания препарата-синонима, указывается номер страницы соответствующего описания в Главе 2. Ссылка на страницу с описанием препарата приведена прямым шрифтом.

Отсутствие номеров страниц при торговом названии препарата в алфавитном перечне означает, что препарат не имеет ни собственного описания в Главе 2 данного выпуска, ни информационной замены в виде описания препарата-синонима.

АГАПУРИН®: конц. д/р-ра для в/в и в/а введ., р-р д/ин., табл. п.о. (***Пентоксифиллин****, см. ТРЕНТАЛ®). 659

АГАПУРИН® СР: табл. п.п.о. пролонг. (***Пентоксифиллин****, см. ТРЕНТАЛ® 400). 659

АГРЕНОКС®: капс. с модиф. высвоб. (***Ацетилсалициловая кислота + Дипиридамол****)

АДАЛАТ®: р-р д/инф. (***Нифедипин****)

АДЕЛЬФАН-ЭЗИДРЕКС®: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Дигидралазин* + Резерпин****)

АДЕНОЦИН: лиоф. д/р-ра для в/м введ.

АККУЗИД®: табл. п.п.о. (***Гидрохлоротиазид* + Хинаприл****) *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 51, *245*

АККУПРО®: табл. п.п.о. (***Хинаприл****) *(Pfizer H.C.P. Corporation)*. 60, *707*

АКОРТА: табл. п.п.о. (***Розувастатин****, см. КРЕСТОР®, РОЗУЛИП, РОКСЕРА®). 401, 622, 631

АКРИДИЛОЛ®: табл. (***Карведилол****)

АКРИПАМИД®: табл. п.п.о. (***Индапамид****)

АКРИПАМИД® РЕТАРД: табл. п.п.о. пролонг. (***Индапамид****)

АКТАЛИПИД®: табл. п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189

АКТИЛИЗЕ®: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Алтеплаза****)

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин., р-р д/инф., табл. п.о. *(Takeda)*. 68, 70

АЛВИТИЛ®: табл. п.о. (***Поливитамины***)

АЛЛАПИНИН®: табл. (***Лаппаконитина гидробромид***)

АЛЬБАРЕЛ®: табл. (***Рилменидин****)

АЛЬБЕТОР®: р-р для в/в введ., табл. (***Бутиламиногидроксипропоксифеноксиметил метилоксадиазол***)

АЛЬДАКТОН: табл. (***Спиронолактон****)

АМИНОФИЛЛИН: р-р для в/в введ. (***Аминофиллин****)

АМИОДАРОН: р-р для в/в введ., табл. (***Амиодарон****)

АМИОКОРДИН®: табл. (***Амиодарон****)

АМЛОВАС®: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®). 536

АМЛОДИГАММА: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®). 536

АМЛОДИПИН: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®) 536

АМЛОДИПИН САНДОЗ®: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®) 536

АМЛОТОП: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®). 536

АМПРИЛАН®: табл. (***Рамиприл****) *(KRKA)* 73, *605*

АМПРИЛАН® НД: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Рамиприл****, см. ХАРТИЛ®-Д) 693
АМПРИЛАН® НЛ: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Рамиприл****, см. ХАРТИЛ®-Д) 693
АНАПРИЛИН: табл. (***Пропранолол****)
АНАПРИЛИНА ТАБЛЕТКИ: табл. (***Пропранолол****)
АНВИСТАТ®: табл. п.п.о. (***Аторвастатин****, см. АТОРИС®, ЛИПРИМАР®) 135, 431
АНГИОВИТ®: табл. п.о. (***Поливитамины***)
АНГИОЗИЛ® РЕТАРД: табл. п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. (***Триметазидин****)
АНГИОКС®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Бивалирудин****) *(Райфарм ООО)* 81, *149*
АНГИОНОРМ®: табл. п.о.
АНГИОФЛЮКС: капс., р-р для в/в и в/м введ. (***Сулодексид****)
АНТИСТЕН: табл. п.о. (***Триметазидин****)
АПРОВЕЛЬ®: табл. (***Ирбесартан****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 90, *290*
АРАЛИИ НАСТОЙКА: настойка (***Аралии маньчжурской корни***)
АРИКСТРА: р-р для п/к введ. (***Фондапаринукс натрия****)
АРИТЕЛ®: табл. п.п.о. (***Бисопролол****, см. БИПРОЛ, БИСОГАММА®, КОНКОР®, КОНКОР® КОР, НИПЕРТЕН) 159,164, 341, 348, 480
АРИФОН®: табл. п.п.о. (***Индапамид****)
АРИФОН® РЕТАРД: табл. с контролир. высвоб. п.п.о. (***Индапамид****) *(Servier)* 97, *282*
АРТЕЗИН®: табл. (***Доксазозин****) *(Валента Фармацевтика)* 104, *266*
АСКОРУТИН: табл. (***Аскорбиновая кислота* + Рутозид***)
АСПАРКАМ: р-р для в/в введ., табл. (***Калия и магния аспарагинат***)
АСПАРКАМ-ФАРМАК: р-р для в/в введ. (***Калия и магния аспарагинат***)
АСПИНАТ® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***, см. АСПИРИН® КАРДИО) 107
АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 107, *140*
АТАКАНД®: табл. (***Кандесартан****) *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 115, *296*
АТАКАНД® ПЛЮС: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Кандесартан****) *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 124, *245*
АТЕНОЛОЛ: табл. (***Атенолол****)
АТЕНОЛОЛ КОМПОЗИТУМ САНДОЗ®: табл. п.о. (***Атенолол* + Хлорталидон****)
АТЕРОКЛЕФИТ®: экстр. жидк. для приема внутрь *(Эвалар)* 133
АТОМАКС®: табл. п.о. (***Аторвастатин****, см. ЛИПРИМАР®) 431
АТОРВАСТАТИН: табл. п.п.о. (***Аторвастатин****, см. АТОРИС®, ЛИПРИМАР®) 135, 431
АТОРВАСТАТИН-OBL: табл. п.п.о. (***Аторвастатин****, см. АТОРИС®, ЛИПРИМАР®) 135, 431
АТОРВАСТАТИН-ТЕВА: табл. п.п.о. (***Аторвастатин****, см. АТОРИС®, ЛИПРИМАР®) 135, 431
АТОРИС®: табл. п.п.о. (***Аторвастатин****) *(KRKA)* 135
АТРОПИН: р-р д/ин. (***Атропин***)
АТРОПИНА СУЛЬФАТ: р-р д/ин. (***Атропин***)
АЦЕКАРДОЛ: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***, см. АСПИРИН® КАРДИО) 107
АЭРОВИТ: табл. п.о. (***Поливитамины***)
БАРБОВАЛ®: капли для приема внутрь
БЕНФОГАММА® 150: драже, табл. п.о. (***Бенфотиамин****)
БЕРЛИПРИЛ® 10: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
БЕРЛИПРИЛ® 20: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
БЕРЛИПРИЛ® 5: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
БЕТАЛОК®: р-р для в/в введ., табл. (***Метопролол****)
БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. (***Метопролол****) *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 140, *476*
БИДОП®: табл. п.о. (***Бисопролол****, см. БИПРОЛ) 159
БИЛОБИЛ®: капс. (***Гинкго двулопастного листьев экстракт***) *(KRKA)* 149, *245*
БИНЕЛОЛ®: табл. (***Небиволол****) *(BELUPO d.d.)* 154, *480*
БИОЛ®: табл. п.п.о. (***Бисопролол****, см. БИПРОЛ,

БИСОГАММА®, КОНКОР®, КОНКОР® КОР, НИПЕРТЕН) 159,164, 341, 348, 480

БИПРОЛ: табл. п.о. (***Бисопролол****) *(STADA CIS)* 159, *170*

БИПРОЛ: табл. п.п.о. (***Бисопролол****, см. БИСОГАММА®, КОНКОР®, КОНКОР® КОР, НИПЕРТЕН) 164,341, 348, 480

БИСОГАММА®: табл. п.п.о. (***Бисопролол****) *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)* 164, *170*

БИСОПРОЛОЛ: табл. п.п.о. (***Бисопролол****, см. БИПРОЛ, БИСОГАММА®, КОНКОР®, КОНКОР® КОР, НИПЕРТЕН) 159,164, 341, 348, 480

БИЦИЛЛИН®-1: пор. д/сусп. для в/м введ. (***Бензатина бензилпенициллин****)

БЛОКТРАН: табл. п.о. (***Лозартан****)

БОЯРЫШНИК: табл. д/рассас. (***Боярышника плоды***)

БОЯРЫШНИКА НАСТОЙКА: настойка (***Боярышника плоды***)

БОЯРЫШНИКА ЦВЕТКИ: сырье раст.-пор. (***Боярышника цветки***)

БРЕВИБЛОК®: р-р для в/в введ. (***Эсмолол****)

БРИЛИНТА®: табл. п.п.о. (***Тикагрелор****) *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 170, *649*

БРИТОМАР: табл. пролонг. (***Торасемид****) *(Takeda)* 183, *649*

ВАЗИЛИП®: табл. п.п.о. (***Симвастатин****) *(KRKA)* 189, *649*

ВАЗИЛИП®: табл. п.о. (***Симвастатин****)

ВАЗОКАРДИН: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 714

ВАЗОКЕТ®: табл. (***Диосмин****)

ВАЗОМАГ: капс., р-р д/ин. (***Мельдоний****) *(Олайнфарм)* 195, *476*

ВАЗОНИТ®: р-р д/ин., табл. п.п.о. ретард (***Пентоксифиллин****, см. ТРЕНТАЛ®) 659

ВАЗОТЕНЗ Н: табл. п.о. (***Лозартан*** + **Гидрохлоротиазид****)

ВАЗОТЕНЗ®: табл. п.о. (***Лозартан****)

ВАЛЕМИДИН®: капли для приема внутрь спирт. *(Фармамед ООО)* 199

ВАЛЕОКОР-Q10®: табл. жев. (***Убидекаренон****) *(ФАРМАСОФТ)* 200, *671*

ВАЛЕРИАНА: табл. п.о. (***Валерианы лекарственной корневища с корнями***)

ВАЛЕРИАНЫ НАСТОЙКА: настойка (***Валерианы лекарственной корневища с корнями***)

ВАЛЕРИАНЫ ЭКСТРАКТ: табл. п.о. (***Валерианы лекарственной корневища с корнями***)

ВАЛЕРИАНЫ ЭКСТРАКТА ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, 0,02 Г: табл. п.о. (***Валерианы лекарственной корневища с корнями***)

ВАЛЗ: табл. п.п.о. (***Валсартан****, см. ВАЛЬСАКОР®) 209

ВАЛЗ Н: табл. п.п.о. (***Валсартан*** + **Гидрохлоротиазид****)

ВАЛИДОЛ: табл. подъязычн. (***Левоментола раствор в ментил изовалерате***)

ВАЛИДОЛ С ГЛЮКОЗОЙ: табл. подъязычн. (***Левоментола раствор в ментил изовалерате***)

ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь (***Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат + Мятное масло + Хмелевое масло***) *(Krewel Meuselbach GmbH)* 202, *682*

ВАЛОКОРМИД: капли для приема внутрь (***Белладонны настойка + Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + Ландыша травы настойка + Натрия бромид + [Рацементол]***)

ВАЛОСЕРДИН®: капли для приема внутрь (***Душицы обыкновенной травы масло + Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат***)

ВАЛСАФОРС: табл. п.о. (***Валсартан****) *(Промо-Мед)* 204

ВАЛЬСАКОР®: табл. п.п.о. (***Валсартан****) *(KRKA)* 204, 209

ВАЛЬСАКОР® Н160: табл. п.п.о. (***Валсартан*** + **Гидрохлоротиазид****)

ВАЛЬСАКОР® Н80: табл. п.п.о. (***Валсартан*** + **Гидрохлоротиазид****)

ВАЛЬСАКОР® НД160: табл. п.п.о. (***Валсартан*** + **Гидрохлоротиазид****)

ВАНКОМИЦИН: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Ванкомицин****)

ВАРФАРЕКС®: табл. (***Варфарин****, см. ВАРФАРИН НИКОМЕД) 214

ВАРФАРИН: табл. (***Варфарин****, см. ВАРФАРИН НИКОМЕД) 214

ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. (***Варфарин****) *(Takeda)* 214

ВЕНТАВИС: р-р д/ингал. (***Илопрост****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 221, *282*

ВЕРАПАМИЛ: р-р для в/в введ., табл. п.о., табл. п.о. пролонг., табл. п.п.о. (***Верапамил****)

ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИДА ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ: табл. п.о. (***Верапамил****)

ВЕРО-АМЛОДИПИН: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®) 536

ВЕРО-АТЕНОЛОЛ: табл. (***Атенолол****)
ВЕРО-ВАНКОМИЦИН: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Ванкомицин****)
ВЕРО-КАПТОПРИЛ: табл. (***Каптоприл****)
ВЕРО-СПИРОНОЛАКТОН: табл. (***Спиронолактон****)
ВЕРО-ТРИМЕТАЗИДИН: табл. п.о. (***Триметазидин****)
ВЕРОГАЛИД ЕР 240 МГ: табл. п.о. пролонг. (***Верапамил****)
ВЕРОШПИРОН: капс., табл. (***Спиронолактон****)
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф: капс., р-р для в/в и в/м введ. (***Сулодексид****)
ВИСКАЛДИКС: табл. (***Клопамид* + Пиндолол****)
ВИСКЕН®: табл. (***Пиндолол****)
ВИТАМИН В$_1$: р-р для в/м введ. (***Тиамин****)
ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Mucos Pharma GmbH & Co, KG***) 228
ВОЛЮВЕН™: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***)
ГАДОВИСТ®: р-р для в/в введ. (***Гадобутрол****) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 234
ГАЛИДОР®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Бенциклан****) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*) *140*, 241
ГЕКСАВИТ: табл. п.о. (***Поливитамины***)
ГЕМАПАКСАН: р-р для п/к введ. (***Эноксапарин натрия****)
ГЕНДЕВИТ: табл. п.о. (***Поливитамины***)
ГЕПАРИН: р-р д/ин. (***Гепарин натрия****)
ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛ-ЭСКОМ: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***)
ГИДРОХЛОРТИАЗИД: табл. (***Гидрохлоротиазид****)
ГИЗААР®: табл. п.о. (***Лозартан* + Гидрохлоротиазид***)
ГИЗААР® ФОРТЕ: табл. п.п.о. (***Лозартан* + Гидрохлоротиазид***)
ГИПОКСЕН®: капс. (***Полидигидроксифенилентиосульфонат натрия***)
ГИПОТИАЗИД®: табл. (***Гидрохлоротиазид****)
ГИСТОХРОМ: р-р для в/в введ. (***Пентагидроксиэтилнафтохинон***)
ГОДАСАЛ: табл. (***Ацетилсалициловая кислота* + Глицин****)
ДАПРИЛ®: табл. (***Лизиноприл****)
ДЕЗОКСИНАТ®: р-р д/местн. и наружн. прим. (***Натрия дезоксирибонуклеат***, см. ДЕРИНАТ®) 245
ДЕКАМЕВИТ: табл. п.о. (***Поливитамины***)
ДЕКСТРАН 70: р-р д/инф. (***Декстран* [ср.мол.масса 64000-76000]***)
ДЕПРЕНОРМ® МВ: табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. (***Триметазидин****)
ДЕРИНАТ®: р-р д/местн. и наружн. прим., р-р для в/м введ. (***Натрия дезоксирибонуклеат***) (*Техномедсервис*) 245,247, *480*
ДЕТРОМБ®: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****, см. ЗИЛТ®, КЛОПИДЕКС®, ПЛАВИКС®, ПЛАГРИЛ®, ЭГИТРОМБ) 269,311, 551, 563, 729
ДИБАЗОЛ: р-р для в/в и в/м введ. (***Бендазол****)
ДИБИКОР®: табл. (***Таурин****)
ДИГОКСИН: табл. (***Дигоксин****)
ДИКВЕРТИН: табл. (***Дигидрокверцетин***)
ДИЛАПРЕЛ®: капс. (***Рамиприл****) (*ВЕРТЕКС*) 251, *605*
ДИЛАСИДОМ: табл. (***Молсидомин****)
ДИЛАТРЕНД®: табл. (***Карведилол****)
ДИЛТИАЗЕМ: табл. п.о. пролонг. (***Дилтиазем****)
ДИЛТИАЗЕМ ЛАННАХЕР: табл. п.п.о. пролонг. (***Дилтиазем****)
ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. (***Диметилоксобутилфосфонилдиметилат***)
ДИОВАН®: табл. п.о. (***Валсартан****, см. ВАЛСАФОРС) 204
ДИПИРИДАМОЛ: табл. п.о. (***Дипиридамол****)
ДИРОТОН®: табл. (***Лизиноприл****)
ДИУВЕР: табл. (***Торасемид****) (*Teva*) 261, *649*
ДИФЕНИН: табл. (***Фенитоин****)
ДИЦИНОН®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Этамзилат****)
ДОБУТАМИН ГЕКСАЛ: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Добутамин****)
ДОКСАЗОЗИН: табл. (***Доксазозин****, см. АРТЕЗИН®, КАРДУРА®) 104, 305
ДОКСАЗОЗИН БЕЛУПО: табл. (***Доксазозин****)
ДОКСИ-ХЕМ: капс. (***Кальция добезилат****)
ДОПАМИН: конц. для р-ра д/инф. (***Допамин****)
ДОПАМИНА ГИДРОХЛОРИД: конц. для р-ра д/инф. (***Допамин****)
ДОПЕГИТ®: табл. (***Метилдопа****)
ДОПМИН: конц. для р-ра д/инф. (***Допамин****)
ДОФАМИН: конц. для р-ра д/инф. (***Допамин****)
ДРОТАВЕРИН: р-р д/ин., табл. (***Дротаверин****)
ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД: табл. (***Дротаверин****)

ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА ТАБЛЕТКИ 0,04 Г: табл. (***Дротаверин****)
ДУПЛЕКОР®: табл. п.п.о. (***Амлодипин**** + ***Аторвастатин****)
ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ: табл. п.п.о. (***Лерканидипин****) *(Recordati)*. 266, *431*
ЗИЛТ®: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****) *(KRKA)* 269, *317*
ЗОКАРДИС® 30: табл. п.о. (***Зофеноприл****)
ЗОКАРДИС® 7,5: табл. п.о. (***Зофеноприл****)
ЗОКАРДИС® ПЛЮС: табл. п.п.о. (***Гидрохлоротиазид**** + ***Зофеноприл****)
ЗОКОР®: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189
ЗОКОР® ФОРТЕ: табл. п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189
ЗОКСОН: табл. (***Доксазозин****, см. АРТЕЗИН®, КАРДУРА®). 104, 305
ЗОРСТАТ®: табл. п.п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189
ИДРИНОЛ: р-р для в/в и парабульб. введ. (***Мельдоний****)
ИЗАКАРДИН: конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз. (***Изосорбида динитрат****) *(Фармамед ООО)*. 276, *282*
ИЗОКЕТ®: конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз. (***Изосорбида динитрат****, см. ИЗАКАРДИН) 276
ИЗОПТИН: р-р для в/в введ., табл. п.о. (***Верапамил****)
ИЗОПТИН СР 240: табл. п.о. пролонг. (***Верапамил****)
ИЛОМЕДИН®: конц. для р-ра д/инф. (***Илопрост****)
ИНВОРИЛ®: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
ИНДАП®: капс. (***Индапамид****)
ИНДАПАМИД: капс., табл. п.о., табл. п.п.о., табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. (***Индапамид****)
ИНДАПАМИД МВ ШТАДА: табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. (***Индапамид****)
ИНДАПАМИД РЕТАРД: табл. п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. (***Индапамид****)
ИНДАПРЕС: табл. п.о. (***Индапамид****)
ИНДЕРАЛ: табл. (***Пропранолол****)
ИНСПРА®: табл. п.о. (***Эплеренон****) *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 282, *752*
ИНФУКОЛ ГЭК: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***)
ИРУЗИД®: табл. (***Гидрохлоротиазид**** + ***Лизиноприл****) *(BELUPO d.d.)* *245*, 290
ИРУМЕД®: табл. (***Лизиноприл****)
КАДУЭТ®: табл. п.п.о. (***Амлодипин**** + ***Аторвастатин****)
КАЛИЯ ХЛОРИД: р-р для в/в введ. (***Калия хлорид***)
КАЛЧЕК®: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®) 536
КАМИРЕН®: табл. (***Доксазозин****, см. АРТЕЗИН®, КАРДУРА®) 104, 305
КАМИРЕН® ХЛ: табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. (***Доксазозин****)
КАНДЕКОР: табл. (***Кандесартан****, см. АТАКАНД®). 115
КАПОЗИД®: табл. (***Гидрохлоротиазид**** + ***Каптоприл****)
КАПОТЕН®: табл. (***Каптоприл****)
КАПТОПРИЛ: табл. (***Каптоприл****)
КАПТОПРИЛ-АКРИ®: табл. (***Каптоприл****)
КАПТОПРИЛ-УБФ: табл. (***Каптоприл****)
КАПТОПРИЛ-ФЕРЕЙН®: табл. (***Каптоприл****)
КАРВЕДИГАММА®: табл. п.п.о. (***Карведилол****)
КАРВЕДИЛОЛ: табл. (***Карведилол****)
КАРВЕДИЛОЛ САНДОЗ®: табл. (***Карведилол****)
КАРДИАСК®: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***). 107
КАРДИЛ: табл. п.о., табл. п.о. пролонг. (***Дилтиазем****)
КАРДИЛОПИН®: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®) 536
КАРДИОГЕН®: капс. *(Пептид Био)*. 296
КАРДИОМАГНИЛ®: табл. п.п.о. (***Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид***) *(Takeda)*. *140*, 297
КАРДИОНАТ: капс., р-р д/ин. (***Мельдоний****) *(STADA CIS)*. 302, *476*
КАРДИОСТАТИН®: табл. (***Ловастатин****)
КАРДИОЭЙС: капс. желатин.
КАРДУРА®: табл. (***Доксазозин****) *(Pfizer H.C.P. Corporation)* *266*, 305
КАРНИТЕН: р-р д/ин., р-р для приема внутрь, табл. жев. (***Левокарнитин****, см. ЭЛЬКАР®) 733
КВАДРОПРИЛ®: табл. (***Спираприл****)
КЛЕКСАН®: р-р для п/к введ. (***Эноксапарин натрия****)
КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****) *(BELUPO d.d.)* 311, *317*
КЛОПИДОГРЕЛ: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****, см. ЗИЛТ®, КЛОПИДЕКС®, ПЛАВИКС®, ПЛАГРИЛ®, ЭГИТРОМБ) 269, 311, 551, 563, 729

КО-ДИОВАН®: табл. п.п.о. (***Валсартан* + Гидрохлоротиазид****)
КО-ДИРОТОН: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Лизиноприл****, см. ИРУЗИД®) 290
КО-ПЕРИНЕВА®: табл. (***Индапамид* + Периндоприл****) *(KRKA)* *282*, 317
КО-РАСИЛЕЗ: табл. п.п.о. (***Алискирен* + Гидрохлоротиазид****)
КО-РЕНИТЕК®: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Эналаприл****)
КО-ЭКСФОРЖ: табл. п.п.о. (***Амлодипин* + Валсартан* + Гидрохлоротиазид****)
КОАПРОВЕЛЬ®: табл., табл. п.п.о. (***Гидрохлоротиазид* + Ирбесартан****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* *245*, 329
КОЗААР: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Лозартан****)
КОНКОР®: табл. п.п.о. (***Бисопролол****) *(Takeda)*..... ... *170*, 341
КОНКОР® КОР: табл. п.п.о. (***Бисопролол****) *(Takeda)*..... ... *170*, 348
КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (***Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... ... *140*, 355
КОРАКСАН®: табл. п.п.о. (***Ивабрадин****) *(Servier)* *276*, 367
КОРВАДИЛ®: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®) 536
КОРВАЛДИН: капли для приема внутрь (***Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат + Мятное масло + Хмелевое масло***, см. ВАЛОКОРДИН®) 202
КОРВАЛОЛ: капли для приема внутрь (***Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал*+ Этилбромизовалерианат***)
КОРВАТОН: табл. (***Молсидомин****)
КОРВИТОЛ® 100: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 714
КОРВИТОЛ® 50: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 714
КОРДАРОН®: р-р для в/в введ., табл. (***Амиодарон****)
КОРДАФЛЕКС®: табл. п.о., табл. п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. (***Нифедипин****)
КОРДАФЛЕКС® РД: табл. с контролир. высвоб. п.о. (***Нифедипин****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* ... 378, *492*
КОРДИАМИН: р-р д/ин. (***Никетамид****)
КОРДИНОРМ: табл. п.п.о. (***Бисопролол****, см. БИПРОЛ, БИСОГАММА®, КОНКОР®, КОНКОР® КОР, НИПЕРТЕН) 159,164, 341, 348, 480
КОРДИПИН®: табл. п.п.о. (***Нифедипин****)
КОРДИПИН® ХЛ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (***Нифедипин****)
КОРДИПИН® РЕТАРД: табл. п.п.о. (***Нифедипин****)
КОРИНФАР®: табл. п.о., табл. п.п.о. пролонг. (***Нифедипин****)
КОРИНФАР® РЕТАРД: табл. п.п.о. пролонг. (***Нифедипин****) *(Teva)* 383, *492*
КОРИНФАР® УНО: табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. (***Нифедипин****, см. КОРИНФАР® РЕТАРД) 383
КОРИПРЕН®: табл. п.п.о. (***Лерканидипин* + Эналаприл****) *(Recordati)*..... ... 388, *431*
КОРМАГНЕЗИН®: р-р для в/в введ. (***Магния сульфат***)
КОРНАМ: табл. (***Теразозин****, см. СЕТЕГИС®) 644
КОРОНАЛ: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Бисопролол****, см. БИПРОЛ) 159
КОРОНЕЛЬ®: табл. (***Никорандил****)
КОРТИНЕФФ: табл. (***Флудрокортизон****) *(Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa S.A.)* 397, *686*
КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ: р-р для п/к и субконъюнкт. введ., табл. (***Кофеин***)
КРАЛОНИН®: капли для приема внутрь
КРЕСТОР®: табл. п.п.о. (***Розувастатин****) *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*..... ... 401, *622*
КСАРЕЛТО®: табл. п.п.о. (***Ривароксабан****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)*..... ... 413, *622*
КСИЛОКАИН: р-р д/ин. (***Лидокаин****)
КУДЕВИТА®: капс. (***Убидекаренон****) *(ПИК-ФАРМА)* 427, *671*
КУДЕСАН®: капли для приема внутрь (***Убидекаренон****) *(АКВИОН)*..... ... 429, *671*
КУРАНТИЛ® 25: драже, табл. п.о. (***Дипиридамол****)
КУРАНТИЛ® N 25: табл. п.о. (***Дипиридамол****)
КУРАНТИЛ® N 75: табл. п.о. (***Дипиридамол****)
ЛАЗИКС: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Фуросемид****)
ЛАНДЫША НАСТОЙКА: настойка (***Ландыша травы настойка***)
ЛАНДЫШЕВО-ВАЛЕРИАНОВЫЕ КАПЛИ: капли для приема внутрь (***Валериа-***

***ны лекарственной корневищ с корнями настойка + Ландыша травы настойка*)**

ЛАЦИПИЛ®: табл. п.о. (***Лацидипин****)

ЛЕНДАЦИН®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. (***Цефтриаксон****)

ЛЕРКАМЕН® 10: табл. п.п.о. (***Лерканидипин****, см. ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ)..... 266

ЛЕРКАМЕН® 20: табл. п.п.о. (***Лерканидипин****, см. ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ)..... 266

ЛЕСКОЛ®: капс. (***Флувастатин****)

ЛИДОКАИН: р-р д/ин. (***Лидокаин****)

ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ: р-р д/ин. (***Лидокаин****)

ЛИЗИГАММА®: табл. (***Лизиноприл****)

ЛИЗИНОПРИЛ: табл. (***Лизиноприл****)

ЛИЗИНОПРИЛ ОРГАНИКА: табл. (***Лизиноприл****)

ЛИЗИНОПРИЛ ШТАДА®: табл. (***Лизиноприл****)

ЛИЗИНОТОН Н: табл. (***Гидрохлоротиазид** + **Лизиноприл****, см. ИРУЗИД®)..... 290

ЛИЗИНОТОН®: табл. (***Лизиноприл****)

ЛИЗОРЕТИК: табл. (***Гидрохлоротиазид** + **Лизиноприл****, см. ИРУЗИД®)..... 290

ЛИЗОРИЛ: табл. (***Лизиноприл****)

ЛИПОФОРД: табл. п.п.о. (***Аторвастатин****, см. АТОРИС®, ЛИПРИМАР®)..... ... 135, 431

ЛИПРИМАР®: табл. п.п.о. (***Аторвастатин****) *(Pfizer H.C.P. Corporation)* *135*, 431

ЛИПРИМАР®: табл. п.о. (***Аторвастатин****)

ЛИПТОНОРМ®: табл. п.о. (***Аторвастатин****, см. ЛИПРИМАР®).. 431

ЛИСТАБ® 75: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****, см. ЗИЛТ®, КЛОПИДЕКС®, ПЛАВИКС®, ПЛАГРИЛ®, ЭГИТРОМБ) 269,311, 551, 563, 729

ЛИСТРИЛ®: табл. (***Лизиноприл****)

ЛОГИМАКС: табл. п.о. пролонг. (***Метопролол** + **Фелодипин****)

ЛОДОЗ: табл. п.о. (***Бисопролол** + **Гидрохлоротиазид****) *(Takeda)*... ... *170*, 441

ЛОЗАП: табл. п.п.о. (***Лозартан****, см. ЛОРИСТА®)..... 451

ЛОЗАП ПЛЮС: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Лозартан** + **Гидрохлоротиазид****)

ЛОЗАРЕЛ: табл. п.п.о. (***Лозартан****, см. ЛОРИСТА®) 451

ЛОЗАРТАН: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Лозартан****)

ЛОКРЕН®: табл. п.п.о. (***Бетаксолол****)

ЛОПИРЕЛ: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****, см. ЗИЛТ®, КЛОПИДЕКС®, ПЛАВИКС®, ПЛАГРИЛ®, ЭГИТРОМБ) 269,311, 551, 563, 729

ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. (***Лозартан****) *(KRKA)*..... 451

ЛОРИСТА® Н: табл. п.п.о. (***Лозартан** + **Гидрохлоротиазид****)

ЛОРИСТА® НД: табл. п.п.о. (***Лозартан** + **Гидрохлоротиазид****)

М-ЙОДБЕНЗИЛГУАНИДИН, 123-I: р-р для в/в введ. (***Йобенгуан [123I]***)

МАГНЕ B_6®: р-р для приема внутрь, табл. п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... 455

МАГНЕ B_6® ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... 458

МАГНЕВИСТ®: р-р для в/в введ. (***Гадопентетовая кислота****)

МАГНЕРОТ®: табл. (***Магния оротат***) *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)* 460, *462*

МАГНИЯ СУЛЬФАТ: р-р для в/в введ., р-р для в/в и в/м введ. (***Магния сульфат***)

МАГНИЯ СУЛЬФАТА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ: р-р для в/в введ. (***Магния сульфат***)

МАРЕВАН: табл. (***Варфарин****, см. ВАРФАРИН НИКОМЕД) 214

МЕДОМЕКСИ®: р-р для в/в и в/м введ. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***, см. МЕКСИДОЛ®, МЕКСИКОР®)..... ... 462, 468

МЕЗАТОН: р-р д/ин. (***Фенилэфрин****)

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***) *(ФАРМАСОФТ)*..... .. 462,465, *757*

МЕКСИКОР®: капс., р-р для в/в и в/м введ. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***) *(ЭкоФармИнвест)*..... .. 468,473, *757*

МЕКСИПРИМ®: р-р для в/в и в/м введ. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***, см. МЕКСИДОЛ®, МЕКСИКОР®)..... ... 462, 468

МЕКСИФИН®: р-р для в/в и в/м введ. (***Этилметилгидроксипири-***

дина сукцинат, см. МЕКСИДОЛ®, МЕКСИКОР®) 462, 468
МЕРТЕНИЛ®: табл. п.п.о. (***Розувастатин****, см. КРЕСТОР®, РОЗУЛИП, РОКСЕРА®) 401,622, 631
МЕТАЛИЗЕ®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Тенектеплаза***)
МЕТОКАРД®: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 714
МЕТОПРОЛОЛ: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 714
МЕТОПРОЛОЛ ОРГАНИКА: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 714
МЕТОПРОЛОЛ-АКРИ®: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 714
МЕТОПРОЛОЛ-РАТИОФАРМ: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 714
МИКАРДИС®: табл. (***Телмисартан****)
МИКАРДИСПЛЮС®: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Телмисартан****)
МИЛДРОНАТ®: капс., р-р для в/в и парабульб. введ., сироп (***Мельдоний****, см. ВАЗОМАГ, КАРДИОНАТ) 195, 302
МОКСОГАММА®: табл. п.п.о. (***Моксонидин****)
МОКСОНИТЕКС: табл. п.п.о. (***Моксонидин****)
МОНИЗОЛ: табл. (***Изосорбида мононитрат****)
МОНО МАК: табл. (***Изосорбида мононитрат****)
МОНО РОМ РЕТАРД: капс. пролонг. (***Изосорбида мононитрат****)
МОНОЛОНГ: капс. пролонг. (***Изосорбида мононитрат****)
МОНОПРИЛ®: табл. (***Фозиноприл****)
МОНОСАН: табл. (***Изосорбида мононитрат****)
МОНОЧИНКВЕ®: табл. (***Изосорбида мононитрат****)
МОНОЧИНКВЕ® РЕТАРД: капс. ретард (***Изосорбида мононитрат****)
МОРФИН: р-р д/ин. (***Морфин***)
МОЭКС® 15: табл. п.о. (***Моэксиприл****)
МОЭКС® 7,5: табл. п.о. (***Моэксиприл****)
МУЛЬТАК®: табл. п.п.о. (***Дронедарон***)
НАНИПРУС: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Натрия нитропруссид***) *(Sopharma AD)* *476*, *480*
НЕБИЛЕТ®: табл. (***Небиволол****, см. БИНЕЛОЛ®) 154
НЕЙРОКС: р-р для в/в и в/м введ. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***, см. МЕКСИДОЛ®, МЕКСИКОР®) 462, 468
НЕОТОН: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Фосфокреатин***)
НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА: р-р д/ин. (***Никотиновая кислота****)
НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 1%: р-р д/ин. (***Никотиновая кислота****)
НИКОШПАН: табл.
НИМОТОП®: р-р д/инф., табл. п.п.о. (***Нимодипин****)
НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. (***Бисопролол****) *(KRKA)* *170*, 480
НИТРО: конц. для р-ра д/инф. (***Нитроглицерин***)
НИТРО ПОЛЬ® ИНФУЗ: конц. для р-ра д/инф. (***Нитроглицерин***)
НИТРОГЛИЦЕРИН: конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз., табл. сублингв. (***Нитроглицерин***)
НИТРОМИНТ®: аэроз. подъязычн. доз. (***Нитроглицерин***) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 486
НИТРОСПРЕЙ: спрей подъязычн. доз. (***Нитроглицерин***, см. НИТРОСПРИНТ) 489
НИТРОСПРЕЙ-ICN: спрей подъязычн. доз. (***Нитроглицерин***, см. НИТРОСПРИНТ) 489
НИТРОСПРИНТ: спрей подъязычн. доз. (***Нитроглицерин***) *(Фармамед ООО)* *486*, 489
НИФЕДИПИН: табл. п.о., табл. п.п.о., табл. п.п.о. пролонг. (***Нифедипин****)
НИФЕКАРД®: табл. п.о., табл. п.п.о. с контролир. высвоб. (***Нифедипин****)
НИФЕКАРД® ХЛ: табл. п.п.о. с контролир. высвоб., табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (***Нифедипин****)
НИЦЕРГОЛИН: лиоф. д/р-ра д/ин., лиоф. д/р-ра для в/м введ., табл. п.о. (***Ницерголин****, см. СЕРМИОН®) 641
НОВОКАИНАМИД: р-р для в/в и в/м введ. (***Прокаинамид****)
НОВОКАИНАМИД БУФУС: р-р для в/в и в/м введ. (***Прокаинамид****)
НОЛИПРЕЛ®: табл. (***Индапамид* + Периндоприл****, см. КО-ПЕРИНЕВА®, НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ) 317, 507
НОЛИПРЕЛ® А: табл. п.п.о. (***Индапамид* + Периндоприл****) *(Servier)* *282*, 492
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ: табл. (***Индапамид* + Периндоприл****) *(Servier)* *282*, 507

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ: табл. п.п.о. (***Индапамид* + Периндоприл****) *(Servier)*. . . . . *. . . 282*, 522

НОЛИПРЕЛ® ФОРТЕ: табл. (***Индапамид* + Периндоприл****, см. КО-ПЕРИНЕВА®, НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ) . . . . . *. . . 317*, 507

НОРВАСК®: табл. (***Амлодипин****) *(Pfizer H.C.P. Corporation)* *73*, 536

НОРМАТЕНС: табл. п.о. (***Дигидроэргокристин* + Клопамид* + Резерпин****)

НОРМОДИПИН®: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®) 536

НОРТИВАН®: табл. п.п.о. (***Валсартан****, см. ВАЛЬСАКОР®) 209

НОТТА®: капли д/приема внутрь гомеопат.

ОБЗИДАН®: табл. (***Пропранолол****)

ОБЛЕПИХОВОЕ МАСЛО: капс. желатин., масло д/приема внутрь и местн. прим. (***Облепиховое масло***)

ОВЕНКОР: табл. п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189

ОКСОДОЛИН: табл. (***Хлорталидон****)

ОЛИКАРД® 40 РЕТАРД: капс. ретард (***Изосорбида мононитрат****)

ОЛИКАРД® 60 РЕТАРД: капс. пролонг. (***Изосорбида мононитрат****)

ОМАКОР™: капс. (***Омега-3 триглицериды (ЭПК/ДГК=1,2/1-90%)***)

ОРИГИНАЛЬНЫЙ БОЛЬШОЙ БАЛЬЗАМ БИТТНЕРА®: бальзам для приема внутрь и наружн.

ОРОКАМАГ®: капс. (***Калия и магния оротат***)

ОСМО-АДАЛАТ®: табл. с контролир. высвоб. п.п.о. (***Нифедипин****)

ОФРАМАКС®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)

ПАНАНГИН: р-р для в/в введ., табл. п.п.о. (***Калия и магния аспарагинат***)

ПАПАВЕРИН: р-р д/ин. (***Папаверин***)

ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД: р-р д/ин. (***Папаверин***)

ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2%: р-р д/ин. (***Папаверин***)

ПАПАЗОЛ: табл. (***Бендазол* + Папаверин***)

ПАРНАВЕЛ: табл. (***Периндоприл****, см. ПЕРИНЕВА) 541

ПЕДЕА®: р-р для в/в введ. (***Ибупрофен****)

ПЕКТРОЛ®: табл. пролонг. (***Изосорбида мононитрат****)

ПЕНТАМИН: р-р для в/в и в/м введ. (***Азаметония бромид****)

ПЕНТОВИТ: табл. п.о. (***Поливитамины***)

ПЕНТОКСИФИЛЛИН: конц. д/р-ра для в/в и в/а введ., р-р д/ин., р-р для в/в и в/а введ., табл. п.о., табл. п.о. раствор./кишечн., табл. п.п.о. ретард (***Пентоксифиллин****, см. ТРЕНТАЛ®) 659

ПЕРИНДОПРИЛ: табл. (***Периндоприл****, см. ПЕРИНЕВА) 541

ПЕРИНЕВА: табл. (***Периндоприл****) *(KRKA)* 541

ПЕРЛИНГАНИТ®: конц. для р-ра д/инф. (***Нитроглицерин***)

ПИКОВИТ®: табл. п.о. (***Поливитамины***)

ПИРАМИЛ®: табл. (***Рамиприл****, см. АМПРИЛАН®, ХАРТИЛ®) 73, 687

ПИРИДОКСАЛЬФОСФАТ: табл. п.о. (***Пиридоксальфосфат***)

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****) *(Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)* . . . . . *. . . 317*, 551

ПЛАГРИЛ®: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****) *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)*. . . . . *. . . 317*, 563

ПЛАТИФИЛЛИН: р-р для п/к введ. (***Платифиллин***)

ПЛЕНДИЛ®: табл. п.о. пролонг. (***Фелодипин****)

ПРАДАКСА®: капс. (***Дабигатрана этексилат****)

ПРЕДИЗИН®: табл. п.о., табл. п.п.о. пролонг. (***Триметазидин****)

ПРЕДУКТАЛ®: табл. п.о. (***Триметазидин****)

ПРЕДУКТАЛ® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (***Триметазидин****) *(Servier)* . . . . . *. . . 572*, *668*

ПРЕЗАРТАН®: табл. п.п.о. (***Лозартан****, см. ЛОРИСТА®) 451

ПРЕСТАНС: табл. (***Амлодипин* + Периндоприл****) *(Servier)* *73*, 575

ПРЕСТАРИУМ®: табл. (***Периндоприл****, см. ПЕРИНЕВА) 541

ПРЕСТАРИУМ® А: табл. п.п.о. (***Периндоприл****) *(Servier)* . . . . . *. . . 541*, 590

ПРЕСТАРИУМ® А: табл. дисперг. (***Периндоприл****)

ПРИЛЕНАП®: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Эналаприл****)

ПРОПАНОРМ®: табл. п.о. (***Пропафенон****)

ПРОПАФЕНОН: табл. п.о. (***Пропафенон****)

ПРОПРАНОЛОЛ: табл. (***Пропранолол****)

ПУМПАН®: капли гомеопат., табл. подъязычн. гомеопат.

РАВЕЛ® СР: табл. п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. (***Индапамид****)

РАМИГАММА: табл. (***Рамиприл****, см. АМПРИЛАН®, ХАРТИЛ®) 73, 687

РАСИЛЕЗ: табл. п.п.о. (***Алискирен****)

РЕВАЦИО®: табл. п.п.о. (***Силденафил****) *(Pfizer H.C.P. Corporation)* . . . 605, *649*

РЕВИТ: табл. п.о. (***Поливитамины***)

РЕНИПРИЛ®: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
РЕНИПРИЛ® ГТ: табл. (***Гидрохлоротиазид**** ***+ Эналаприл****)
РЕНИТЕК: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
РЕОГЛЮМАН: р-р д/инф. (***Декстран**** ***[ср.мол.масса 30000-50000] + Маннитол + Натрия хлорид***)
РЕОПОЛИГЛЮКИН: р-р д/инф. (***Декстран**** ***[ср.мол.масса 30000-40000]***)
РЕОСОРБИЛАКТ®: р-р д/инф. (***Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол***) *(Юрия-Фарм)* . . . . . *. . . 296*, 616
РЕОХЕС 200: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***)
РЕПЛАГАЛ: конц. для р-ра д/инф. (***Агалсидаза альфа****) *(Shire Pharmaceutical Contracts Limited)* *49*, 618
РЕТАПРЕС: табл. с модиф. высвоб. п.о. (***Индапамид****)
РЕФОРТАН® ГЭК 6%: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***)
РИБОКСИН: р-р для в/в введ., табл. п.о. (***Инозин****)
РИМЕКОР: табл. п.о. (***Триметазидин****)
РИТМОНОРМ: табл. п.о. (***Пропафенон****)
РОЗУВАСТАТИН: табл. п.п.о. (***Розувастатин****, см. КРЕСТОР®, РОЗУЛИП, РОКСЕРА®). 401,622, 631
РОЗУКАРД: табл. п.п.о. (***Розувастатин****, см. КРЕСТОР®, РОЗУЛИП, РОКСЕРА®) 401,622, 631
РОЗУЛИП: табл. п.п.о. (***Розувастатин****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 622
РОКСЕРА®: табл. п.п.о. (***Розувастатин****) *(KRKA)* *622*, 631
РОЦЕФИН®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. (***Цефтриаксон****)
РЫБИЙ ЖИР: капс. (***Рыбий жир из печени трески***)
СЕРМИОН®: табл. п.о. (***Ницерголин****) *(Pfizer H.C.P. Corporation)* . . . *492*, 641
СЕРМИОН®: лиоф. д/р-ра д/ин. (***Ницерголин****)
СЕРОТОНИН: р-р для в/в и в/м введ. (***Серотонин***)
СЕРТИКАН®: табл., табл. дисперг. (***Эверолимус****)
СЕТЕГИС®: табл. (***Теразозин****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* *644, 649*
СИДНОФАРМ: табл. (***Молсидомин****)
СИМВАГЕКСАЛ®: табл. п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189
СИМВАСТАТИН: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189
СИМВАСТОЛ®: табл. п.п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189
СИМВОР®: табл. п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189
СИМГАЛ: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189
СИМЛО®: табл. п.п.о. (***Симвастатин****, см. ВАЗИЛИП®) 189
СИНКУМАР: табл. (***Аценокумарол****)
СОЛКОСЕРИЛ: р-р д/ин.
СОТАГЕКСАЛ: табл. (***Соталол****)
СОТАЛЕКС®: табл. (***Соталол****)
СПАЗМОНЕТ: табл. (***Дротаверин****)
СПАЗМОНЕТ ФОРТЕ: табл. (***Дротаверин****)
СПАКОВИН: р-р д/ин. (***Дротаверин****)
СПИРИКС®: табл. (***Спиронолактон****)
СПИРОНОЛАКТОН: табл. (***Спиронолактон****)
СТАБИЗОЛ® ГЭК 6%: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***)
СТАМЛО® М: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®) 536
СТУГЕРОН®: табл. (***Циннаризин****)
СУСТАК ФОРТЕ: табл. пролонг. (***Нитроглицерин***)
СУСТОНИТ®: табл. пролонг. (***Нитроглицерин***)
ТАЛЛИТОН®: табл. (***Карведилол****)
ТАРКА®: капс. пролонг. (***Верапамил**** ***+ Трандолаприл****)
ТЕВАСТОР: табл. п.п.о. (***Розувастатин****, см. КРЕСТОР®, РОЗУЛИП, РОКСЕРА®) 401,622, 631
ТЕВЕТЕН®: табл. п.п.о. (***Эпросартан****)
ТЕЛЕБРИКС® 30 МЕГЛУМИН: р-р для в/в и внутрипузырн. введ. (***Йокситаламовая кислота****)
ТЕЛЕБРИКС® 35: р-р для в/в введ. (***Йокситаламовая кислота****)
ТЕНЗОТРАН: табл. п.п.о. (***Моксонидин****)
ТЕНОКС®: табл. (***Амлодипин****, см. НОРВАСК®) 536
ТЕНОРЕТИК®: табл. п.о. (***Атенолол**** ***+ Хлорталидон****)
ТЕОПЭК: табл. пролонг. (***Теофиллин***)
ТЕОФИЛЛИН: табл. пролонг. (***Теофиллин***)
ТИАМИН: р-р для в/м введ. (***Тиамин****)

ТИАМИНА ХЛОРИД: р-р для в/м введ. (***Тиамин****)
ТИКЛИД: табл. п.о. (***Тиклопидин****)
ТИССУКОЛ КИТ: лиоф. д/р-ра для наружн. прим.
ТОНОКАРДИН: табл. (***Доксазозин****, см. АРТЕЗИН®, КАРДУРА®) ... 104, 305
ТОРВАКАРД: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Аторвастатин****, см. ЛИПРИМАР®) ... 431
ТРАЗОГРАФ: р-р д/ин. (***Натрия амидотризоат****)
ТРАЙКОР: табл. п.п.о. (***Фенофибрат****)
ТРАКЛИР®: табл. п.о. (***Бозентан****) *(Actelion Pharmaceuticals)* ... *170*, 649
ТРАМАДОЛ: р-р д/ин., табл. (***Трамадол****)
ТРАМАЛ®: р-р д/ин. (***Трамадол****)
ТРАМОЛИН®: р-р д/ин. (***Трамадол****)
ТРЕНПЕНТАЛ®: р-р для в/в и в/а введ. (***Пентоксифиллин****)
ТРЕНТАЛ®: конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. раствор./кишечн. (***Пентоксифиллин****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* ... *541*, 659
ТРЕНТАЛ®: конц. д/р-ра для в/в и в/а введ., р-р д/ин. (***Пентоксифиллин****)
ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. (***Пентоксифиллин****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* ... *541*, 659
ТРИАМПУР КОМПОЗИТУМ: табл. (***Гидрохлоротиазид**** + ***Триамтерен****)
ТРИБЕСТАН: табл. п.п.о. (***Якорцев стелющихся травы экстракт***)
ТРИГРИМ®: табл. (***Торасемид****, см. ДИУВЕР) ... 261
ТРИДУКАРД®: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (***Триметазидин****) *(Северная звезда)* ... 664, *668*
ТРИМЕКТАЛ® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (***Триметазидин****) *(ВЕРТЕКС)* ... 666, *668*
ТРИМЕТАЗИД: табл. п.о. (***Триметазидин****)
ТРИМЕТАЗИДИН: табл. п.о., табл. п.п.о., табл. с модиф. высвоб. п.о., табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (***Триметазидин****)
ТРИОМБРАСТ®: р-р д/ин. (***Натрия амидотризоат****)
ТРИРЕЗИД К: табл. п.о. (***Гидрохлоротиазид**** + ***Дигидралазин**** + ***Резерпин**** + ***[Калия хлорид]***)
ТРИТАЦЕ®: табл. (***Рамиприл****, см. АМПРИЛАН®, ХАРТИЛ®) ... 73, 687
ТРОМБО АСС®: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***, см. АСПИРИН® КАРДИО) ... 107
ТРОМБОВАЗИМ®: лиоф. д/р-ра д/инф. *(Сибирский центр фармакологии и биотехнологии)* ... 668
ТРОМБОПОЛ®: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***, см. АСПИРИН® КАРДИО) ... 107
ТУЛИП®: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Аторвастатин****, см. ЛИПРИМАР®) ... 431
ТЫКВЕОЛ® КАПСУЛЫ 450 МГ: капс.
ТЫКВЕОЛ® МАСЛО ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ: масло
УЛЬТРАВИСТ®: р-р д/ин. (***Йопромид****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* ... *296*, 671
УНДЕВИТ: табл. п.о. (***Поливитамины***)
УРЕГИТ®: табл. (***Этакриновая кислота****)
УРОКИНАЗА МЕДАК: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Урокиназа****)
ФЕЛОДИП: табл. п.о. пролонг. (***Фелодипин****)
ФИЗИОТЕНЗ®: табл. п.п.о. (***Моксонидин****)
ФИНОПТИН: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Верапамил****)
ФЛЕКСИТАЛ: конц. д/р-ра для в/в и в/а введ., табл. п.о. раствор./кишечн. (***Пентоксифиллин****, см. ТРЕНТАЛ®) ... 659
ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* ... 682
ФОЗИКАРД Н: табл. (***Гидрохлоротиазид**** + ***Фозиноприл****)
ФОЗИКАРД®: табл. (***Фозиноприл****)
ФОРЦЕФ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ФРАГМИН®: р-р д/ин., р-р для в/в и п/к введ. (***Далтепарин натрия****)
ФРАКСИПАРИН: р-р для п/к введ. (***Надропарин кальция****)
ФУРОСЕМИД: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Фуросемид****)
ФУРОСЕМИД СОФАРМА: табл. (***Фуросемид****)
ФУРОСЕМИД-ВИАЛ: р-р для в/в и в/м введ. (***Фуросемид****)
ХАЕС-СТЕРИЛ®: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***)
ХАРТИЛ®: табл. (***Рамиприл****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* ... *605*, 687
ХАРТИЛ®-Д: табл. (***Гидрохлоротиазид**** + ***Рамиприл****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* ... *245*, 693
ХОЛЕТАР: табл. (***Ловастатин****)

ЦЕЛАНИД®: табл. (***Ланатозид С****)
ЦЕРЕКАРД: р-р для в/в и в/м введ. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***, см. МЕКСИДОЛ®, МЕКСИКОР®) 462, 468
ЦЕФАКСОН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ЦЕФОГРАМ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ЦЕФОСИН®: пор. д/р-ра для в/м введ. (***Цефотаксим****)
ЦЕФОТАКСИМ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. (***Цефотаксим****)
ЦЕФОТАКСИМ ЛЕК: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. (***Цефотаксим****)
ЦЕФОТАКСИМ САНДОЗ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефотаксим****)
ЦЕФТРИАКСОН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ЦЕФТРИАКСОН-АКОС: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ЦИБОР® 2500: р-р для п/к введ. (***Бемипарин натрия****)
ЦИБОР® 3500: р-р для п/к введ. (***Бемипарин натрия****)
ЦИННАРИЗИН: табл. (***Циннаризин****)
ЦИННАРИЗИН СОФАРМА: табл. (***Циннаризин****)
ЦИТОХРОМ С: р-р для в/в и в/м введ. (***Цитохром С***)
ЭБРАНТИЛ®: капс. пролонг., р-р для в/в введ. (***Урапидил****) *(Takeda)* . . . . . *. . . 682*, 707
ЭГИЛОК®: табл. (***Метопролол****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . . . *. . . 476*, 714
ЭГИЛОК® РЕТАРД: табл. п.п.о. пролонг. (***Метопролол****)
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (***Метопролол****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . . . *. . . 476*, 721
ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . . . *. . . 317*, 729
ЭДНИТ®: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
ЭКВАТОР®: табл. (***Амлодипин* + Лизиноприл****)
ЭКСТЕНЦИЛЛИН®: пор. д/сусп. для в/м введ. (***Бензатина бензилпенициллин****)
ЭКСФОРЖ®: табл. п.п.о. (***Амлодипин* + Валсартан****)
ЭЛТАЦИН®: табл. подъязычн.
ЭЛЬКАР®: р-р для приема внутрь (***Левокарнитин****) *(ПИК-ФАРМА)* . . . . . *. . . 431*, 733
ЭЛЬКАР®: р-р д/ин. (***Левокарнитин****)
ЭНАЛАПРИЛ: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
ЭНАЛАПРИЛ ГЕКСАЛ: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
ЭНАЛАПРИЛ-АКРИ®: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
ЭНАМ®: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
ЭНАП®: табл. (***Эналаприл****) *(KRKA)* 736
ЭНАП® Р: р-р для в/в введ. (***Эналаприлат****)
ЭНАП®-НЛ: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Эналаприл****)
ЭНАП®-НЛ 20: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Эналаприл****)
ЭНАП®-Н: табл. (***Гидрохлоротиазид* + Эналаприл****)
ЭНАРЕНАЛ®: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
ЭНВАС: табл. (***Эналаприл****, см. ЭНАП®) 736
ЭНДУРАЦИН: табл. пролонг. (***Никотиновая кислота****)
ЭНЗИКС: табл./комплект (***Индапамид* + Эналаприл****) *(STADA CIS)* . . . . . *. . . 282*, 745
ЭНЗИКС ДУО: табл./комплект (***Индапамид* + Эналаприл****) *(STADA CIS)* . . . . . *. . . 282*, 745
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ: табл./комплект (***Индапамид* + Эналаприл****) *(STADA CIS)* . . . . . *. . . 282*, 745
ЭСКОРДИ КОР: табл. (***Левамлодипин****)
ЭСКУЛЮС КОМПОЗИТУМ: капли для приема внутрь
ЭСТЕКОР: табл. (***Эсатенолол****)
ЭСТУЛИК: табл. (***Гуанфацин****)
ЭТАМЗИЛАТ: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Этамзилат****)
ЭТАЦИЗИН: табл. п.о. (***Диэтиламинопропионил-этоксикарбониламино-фенотиазин***) *(Олайнфарм)* . . . . . *. . . 265*, 754
ЭУФИЛЛИН: р-р для в/в введ., табл. (***Аминофиллин****)
ЭУФИЛЛИНА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2,4%: р-р для в/в введ. (***Аминофиллин****)
ЭУФИЛЛИНА ТАБЛЕТКИ 0,15 Г: табл. (***Аминофиллин****)
ЭУФИЛЛИНА ТАБЛЕТКИ 150 МГ: табл. (***Аминофиллин****)
ЭФОКС® 20: табл. (***Изосорбида мононитрат****)
ЭФОКС® ЛОНГ: капс. пролонг., табл. пролонг., табл. ретард (***Изосорбида мононитрат****)

УКАЗАТЕЛЬ СИНОНИМОВ

Указатель синонимов лекарственных средств — уникальный помощник врачей, фармацевтов и провизоров, организаторов здравоохранения для поиска и произведения альтернативной замены.

Данный указатель содержит расположенные в алфавитном порядке названия действующих веществ или их комбинаций, под каждым из которых размещены торговые названия синонимов с указанием лекарственной формы (через длинное тире) и индекса информационного спроса (Индекс Вышковского®, I_v) в ‰, по значению которого ранжируются препараты. Информационный спрос — результат преломления усилий по продвижению лекарственных средств на рынок через сознание и практический опыт врачей и пациентов. В указателе препараты расположены в порядке убывания I_v. Рейтинг получен на основе обработки поисковых запросов по лекарствам к базе данных сайта RLSNET®.RU.

В указателе приведены данные о синонимах лекарственных препаратов, зарегистрированных в России и применяемых в кардиологии. Синонимами считаются препараты с разными торговыми названиями, содержащие одно и то же действующее вещество или комбинацию действующих веществ. При этом следует иметь в виду, что в зависимости от технологии изготовления, лекарственной формы и вспомогательных веществ, препараты с одинаковым действующим веществом могут отличаться по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Поэтому их не следует рассматривать как абсолютно эквивалентные с терапевтической точки зрения, и только врач, руководствуясь официальной информацией о конкретном препарате, может произвести правильное назначение.

Агалсидаза альфа*
РЕПЛАГАЛ — конц. для р-ра д/инф. ... 0,02

Азаметония бромид*
ПЕНТАМИН — р-р для в/в и в/м введ. ... 0,08

Алискирен*
РАСИЛЕЗ — табл. п.п.о. ... 0,06

Алискирен* + Гидрохлоротиазид*
КО-РАСИЛЕЗ — табл. п.п.о. ... 0,01

Алтеплаза*
АКТИЛИЗЕ® — лиоф. д/р-ра д/инф. ... 0,10

Аминофиллин*
ЭУФИЛЛИН — р-р для в/в введ., табл. ... 1,88
ЭУФИЛЛИНА ТАБЛЕТКИ 150 МГ — табл. ... 0,18
АМИНОФИЛЛИН — р-р для в/в введ. ... 0,09
ЭУФИЛЛИНА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2,4% — р-р для в/в введ. ... 0,06
ЭУФИЛЛИНА ТАБЛЕТКИ 0,15 Г — табл. ... 0,06

Амиодарон*
КОРДАРОН® — р-р для в/в введ., табл. ... 0,70
АМИОДАРОН — р-р для в/в введ., табл. ... 0,23
АМИОКОРДИН® — табл. ... 0,04

Амлодипин*
АМЛОДИПИН — табл. ... 1,16
НОРВАСК® — табл. ... 0,46
НОРМОДИПИН® — табл. ... 0,24
АМЛОТОП — табл. ... 0,24
ТЕНОКС® — табл. ... 0,18
ВЕРО-АМЛОДИПИН — табл. ... 0,11
АМЛОДИПИН САНДОЗ® — табл. ... 0,06
КАРДИЛОПИН® — табл. ... 0,06
КАЛЧЕК® — табл. ... 0,04
СТАМЛО® М — табл. ... 0,04
АМЛОВАС® — табл. ... 0,03
АМЛОДИГАММА — табл. ... 0,01
КОРВАДИЛ® — табл. ... 0,01

Амлодипин* + Аторвастатин*
ДУПЛЕКОР® — табл. п.п.о. ... 0,07
КАДУЭТ® — табл. п.п.о. ... 0,05

Амлодипин* + Валсартан*
ЭКСФОРЖ® — табл. п.п.о. ... 0,52

Амлодипин* + Валсартан* + Гидрохлоротиазид*
КО-ЭКСФОРЖ — табл. п.п.о. ... 0,19

Амлодипин* + Лизиноприл*
ЭКВАТОР® — табл. ... 0,46

Амлодипин* + Периндоприл*
ПРЕСТАНС — табл. ... 0,50

Аралии маньчжурской корни
АРАЛИИ НАСТОЙКА — настойка 0,02
Аскорбиновая кислота* + Рутозид
АСКОРУТИН — табл. 0,95
Атенолол*
АТЕНОЛОЛ — табл. 0,27
ВЕРО-АТЕНОЛОЛ — табл. . . . . —
Атенолол* + Хлорталидон*
ТЕНОРЕТИК® — табл. п.о. 0,01
АТЕНОЛОЛ КОМПОЗИТУМ САНДОЗ® — табл. п.о. 0,01
Аторвастатин*
АТОРИС® — табл. п.п.о. . . . 0,57
АТОРВАСТАТИН — табл. п.п.о. 0,35
ЛИПРИМАР® — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,34
ТОРВАКАРД — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,33
ТУЛИП® — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,08
ЛИПТОНОРМ® — табл. п.о. 0,05
АТОРВАСТАТИН-ТЕВА — табл. п.п.о. 0,05
АТОМАКС® — табл. п.о. . . . 0,04
АНВИСТАТ® — табл. п.п.о. 0,01
АТОРВАСТАТИН-OBL — табл. п.п.о. . . . 0,01
Атропин
АТРОПИНА СУЛЬФАТ — р-р д/ин. 0,23
АТРОПИН — р-р д/ин. . . . 0,18
Аценокумарол*
СИНКУМАР — табл. 0,03
Ацетилсалициловая кислота
ТРОМБО АСС® — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,53
АСПИРИН® КАРДИО — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,45
КАРДИАСК® — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,11
АЦЕКАРДОЛ — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,07
ТРОМБОПОЛ® — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,04
АСПИНАТ® КАРДИО — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,03
Ацетилсалициловая кислота + Глицин*
ГОДАСАЛ — табл. 0,04
Ацетилсалициловая кислота + Дипиридамол*
АГРЕНОКС® — капс. с модиф. высвоб. 0,04
Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел*
КОПЛАВИКС® — табл. п.п.о. 0,12
Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид
КАРДИОМАГНИЛ® — табл. п.п.о. 1,64
Белладонны настойка + Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + Ландыша травы настойка + Натрия бромид + [Рацементол]
ВАЛОКОРМИД — капли для приема внутрь. . . . 0,01
Бемипарин натрия*
ЦИБОР® 3500 — р-р для п/к введ. 0,03
ЦИБОР® 2500 — р-р для п/к введ. 0,03
Бендазол*
ДИБАЗОЛ — р-р для в/в и в/м введ. 0,67
Бендазол* + Папаверин
ПАПАЗОЛ — табл. 0,31
Бензатина бензилпенициллин*
ЭКСТЕНЦИЛЛИН® — пор. д/сусп. для в/м введ. 0,10
БИЦИЛЛИН®-1 — пор. д/сусп. для в/м введ. 0,05
Бенфотиамин*
БЕНФОГАММА® 150 — драже, табл. п.о. 0,04
Бенциклан*
ГАЛИДОР® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,31
Бетаксолол*
ЛОКРЕН® — табл. п.п.о. . . . 0,19
Бивалирудин*
АНГИОКС® — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,08
Бисопролол*
КОНКОР® — табл. п.п.о. . . . 2,29
НИПЕРТЕН — табл. п.п.о. 0,52
КОНКОР® КОР — табл. п.п.о. 0,28
БИДОП® — табл. п.о. 0,27
АРИТЕЛ® — табл. п.п.о. . . . 0,26
БИСОПРОЛОЛ — табл. п.п.о. 0,19
БИПРОЛ — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,17
КОРОНАЛ — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,13
БИОЛ® — табл. п.п.о. 0,10
БИСОГАММА® — табл. п.п.о. 0,07
КОРДИНОРМ — табл. п.п.о. 0,06
Бисопролол* + Гидрохлоротиазид*
ЛОДОЗ — табл. п.о. 0,22
Бозентан*
ТРАКЛИР® — табл. п.о. . . . 0,10
Боярышника плоды
БОЯРЫШНИКА НАСТОЙКА — настойка. 0,16
БОЯРЫШНИК — табл. д/рассас. 0,08
Боярышника цветки
БОЯРЫШНИКА ЦВЕТКИ — сырье раст.-пор. 0,01
Бутиламиногидроксипропоксифеноксиметил метилоксадиазол
АЛЬБЕТОР® — р-р для в/в введ., табл. 0,05
Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + Ландыша травы настойка
ЛАНДЫШЕВО-ВАЛЕРИАНОВЫЕ КАПЛИ — капли для приема внутрь 0,01
Валерианы лекарственной корневища с корнями
ВАЛЕРИАНЫ ЭКСТРАКТ — табл. п.о. 0,41
ВАЛЕРИАНА — табл. п.о. 0,27
ВАЛЕРИАНЫ НАСТОЙКА — настойка. 0,18
ВАЛЕРИАНЫ ЭКСТРАКТА ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, 0,02 Г — табл. п.о. 0,10
Валсартан*
ДИОВАН® — табл. п.о. . . . 0,43
ВАЛЬСАКОР® — табл. п.п.о. 0,19
ВАЛЗ — табл. п.п.о. 0,18
НОРТИВАН® — табл. п.п.о. 0,07

ВАЛСАФОРС — табл. п.о. 0,04

Валсартан* + Гидрохлоротиазид*

ВАЛЗ Н — табл. п.п.о. 0,12

КО-ДИОВАН® — табл. п.п.о. 0,11

ВАЛЬСАКОР® Н160 — табл. п.п.о. 0,09

ВАЛЬСАКОР® Н80 — табл. п.п.о. 0,07

ВАЛЬСАКОР® НД160 — табл. п.п.о. 0,01

Ванкомицин*

ВАНКОМИЦИН — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,08

ВЕРО-ВАНКОМИЦИН — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,03

Варфарин*

ВАРФАРИН НИКОМЕД — табл. 0,35

ВАРФАРИН — табл. 0,14

ВАРФАРЕКС® — табл. 0,03

МАРЕВАН — табл. 0,02

Верапамил*

ВЕРАПАМИЛ — р-р для в/в введ., табл. п.о., табл. п.о. пролонг., табл. п.п.о. 0,72

ИЗОПТИН — р-р для в/в введ., табл. п.о. 0,20

ИЗОПТИН СР 240 — табл. п.о. пролонг. 0,13

ФИНОПТИН — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,07

ВЕРОГАЛИД ЕР 240 МГ — табл. п.о. пролонг. 0,07

ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИДА ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ — табл. п.о. 0,01

Верапамил* + Трандолаприл*

ТАРКА® — капс. пролонг. 0,19

Гадопентетовая кислота*

МАГНЕВИСТ® — р-р для в/в введ. 0,05

Гепарин натрия*

ГЕПАРИН — р-р д/ин. 0,56

Гидроксиэтилкрахмал

ВОЛЮВЕН™ — р-р д/инф. 0,13

РЕФОРТАН® ГЭК 6% — р-р д/инф. 0,12

ХАЕС-СТЕРИЛ® — р-р д/инф. 0,09

ИНФУКОЛ ГЭК — р-р д/инф. 0,08

СТАБИЗОЛ® ГЭК 6% — р-р д/инф. 0,07

РЕОХЕС 200 — р-р д/инф. 0,03

ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛ-ЭСКОМ — р-р д/инф. 0,01

Гидрохлоротиазид*

ГИПОТИАЗИД® — табл. 0,45

ГИДРОХЛОРТИАЗИД — табл. 0,07

Гидрохлоротиазид* + Дигидралазин* + Резерпин*

АДЕЛЬФАН-ЭЗИДРЕКС® — табл. 0,14

Гидрохлоротиазид* + Дигидралазин* + Резерпин* + [Калия хлорид]

ТРИРЕЗИД К — табл. п.о. 0,04

Гидрохлоротиазид* + Зофеноприл*

ЗОКАРДИС® ПЛЮС — табл. п.п.о. 0,01

Гидрохлоротиазид* + Ирбесартан*

КОАПРОВЕЛЬ® — табл., табл. п.п.о. 0,05

Гидрохлоротиазид* + Кандесартан*

АТАКАНД® ПЛЮС — табл. 0,07

Гидрохлоротиазид* + Каптоприл*

КАПОЗИД® — табл. 0,09

Гидрохлоротиазид* + Лизиноприл*

ИРУЗИД® — табл. 0,09

КО-ДИРОТОН — табл. 0,05

ЛИЗИНОТОН Н — табл. 0,01

Гидрохлоротиазид* + Рамиприл*

ХАРТИЛ®-Д — табл. 0,06

АМПРИЛАН® НД — табл. 0,05

АМПРИЛАН® НЛ — табл. 0,02

Гидрохлоротиазид* + Телмисартан*

МИКАРДИСПЛЮС® — табл. 0,04

Гидрохлоротиазид* + Триамтерен*

ТРИАМПУР КОМПОЗИТУМ — табл. 0,17

Гидрохлоротиазид* + Фозиноприл*

ФОЗИКАРД Н — табл. 0,04

Гидрохлоротиазид* + Хинаприл*

АККУЗИД® — табл. п.п.о. 0,11

Гидрохлоротиазид* + Эналаприл*

ЭНАП®-Н — табл. 0,40

ЭНАП®-НЛ — табл. 0,15

КО-РЕНИТЕК® — табл. 0,11

ЭНАП®-НЛ 20 — табл. 0,03

РЕНИПРИЛ® ГТ — табл. 0,02

ПРИЛЕНАП® — табл. 0,01

Гинкго двулопастного листьев экстракт

БИЛОБИЛ® — капс. 0,27

Гуанфацин*

ЭСТУЛИК — табл. 0,02

Дабигатрана этексилат*

ПРАДАКСА® — капс. 0,42

Далтепарин натрия*

ФРАГМИН® — р-р д/ин., р-р для в/в и п/к введ. 0,16

Декстран* [ср.мол.масса 30000-40000]

РЕОПОЛИГЛЮКИН — р-р д/инф. 0,26

Декстран* [ср.мол.масса 30000-50000] + Маннитол + Натрия хлорид

РЕОГЛЮМАН — р-р д/инф. 0,05

Декстран* [ср.мол.масса 64000-76000]

ДЕКСТРАН 70 — р-р д/инф. 0,01

Дигидрокверцетин

ДИКВЕРТИН — табл. 0,03

Дигидроэргокристин* + Клопамид* + Резерпин*

НОРМАТЕНС — табл. п.о. 0,04

Дигоксин*

ДИГОКСИН — табл. 0,63

Дилтиазем*

ДИЛТИАЗЕМ — табл. п.о. пролонг. 0,18

КАРДИЛ — табл. п.о., табл. п.о. пролонг. 0,06

ДИЛТИАЗЕМ ЛАННАХЕР — табл. п.п.о. пролонг. . . . 0,03
Диметилоксобутилфосфонилдиметилат
ДИМЕФОСФОН® — р-р для приема внутрь и наружн. прим. . . . 0,24
*Диосмин**
ВАЗОКЕТ® — табл. . . . 0,18
*Дипиридамол**
КУРАНТИЛ® 25 — драже, табл. п.о. . . . 0,55
КУРАНТИЛ® N 25 — табл. п.о. . . . 0,16
КУРАНТИЛ® N 75 — табл. п.о. . . . 0,13
ДИПИРИДАМОЛ — табл. п.о. . . . 0,09
Диэтиламинопропионил-этоксикарбониламино-фенотиазин
ЭТАЦИЗИН — табл. п.о. . . . 0,21
*Добутамин**
ДОБУТАМИН ГЕКСАЛ — лиоф. д/р-ра д/инф. . . . 0,04
*Доксазозин**
ДОКСАЗОЗИН — табл. . . . 0,11
КАРДУРА® — табл. . . . 0,09
АРТЕЗИН® — табл. . . . 0,06
ЗОКСОН — табл. . . . 0,05
КАМИРЕН® — табл. . . . 0,03
ТОНОКАРДИН — табл. . . . 0,01
КАМИРЕН® ХЛ — табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. . . . 0,01
ДОКСАЗОЗИН БЕЛУПО — табл. . . . 0,01
*Допамин**
ДОФАМИН — конц. для р-ра д/инф. . . . 0,07
ДОПАМИН — конц. для р-ра д/инф. . . . 0,06
ДОПМИН — конц. для р-ра д/инф. . . . 0,03
ДОПАМИНА ГИДРОХЛОРИД — конц. для р-ра д/инф. . . . 0,02
Дронедарон
МУЛЬТАК® — табл. п.п.о. . . . 0,06
*Дротаверин**
НО-ШПА® — р-р д/ин., табл. . . . 2,22
ДРОТАВЕРИН — р-р д/ин., табл. . . . 0,71
ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД — табл. . . . 0,14
НО-ШПА® ФОРТЕ — р-р д/ин., табл. . . . 0,08
ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА ТАБЛЕТКИ 0,04 Г — табл. . . . 0,07
СПАЗМОНЕТ — табл. . . . 0,03
СПАЗМОНЕТ ФОРТЕ — табл. . . . 0,02
СПАКОВИН — р-р д/ин. . . . 0,01
Душицы обыкновенной травы масло + Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат
ВАЛОСЕРДИН® — капли для приема внутрь . . . 0,15
*Зофеноприл**
ЗОКАРДИС® 30 — табл. п.о. . . . 0,14
ЗОКАРДИС® 7,5 — табл. п.о. . . . 0,03
*Ибупрофен**
ПЕДЕА® — р-р для в/в введ. . . . 0,04
*Ивабрадин**
КОРАКСАН® — табл. п.п.о. . . . 0,73
*Изосорбида динитрат**
ИЗОКЕТ® — конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз. . . . 0,28
ИЗАКАРДИН — конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз. . . . 0,03
*Изосорбида мононитрат**
ПЕКТРОЛ® — табл. пролонг. . . . 0,26
МОНОЧИНКВЕ® — табл. . . . 0,17
МОНОСАН — табл. . . . 0,13
ЭФОКС® 20 — табл. . . . 0,08
МОНОЧИНКВЕ® РЕТАРД — капс. ретард . . . 0,05
ОЛИКАРД® 40 РЕТАРД — капс. ретард . . . 0,05
ЭФОКС® ЛОНГ — капс. пролонг., табл. пролонг., табл. ретард . . . 0,05
МОНО МАК — табл. . . . 0,04
МОНО РОМ РЕТАРД — капс. пролонг. . . . 0,01
МОНОЛОНГ — капс. пролонг. . . . 0,01
ОЛИКАРД® 60 РЕТАРД — капс. пролонг. . . . 0,01
МОНИЗОЛ — табл. . . . —
*Илопрост**
ИЛОМЕДИН® — конц. для р-ра д/инф. . . . 0,05
ВЕНТАВИС — р-р д/ингал. . . . 0,04
*Индапамид**
ИНДАП® — капс. . . . 0,74
АРИФОН® — табл. п.п.о. . . . 0,46
ИНДАПАМИД — капс., табл. п.о., табл. п.п.о., табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. . . . 0,43
АРИФОН® РЕТАРД — табл. с контролир. высвоб. п.п.о. . . . 0,38
ИНДАПАМИД РЕТАРД — табл. п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. . . . 0,12
РАВЕЛ® СР — табл. п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. . . . 0,12
ИНДАПАМИД МВ ШТАДА — табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. . . . 0,09
АКРИПАМИД® — табл. п.п.о. . . . 0,02
РЕТАПРЕС — табл. с модиф. высвоб. п.о. . . . 0,01
ИНДАПРЕС — табл. п.о. . . . 0,01
АКРИПАМИД® РЕТАРД — табл. п.п.о. пролонг. . . . 0,01
Индапамид + Периндоприл**
НОЛИПРЕЛ® — табл. . . . 0,50
КО-ПЕРИНЕВА® — табл. . . . 0,32
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ — табл. п.п.о. . . . 0,20
НОЛИПРЕЛ® ФОРТЕ — табл. . . . 0,20
НОЛИПРЕЛ® А — табл. п.п.о. . . . 0,10
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ — табл. . . . 0,09
Индапамид + Эналаприл**
ЭНЗИКС ДУО — табл./комплект . . . 0,13
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ — табл./комплект . . . 0,05
ЭНЗИКС — табл./комплект . . . 0,03
*Инозин**
РИБОКСИН — р-р для в/в введ., табл. п.о. . . . 0,78

Ирбесартан*
АПРОВЕЛЬ® — табл. 0,17
Йобенгуан [123I]
М-ЙОДБЕНЗИЛГУАНИДИН, 123-I — р-р для в/в введ. . . . . —
Йокситаламовая кислота*
ТЕЛЕБРИКС® 30 МЕГЛУМИН — р-р для в/в и внутрипузырн. введ. 0,01
ТЕЛЕБРИКС® 35 — р-р для в/в введ. 0,01
Калия и магния аспарагинат
ПАНАНГИН — р-р для в/в введ., табл. п.п.о. 1,93
АСПАРКАМ — р-р для в/в введ., табл. 1,13
АСПАРКАМ-ФАРМАК — р-р для в/в введ. . . . 0,04
Калия и магния оротат
ОРОКАМАГ® — капс. 0,01
Калия хлорид
КАЛИЯ ХЛОРИД — р-р для в/в введ. 0,18
Кальция добезилат*
ДОКСИ-ХЕМ — капс. 0,07
Кандесартан*
АТАКАНД® — табл. 0,15
КАНДЕКОР — табл. 0,08
Каптоприл*
КАПОТЕН® — табл. 1,16
КАПТОПРИЛ — табл. 0,35
КАПТОПРИЛ-УБФ — табл. 0,01
КАПТОПРИЛ-АКРИ® — табл. 0,01
КАПТОПРИЛ-ФЕРЕЙН® — табл. 0,01
ВЕРО-КАПТОПРИЛ — табл. 0,01
Карведилол*
КАРВЕДИЛОЛ — табл. . . . 0,13
ДИЛАТРЕНД® — табл. 0,07
АКРИДИЛОЛ® — табл. 0,05
КАРВЕДИЛОЛ САНДОЗ® — табл. 0,03
ТАЛЛИТОН® — табл. 0,02
КАРВЕДИГАММА® — табл. п.п.о. 0,02
Клопамид* + Пиндолол*
ВИСКАЛДИКС — табл. . . . 0,01
Клопидогрел*
ПЛАВИКС® — табл. п.п.о. 0,46
ЗИЛТ® — табл. п.п.о. 0,44
ПЛАГРИЛ® — табл. п.п.о. 0,24
ЛОПИРЕЛ — табл. п.п.о. 0,13
ЭГИТРОМБ — табл. п.п.о. 0,10
КЛОПИДОГРЕЛ — табл. п.п.о. 0,09
ЛИСТАБ® 75 — табл. п.п.о. 0,04
КЛОПИДЕКС® — табл. п.п.о. 0,03
ДЕТРОМБ® — табл. п.п.о. 0,02
Кофеин
КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ — р-р для п/к и субконъюнкт. введ., табл. 0,23
Ланатозид С*
ЦЕЛАНИД® — табл. 0,04
Ландыша травы настойка
ЛАНДЫША НАСТОЙКА — настойка 0,01
Лаппаконитина гидробромид
АЛЛАПИНИН® — табл. . . . 0,33
Лацидипин*
ЛАЦИПИЛ® — табл. п.о. . . . 0,04
Левокарнитин*
ЭЛЬКАР® — р-р д/ин., р-р для приема внутрь 1,83
КАРНИТЕН — р-р д/ин., р-р для приема внутрь, табл. жев. 0,10
Левоментола раствор в ментил изовалерате
ВАЛИДОЛ — табл. подъязычн. 0,38
ВАЛИДОЛ С ГЛЮКОЗОЙ — табл. подъязычн. . . . 0,03
Лерканидипин*
ЛЕРКАМЕН® 10 — табл. п.п.о. 0,12
ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ — табл. п.п.о. 0,02
Лерканидипин* + Эналаприл*
КОРИПРЕН® — табл. п.п.о. 0,02
Лидокаин*
ЛИДОКАИН — р-р д/ин. 0,46
ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ — р-р д/ин. 0,06
КСИЛОКАИН — р-р д/ин. 0,05
Лизиноприл*
ДИРОТОН® — табл. 1,03
ЛИЗИНОПРИЛ — табл. 0,34
ЛИЗИНОПРИЛ ШТАДА® — табл. 0,06
ЛИЗИНОТОН® — табл. . . . 0,05
ИРУМЕД® — табл. 0,04
ЛИЗИГАММА® — табл. . . . 0,03
ЛИСТРИЛ® — табл. 0,02
ЛИЗОРИЛ — табл. 0,02
ДАПРИЛ® — табл. 0,01
ЛИЗИНОПРИЛ ОРГАНИКА — табл. 0,01
Ловастатин*
КАРДИОСТАТИН® — табл. 0,04
ХОЛЕТАР — табл. 0,01
Лозартан*
ЛОРИСТА® — табл. п.п.о. 1,58
ЛОЗАП — табл. п.п.о. 0,88
КОЗААР — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,10
ЛОЗАРЕЛ — табл. п.п.о. . . . 0,10
ЛОЗАРТАН — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,08
БЛОКТРАН — табл. п.о. . . . 0,06
ВАЗОТЕНЗ® — табл. п.о. 0,06
ПРЕЗАРТАН® — табл. п.п.о. 0,03
Лозартан* + Гидрохлоротиазид*
ЛОРИСТА® Н — табл. п.п.о. 0,43
ЛОЗАП ПЛЮС — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,38
ЛОРИСТА® НД — табл. п.п.о. 0,17
ГИЗААР® — табл. п.о. 0,06
ГИЗААР® ФОРТЕ — табл. п.п.о. 0,04
ВАЗОТЕНЗ Н — табл. п.о. 0,01
Магния оротат
МАГНЕРОТ® — табл. 0,70
Магния сульфат
МАГНИЯ СУЛЬФАТА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ — р-р для в/в введ. 0,33
МАГНИЯ СУЛЬФАТ — р-р для в/в введ., р-р для в/в и в/м введ. 0,29
КОРМАГНЕЗИН® — р-р для в/в введ. 0,02

Мельдоний*
МИЛДРОНАТ® — капс., р-р для в/в и парабульб. введ., сироп 1,73
КАРДИОНАТ — капс., р-р д/ин. 0,40
ИДРИНОЛ — р-р для в/в и парабульб. введ. 0,09
ВАЗОМАГ — капс., р-р д/ин. 0,03

Метилдопа*
ДОПЕГИТ® — табл. 0,16

Метопролол*
ЭГИЛОК® — табл. 1,29
БЕТАЛОК® ЗОК — табл. п.п.о. пролонг. 0,69
МЕТОПРОЛОЛ — табл. 0,36
БЕТАЛОК® — р-р для в/в введ., табл. 0,35
ЭГИЛОК® РЕТАРД — табл. п.п.о. пролонг. 0,10
ЭГИЛОК® С — табл. п.п.о. пролонг. 0,10
МЕТОПРОЛОЛ-РАТИОФАРМ — табл. 0,08
ВАЗОКАРДИН — табл. . . . 0,07
КОРВИТОЛ® 50 — табл. . . . 0,06
МЕТОПРОЛОЛ-АКРИ® — табл. 0,03
МЕТОКАРД® — табл. 0,03
КОРВИТОЛ® 100 — табл. 0,02
МЕТОПРОЛОЛ ОРГАНИКА — табл. 0,01

Метопролол* + *Фелодипин*
ЛОГИМАКС — табл. п.о. пролонг. 0,03

Моксонидин*
ФИЗИОТЕНЗ® — табл. п.п.о. 0,71
МОКСОГАММА® — табл. п.п.о. 0,14
МОКСОНИТЕКС — табл. п.п.о. 0,10
ТЕНЗОТРАН — табл. п.п.о. 0,04

Молсидомин*
СИДНОФАРМ — табл. . . . 0,21
КОРВАТОН — табл. 0,04
ДИЛАСИДОМ — табл. . . . 0,02

Морфин
МОРФИН — р-р д/ин. . . . 0,13

Моэксиприл*
МОЭКС® 15 — табл. п.о. . . . 0,03
МОЭКС® 7,5 — табл. п.о. . . . 0,01

Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал*+ Этилбромизовалерианат
КОРВАЛОЛ — капли для приема внутрь. 0,46

Надропарин кальция*
ФРАКСИПАРИН — р-р для п/к введ. 0,41

Натрия амидотризоат*
ТРИОМБРАСТ® — р-р д/ин. 0,03
ТРАЗОГРАФ — р-р д/ин. 0,01

Натрия нитропруссид
НАНИПРУС — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,02

Небиволол*
НЕБИЛЕТ® — табл. 0,42
БИНЕЛОЛ® — табл. 0,10

Никетамид*
КОРДИАМИН — р-р д/ин. 0,46

Никорандил*
КОРОНЕЛЬ® — табл. 0,14

Никотиновая кислота*
НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА — р-р д/ин. 0,96
НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 1% — р-р д/ин. 0,08
ЭНДУРАЦИН — табл. пролонг. 0,04

Нитроглицерин
НИТРОГЛИЦЕРИН — конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз., табл. сублингв. 0,28
СУСТАК ФОРТЕ — табл. пролонг. 0,07
НИТРОМИНТ® — аэроз. подъязычн. доз. 0,06
ПЕРЛИНГАНИТ® — конц. для р-ра д/инф. 0,05
НИТРОСПРЕЙ — спрей подъязычн. доз. 0,05
НИТРО — конц. для р-ра д/инф. 0,01
НИТРОСПРЕЙ-ICN — спрей подъязычн. доз. 0,01
СУСТОНИТ® — табл. пролонг. 0,01
НИТРОСПРИНТ — спрей подъязычн. доз. 0,01
НИТРО ПОЛЬ® ИНФУЗ — конц. для р-ра д/инф. 0,01

Нифедипин*
НИФЕДИПИН — табл. п.о., табл. п.п.о., табл. п.п.о. пролонг. 0,68
КОРИНФАР® — табл. п.о., табл. п.п.о. пролонг. . . . 0,31
КОРДИПИН® — табл. п.п.о. 0,28
КОРДАФЛЕКС® — табл. п.о., табл. п.о. пролонг., табл. п.п.о. пролонг. 0,25
АДАЛАТ® — р-р д/инф. . . . 0,09
НИФЕКАРД® ХЛ — табл. п.п.о. с контролир. высвоб., табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 0,09
НИФЕКАРД® — табл. п.о., табл. п.п.о. с контролир. высвоб. 0,08
КОРИНФАР® РЕТАРД — табл. п.п.о. пролонг. 0,07
КОРДАФЛЕКС® РД — табл. с контролир. высвоб. п.о. 0,06
КОРДИПИН® ХЛ — табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 0,05
ОСМО-АДАЛАТ® — табл. с контролир. высвоб. п.п.о. 0,04
КОРДИПИН® РЕТАРД — табл. п.п.о. 0,04
КОРИНФАР® УНО — табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. 0,04

Ницерголин*
СЕРМИОН® — лиоф. д/р-ра д/ин., табл. п.о. 0,56
НИЦЕРГОЛИН — лиоф. д/р-ра д/ин., лиоф. д/р-ра для в/м введ., табл. п.о. 0,23

Облепиховое масло
ОБЛЕПИХОВОЕ МАСЛО — капс. желатин., масло д/приема внутрь и местн. прим. . . . 0,32

Омега-3 триглицериды (ЭПК/ДГК=1,2/1-90%)
ОМАКОР™ — капс. 0,49

Папаверин
ПАПАВЕРИН — р-р д/ин. 0,71
ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД — р-р д/ин. 0,13

ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2% — р-р д/ин. 0,10

Пентагидроксиэтилнафтохинон

ГИСТОХРОМ — р-р для в/в введ. 0,04

Пентоксифиллин*

ТРЕНТАЛ® — конц. д/р-ра для в/в и в/а введ., конц. для р-ра д/инф., р-р д/ин., табл. п.п.о. раствор./кишечн. 3,33

ПЕНТОКСИФИЛЛИН — конц. д/р-ра для в/в и в/а введ., р-р д/ин., р-р для в/в и в/а введ., табл. п.о., табл. п.о. раствор./кишечн., табл. п.п.о. ретард 0,76

ТРЕНТАЛ® 400 — табл. п.п.о. пролонг. 0,19

ВАЗОНИТ® — р-р д/ин., табл. п.п.о. ретард. 0,15

АГАПУРИН® — конц. д/р-ра для в/в и в/а введ., р-р д/ин., табл. п.о. . . . 0,10

ФЛЕКСИТАЛ — конц. д/р-ра для в/в и в/а введ., табл. п.о. раствор./кишечн. 0,03

ТРЕНПЕНТАЛ® — р-р для в/в и в/а введ. 0,01

АГАПУРИН® СР — табл. п.п.о. пролонг. 0,01

Периндоприл*

ПРЕСТАРИУМ® — табл. 0,53

ПЕРИНЕВА — табл. 0,33

ПРЕСТАРИУМ® А — табл. дисперг., табл. п.п.о. 0,19

ПЕРИНДОПРИЛ — табл. 0,10

ПАРНАВЕЛ — табл. 0,06

Пиндолол*

ВИСКЕН® — табл. 0,04

Пиридоксальфосфат

ПИРИДОКСАЛЬФОСФАТ — табл. п.о. 0,02

Платифиллин

ПЛАТИФИЛЛИН — р-р для п/к введ. 0,31

Поливитамины

ПЕНТОВИТ — табл. п.о. 0,97

АНГИОВИТ® — табл. п.о. 0,50

УНДЕВИТ — табл. п.о. 0,36

РЕВИТ — табл. п.о. 0,19

ПИКОВИТ® — табл. п.о. . . . 0,15

ГЕКСАВИТ — табл. п.о. . . . 0,12

ДЕКАМЕВИТ — табл. п.о. 0,10

ГЕНДЕВИТ — табл. п.о. . . . 0,10

АЛВИТИЛ® — табл. п.о. . . . 0,09

АЭРОВИТ — табл. п.о. 0,07

Полидигидроксифенилентиосульфонат натрия

ГИПОКСЕН® — капс. 0,09

Прокаинамид*

НОВОКАИНАМИД — р-р для в/в и в/м введ. 0,14

НОВОКАИНАМИД БУФУС — р-р для в/в и в/м введ. 0,01

Пропафенон*

ПРОПАНОРМ® — табл. п.о. 0,14

РИТМОНОРМ — табл. п.о. 0,09

ПРОПАФЕНОН — табл. п.о. 0,08

Пропранолол*

АНАПРИЛИН — табл. 1,28

ОБЗИДАН® — табл. 0,16

ПРОПРАНОЛОЛ — табл. 0,09

АНАПРИЛИНА ТАБЛЕТКИ — табл. 0,08

ИНДЕРАЛ — табл. 0,07

Рамиприл*

АМПРИЛАН® — табл. . . . 0,26

ХАРТИЛ® — табл. 0,22

ТРИТАЦЕ® — табл. 0,13

ПИРАМИЛ® — табл. 0,09

РАМИГАММА — табл. . . . 0,08

ДИЛАПРЕЛ® — капс. 0,05

Ривароксабан*

КСАРЕЛТО® — табл. п.п.о. 0,69

Римеципин*

АЛЬБАРЕЛ® — табл. 0,11

Розувастатин*

КРЕСТОР® — табл. п.п.о. 0,64

ТЕВАСТОР — табл. п.п.о. 0,44

РОКСЕРА® — табл. п.п.о. 0,35

МЕРТЕНИЛ® — табл. п.п.о. 0,26

РОЗУЛИП — табл. п.п.о. 0,17

РОЗУКАРД — табл. п.п.о. 0,12

АКОРТА — табл. п.п.о. . . . 0,09

РОЗУВАСТАТИН — табл. п.п.о. 0,05

Рыбий жир из печени трески

РЫБИЙ ЖИР — капс. 0,56

Серотонин

СЕРОТОНИН — р-р для в/в и в/м введ. 0,07

Силденафил*

РЕВАЦИО® — табл. п.п.о. 0,10

Симвастатин*

СИМВАСТАТИН — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,31

ЗОКОР® — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,24

ВАЗИЛИП® — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,14

СИМГАЛ — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,14

ОВЕНКОР — табл. п.о. . . . 0,08

СИМВАСТОЛ® — табл. п.п.о. 0,05

СИМВОР® — табл. п.о. . . . 0,04

СИМВАГЕКСАЛ® — табл. п.о. 0,02

ЗОКОР® ФОРТЕ — табл. п.о. 0,02

АКТАЛИПИД® — табл. п.о. 0,02

СИМЛО® — табл. п.п.о. . . . 0,02

ЗОРСТАТ® — табл. п.п.о. 0,01

Соталол*

СОТАГЕКСАЛ — табл. . . . 0,14

СОТАЛЕКС® — табл. 0,10

Спираприл*

КВАДРОПРИЛ® — табл. 0,05

Спиронолактон*

ВЕРОШПИРОН — табл. 0,59

СПИРОНОЛАКТОН — табл. 0,08

СПИРИКС® — табл. 0,07

АЛЬДАКТОН — табл. 0,06

ВЕРО-СПИРОНОЛАКТОН — табл. 0,01

Сулодексид*

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф — капс., р-р для в/в и в/м введ. 0,55

АНГИОФЛЮКС — капс., р-р для в/в и в/м введ. 0,06

Таурин*

ДИБИКОР® — табл. 0,46

Телмисартан*

МИКАРДИС® — табл. 0,19

Тенектеплаза
МЕТАЛИЗЕ® — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,07
Теофиллин
ТЕОПЭК — табл. пролонг. 0,16
ТЕОФИЛЛИН — табл. пролонг. 0,05
Теразозин*
СЕТЕГИС® — табл. 0,07
КОРНАМ — табл. 0,05
Тиамин*
ВИТАМИН В$_1$ — р-р для в/м введ. 0,12
ТИАМИНА ХЛОРИД — р-р для в/м введ. . . . 0,08
ТИАМИН — р-р для в/м введ. 0,08
Тикагрелор*
БРИЛИНТА® — табл. п.п.о. 0,50
Тиклопидин*
ТИКЛИД — табл. п.о. 0,04
Торасемид*
ДИУВЕР — табл. 0,64
БРИТОМАР — табл. пролонг. 0,09
ТРИГРИМ® — табл. 0,08
Трамадол*
ТРАМАЛ® — р-р д/ин. 0,42
ТРАМАДОЛ — р-р д/ин., табл. 0,40
ТРАМОЛИН® — р-р д/ин. 0,01
Триметазидин*
ПРЕДУКТАЛ® МВ — табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 0,88
ПРЕДУКТАЛ® — табл. п.о. 0,72
ТРИМЕТАЗИДИН — табл. п.о., табл. п.п.о., табл. с модиф. высвоб. п.о., табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 0,36
ДЕПРЕНОРМ® МВ — табл. п.п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. 0,20
ТРИМЕКТАЛ® МВ — табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 0,10
РИМЕКОР — табл. п.о. . . . 0,08
АНГИОЗИЛ® РЕТАРД — табл. п.о. пролонг., табл. с модиф. высвоб. п.о. 0,07
АНТИСТЕН — табл. п.о. 0,07
ПРЕДИЗИН® — табл. п.о., табл. п.п.о. пролонг. . . . 0,05
ТРИДУКАРД® — табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 0,04
ВЕРО-ТРИМЕТАЗИДИН — табл. п.о. 0,02
ТРИМЕТАЗИД — табл. п.о. 0,02
Убидекаренон*
КУДЕСАН® — капли для приема внутрь 0,88
КУДЕВИТА® — капс. 0,06
КУДЕСАН® ДЛЯ ДЕТЕЙ — табл. жев. 0,06
ВАЛЕОКОР-Q10® — табл. жев. 0,04
Урапидил*
ЭБРАНТИЛ® — капс. пролонг., р-р для в/в введ. 0,27
Урокиназа*
УРОКИНАЗА МЕДАК — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,05
Фелодипин*
ФЕЛОДИП — табл. п.о. пролонг. 0,14
ПЛЕНДИЛ® — табл. п.о. пролонг. 0,05
Фенилэфрин*
МЕЗАТОН — р-р д/ин. . . . 0,15
Фенитоин*
ДИФЕНИН — табл. 0,06
Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат + Мятное масло + Хмелевое масло
ВАЛОКОРДИН® — капли для приема внутрь 0,27
КОРВАЛДИН — капли для приема внутрь 0,04
Фенофибрат*
ТРАЙКОР — табл. п.п.о. . . . 0,42
Флувастатин*
ЛЕСКОЛ® — капс. 0,03
Флудрокортизон*
КОРТИНЕФФ — табл. . . . 0,07
Фозиноприл*
МОНОПРИЛ® — табл. 0,30
ФОЗИКАРД® — табл. 0,17
Фондапаринукс натрия*
АРИКСТРА — р-р для п/к введ. 0,16
Фосфокреатин
НЕОТОН — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,24
Фуросемид*
ФУРОСЕМИД — р-р для в/в и в/м введ., табл. . . . 0,99
ЛАЗИКС — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,32
ФУРОСЕМИД СОФАРМА — табл. 0,04
ФУРОСЕМИД-ВИАЛ — р-р для в/в и в/м введ. 0,01
Хинаприл*
АККУПРО® — табл. п.п.о. 0,22
Хлорталидон*
ОКСОДОЛИН — табл. . . . 0,03
Цефотаксим*
ЦЕФОТАКСИМ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. 0,69
ЦЕФОСИН® — пор. д/р-ра для в/м введ. 0,06
ЦЕФОТАКСИМ ЛЕК — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. 0,02
ЦЕФОТАКСИМ САНДОЗ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,02
Цефтриаксон*
ЦЕФТРИАКСОН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,32
РОЦЕФИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. 0,26
ФОРЦЕФ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,12
ЦЕФТРИАКСОН-АКОС — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,09
ОФРАМАКС® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,07
ЛЕНДАЦИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. 0,06
ЦЕФАКСОН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,06
ЦЕФОГРАМ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,05
Циннаризин*
ЦИННАРИЗИН — табл. 1,05
СТУГЕРОН® — табл. 0,30
ЦИННАРИЗИН СОФАРМА — табл. 0,05

Цитохром С
ЦИТОХРОМ С — р-р для в/в и в/м введ. 0,06

Эверолимус*
СЕРТИКАН® — табл., табл. дисперг. 0,04

Эналаприл*
ЭНАП® — табл. 1,26
ЭНАЛАПРИЛ — табл. 0,64
РЕНИТЕК — табл. 0,20
ЭНАЛАПРИЛ ГЕКСАЛ — табл. 0,20
БЕРЛИПРИЛ® 10 — табл. 0,20
ЭНАМ® — табл. 0,18
БЕРЛИПРИЛ® 5 — табл. 0,08
БЕРЛИПРИЛ® 20 — табл. 0,07
ЭДНИТ® — табл. 0,06
ЭНАЛАПРИЛ-АКРИ® — табл. 0,05
РЕНИПРИЛ® — табл. 0,04
ЭНАРЕНАЛ® — табл. 0,01
ЭНВАС — табл. 0,01
ИНВОРИЛ® — табл. 0,01

Эналаприлат*
ЭНАП® Р — р-р для в/в введ. 0,06

Эноксапарин натрия*
КЛЕКСАН® — р-р для п/к введ. 0,70
ГЕМАПАКСАН — р-р для п/к введ. 0,07

Эплеренон*
ИНСПРА® — табл. п.о. 0,34

Эпросартан*
ТЕВЕТЕН® — табл. п.п.о. 0,26

Эсатенолол*
ЭСТЕКОР — табл. 0,02

Эсмолол*
БРЕВИБЛОК® — р-р для в/в введ. 0,06

Этакриновая кислота*
УРЕГИТ® — табл. 0,05

Этамзилат*
ДИЦИНОН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,75
ЭТАМЗИЛАТ — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,30

Этилметилгидроксипиридина сукцинат
МЕКСИДОЛ® — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. . . . 5,31
МЕКСИПРИМ® — р-р для в/в и в/м введ. 0,56
МЕКСИДОЛ® РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 5% — р-р для в/в и в/м введ. 0,43
НЕЙРОКС — р-р для в/в и в/м введ. 0,43
МЕКСИКОР® — капс., р-р для в/в и в/м введ. 0,33
МЕДОМЕКСИ® — р-р для в/в и в/м введ. 0,14
ЦЕРЕКАРД — р-р для в/в и в/м введ. 0,06
МЕКСИФИН® — р-р для в/в и в/м введ. 0,06

Якорцев стелющихся травы экстракт
ТРИБЕСТАН — табл. п.п.о. 0,45

ГЛАВА 1. НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО МКБ-10

Указатель основан на принятой Минздравом России в 1997 году Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр — МКБ-10.

Данный указатель содержит торговые названия лекарственных средств, применяемых в кардиологии (класс IX МКБ-10, рубрики I00-I79, I95-I99 и некоторые рубрики классов IV, XV, XVII, XVIII, XIX и XXI). В указатель включены все препараты, содержащиеся в Перечне лекарственных средств. Последним уровнем является трехзначный по МКБ-10. Рядом с торговым названием лекарственного средства приводится его лекарственные формы, а для фирм, участвующих в текущем выпуске **Доктор. Кардиология и ангиология**, и название фирмы, представляющей этот препарат в системе справочников РЛС®. Торговые названия препаратов, описания которых представлены в текущем выпуске, имеют ссылку на соответствующую страницу в Главе 2.

КЛАСС IV. E00-E90. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ

E70-E90. Нарушения обмена веществ

E78. Нарушения обмена липопротеинов и другие липидемии (E78.0 Чистая гиперхолестеринемия, E78.9 Нарушения обмена липопротеинов неуточненные)

АТЕРОКЛЕФИТ®: экстр. жидк. для приема внутрь *(Эвалар)* 133

АТОРИС®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 135

ВАЗИЛИП®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 189

КРЕСТОР®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*..... .. 401

ЛИПРИМАР®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*..... .. 431

МАГНЕРОТ®: табл. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)*..... .. 460

РОЗУЛИП: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... .. 622

РОКСЕРА®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 631

КЛАСС IX. I00-I99. Болезни системы кровообращения

I00-I02. Острая ревматическая лихорадка

I00. Ревматическая лихорадка без упоминания о вовлечении сердца

ПОЛЬКОРТОЛОН: табл. *(Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.)* 567

I01. Ревматическая лихорадка с вовлечением сердца

ПОЛЬКОРТОЛОН: табл. *(Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.)* 567

I05-I09. Хронические ревматические болезни сердца

I09. Другие ревматические болезни сердца (I09.0 Ревматический миокардит)

ПОЛЬКОРТОЛОН: табл. *(Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.)* 567

I10-I15. Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

I10. Эссенциальная (первичная) гипертензия

АККУЗИД®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*..... ... 51

АККУПРО®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*..... ... 60

АМПРИЛАН®: табл. *(KRKA)* 73

АПРОВЕЛЬ®: табл. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 90

АРИФОН® РЕТАРД: табл. с контролир. высвоб. п.п.о. *(Servier)* 97

АРТЕЗИН®: табл. *(Валента Фармацевтика)* .. 104

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*..... .. 107

АТАКАНД®: табл. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*..... .. 115

АТАКАНД® ПЛЮС: табл. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* . . . 124
БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* . . . 140
БИНЕЛОЛ®: табл. *(BELUPO d.d.)* . . . 154
БИПРОЛ: табл. п.о. *(STADA CIS)* . . . 159
БИСОГАММА®: табл. п.п.о. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)* . . . 164
БРИТОМАР: табл. пролонг. *(Takeda)* . . . 183
ВАЛЕОКОР-Q10®: табл. жев. *(ФАРМАСОФТ)* . . . 200
ВАЛСАФОРС: табл. п.о. *(Промо-Мед)* . . . 204
ВАЛЬСАКОР®: табл. п.п.о. *(KRKA)* . . . 209
ДИЛАПРЕЛ®: капс. *(ВЕРТЕКС)* . . . 251
ДИУВЕР: табл. *(Teva)* . . . 261
ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ: табл. п.п.о. *(Recordati)* . . . 266
ИРУЗИД®: табл. *(BELUPO d.d.)* . . . 290
КАРДУРА®: табл. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* . . . 305
КОАПРОВЕЛЬ®: табл.; табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . . 329
КОНКОР®: табл. п.п.о. *(Takeda)* . . . 341
КО-ПЕРИНЕВА®: табл. *(KRKA)* . . . 317
КОРДАФЛЕКС® РД: табл. с контролир. высвоб. п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 378
КОРИНФАР® РЕТАРД: табл. п.п.о. пролонг. *(Teva)* . . . 383
КОРИПРЕН®: табл. п.п.о. *(Recordati)* . . . 388
КРЕСТОР®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* . . . 401
КУДЕВИТА®: капс. *(ПИК-ФАРМА)* . . . 427
КУДЕСАН®: капли для приема внутрь *(АКВИОН)* . . . 429
ЛОДОЗ: табл. п.о. *(Takeda)* . . . 441
ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. *(KRKA)* . . . 451
НАНИПРУС: лиоф. д/р-ра д/инф. *(Sopharma AD)* . . . 476
НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. *(KRKA)* . . . 480
НОЛИПРЕЛ® А: табл. п.п.о. *(Servier)* . . . 492
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ: табл. *(Servier)* . . . 507
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(Servier)* . . . 522
НОРВАСК®: табл. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* . . . 536
ПЕРИНЕВА: табл. *(KRKA)* . . . 541
ПРЕСТАНС: табл. *(Servier)* . . . 575
ПРЕСТАРИУМ® А: табл. п.п.о. *(Servier)* . . . 590
РОКСЕРА®: табл. п.п.о. *(KRKA)* . . . 631
СЕРМИОН®: табл. п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* . . . 641
СЕТЕГИС®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 644
ХАРТИЛ®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 687
ХАРТИЛ®-Д: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 693
ЭБРАНТИЛ®: капс. пролонг.; р-р для в/в введ. *(Takeda)* . . . 707
ЭГИЛОК®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 714
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 721
ЭНАП®: табл. *(KRKA)* . . . 736
ЭНЗИКС: табл./комплект *(STADA CIS)* . . . 745
ЭНЗИКС ДУО: табл./комплект *(STADA CIS)* . . . 745
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ: табл./комплект *(STADA CIS)* . . . 745

I15. Вторичная гипертензия

АККУЗИД®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* . . . 51
АККУПРО®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* . . . 60
АМПРИЛАН®: табл. *(KRKA)* . . . 73
АПРОВЕЛЬ®: табл. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . . 90
АРИФОН® РЕТАРД: табл. с контролир. высвоб. п.п.о. *(Servier)* . . . 97
АРТЕЗИН®: табл. *(Валента Фармацевтика)* . . . 104
АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* . . . 107
АТАКАНД®: табл. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* . . . 115
АТАКАНД® ПЛЮС: табл. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* . . . 124
БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* . . . 140
БИНЕЛОЛ®: табл. *(BELUPO d.d.)* . . . 154
БИПРОЛ: табл. п.о. *(STADA CIS)* . . . 159
БИСОГАММА®: табл. п.п.о. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)* . . . 164
БРИТОМАР: табл. пролонг. *(Takeda)* . . . 183
ВАЛЕОКОР-Q10®: табл. жев. *(ФАРМАСОФТ)* . . . 200
ВАЛСАФОРС: табл. п.о. *(Промо-Мед)* . . . 204
ВАЛЬСАКОР®: табл. п.п.о. *(KRKA)* . . . 209
ДИЛАПРЕЛ®: капс. *(ВЕРТЕКС)* . . . 251
ДИУВЕР: табл. *(Teva)* . . . 261
ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ: табл. п.п.о. *(Recordati)* . . . 266
ИРУЗИД®: табл. *(BELUPO d.d.)* . . . 290

КАРДУРА®: табл. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 305
КОАПРОВЕЛЬ®: табл.; табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 329
КОНКОР®: табл. п.п.о. *(Takeda)* 341
КО-ПЕРИНЕВА®: табл. *(KRKA)* 317
КОРДАФЛЕКС® РД: табл. с контролир. высвоб. п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. 378
КОРИНФАР® РЕТАРД: табл. п.п.о. пролонг. *(Teva)* 383
КОРИПРЕН®: табл. п.п.о. *(Recordati Ireland Ltd)* 388
КРЕСТОР®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*. 401
КУДЕВИТА®: капс. *(ПИК-ФАРМА)* 427
КУДЕСАН®: капли для приема внутрь *(АКВИ-ОН)* 429
ЛОДОЗ: табл. п.о. *(Takeda)*. 441
ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 451
НАНИПРУС: лиоф. д/р-ра д/инф. *(Sopharma AD)*. 476
НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. *(KRKA)* 480
НОЛИПРЕЛ® А: табл. п.п.о. *(Servier)*. 492
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ: табл. *(Servier)* 507
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(Servier)* . . 522
НОРВАСК®: табл. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*. . . 536
ПЕРИНЕВА: табл. *(KRKA)* 541
ПРЕСТАНС: табл. *(Servier)* 575
ПРЕСТАРИУМ® А: табл. п.п.о. *(Servier)*. 590
РОКСЕРА®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 631
СЕРМИОН®: табл. п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*. 641
СЕТЕГИС®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. . . 644
ХАРТИЛ®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. . . 687
ХАРТИЛ®-Д: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. 693
ЭБРАНТИЛ®: капс. пролонг.; р-р для в/в введ. *(Takeda)*. 707
ЭГИЛОК®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. . . 714
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. 721
ЭНАП®: табл. *(KRKA)*. . . 736
ЭНЗИКС: табл./комплект *(STADA CIS)* 745
ЭНЗИКС ДУО: табл./комплект *(STADA CIS)* 745
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ: табл./комплект *(STADA CIS)* 745

I20-I25. Ишемическая болезнь сердца

I20. Стенокардия [грудная жаба] (I20.0 Нестабильная стенокардия, I20.9 Стенокардия неуточненная)

АНГИОКС®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. *(Райфарм ООО)* 81
АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 107
БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*. 140
БИПРОЛ: табл. п.о. *(STADA CIS)* 159
БИСОГАММА®: табл. п.п.о. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)*. 164
БРИЛИНТА®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*. 170
ВАЗОМАГ: капс.; р-р д/ин. *(Олайнфарм)*. . . . 195
ЗИЛТ®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 269
ИЗАКАРДИН: конц. для р-ра д/инф.; спрей подъязычн. доз. *(Фармамед ООО)*. 276
КАРДИОМАГНИЛ®: табл. п.п.о. *(Takeda)*. . . . 297
КАРДИОНАТ: капс.; р-р д/ин. *(STADA CIS)* 302
КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)* . . . 311
КОНКОР®: табл. п.п.о. *(Takeda)*. 341
КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. 355
КОРАКСАН®: табл. п.п.о. *(Servier)* 367
КОРДАФЛЕКС® РД: табл. с контролир. высвоб. п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. 378
КОРИНФАР® РЕТАРД: табл. п.п.о. пролонг. *(Teva)* 383
ЛИПРИМАР®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*. 431
МАГНЕРОТ®: табл. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)*. 460
НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. *(KRKA)* 480
НИТРОМИНТ®: аэроз. подъязычн. доз. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. . . 486
НИТРОСПРИНТ: спрей подъязычн. доз. *(Фармамед ООО)* 489
НОРВАСК®: табл. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*. . 536
ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 551
ПЛАГРИЛ®: табл. п.п.о. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)*. 563
ПРЕДУКТАЛ® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. *(Servier)* 572
ПРЕСТАНС: табл. *(Servier)* 575

ТРИДУКАРД®: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. *(Северная звезда)* 664
ТРИМЕКТАЛ® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. *(ВЕРТЕКС)* 666
ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)*..... ..682
ЭГИЛОК®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*.. ..714
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... ..721
ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... ..729

I21. Острый инфаркт миокарда (I21.9 Острый инфаркт миокарда неуточненный)

АМПРИЛАН®: табл. *(KRKA)* 73
АНГИОКС®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. *(Райфарм ООО)* 81
АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*..... ..107
БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*..... ..140
БРИЛИНТА®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*..... ..170
ВАЗОМАГ: капс.; р-р д/ин. *(Олайнфарм)*..... ..195
ВАЛЬСАКОР®: табл. п.п.о. *(KRKA)*..... ..209
ДИЛАПРЕЛ®: капс. *(ВЕРТЕКС)*..... ..251
ЗИЛТ®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 269
ИЗАКАРДИН: конц. для р-ра д/инф.; спрей подъязычн. доз. *(Фармамед ООО)*..... ..276
КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)*... ..311
КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... ..355
КРЕСТОР®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*..... ..401
КУДЕВИТА®: капс. *(ПИК-ФАРМА)*..... ..427
ЛИПРИМАР®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*..... ..431
МАГНЕРОТ®: табл. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)*..... ..460
МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ. *(ФАРМАСОФТ)* 462
МЕКСИКОР®: р-р для в/в и в/м введ. *(Эко-ФармИнвест)*..... ..473
ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 551
ПЛАГРИЛ®: табл. п.п.о. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)*..... ..563
РОКСЕРА®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 631
ТРОМБОВАЗИМ®: лиоф. д/р-ра д/инф. *(Сибирский центр фармакологии и биотехнологии)*..... ..668
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... ..721
ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... ..729

I22. Повторный инфаркт миокарда

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*..... ..107
ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. *(Takeda)* 214
ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)*..... ..682

I23. Некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда

ХАРТИЛ®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*.. ..687

I24. Другие формы острой ишемической болезни сердца (I24.9 Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная)

БРИЛИНТА®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*..... ..170
ЗИЛТ®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 269
КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)*... ..311
КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... ..355
КРЕСТОР®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*..... ..401
ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 551
ПЛАГРИЛ®: табл. п.п.о. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)*..... ..563
ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... ..729

I25. Хроническая ишемическая болезнь сердца (I25.2 Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, I25.9 Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная, I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца)

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф. *(Takeda)*..... ...70
АМПРИЛАН®: табл. *(KRKA)* 73
АНГИОКС®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. *(Райфарм ООО)* 81
БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*..... ..140
БИНЕЛОЛ®: табл. *(BELUPO d.d.)*..... ..154
БИСОГАММА®: табл. п.п.о. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)*..... ..164

ВАЛЕОКОР-Q10®: табл. жев. *(ФАРМАСОФТ)* . . 200
ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. *(Takeda)* 214
ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 228
ДЕРИНАТ®: р-р для в/м введ. 247
ЗИЛТ®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 269
ИНСПРА®: табл. п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 282
КАРДИОГЕН®: капс. *(Пептид Био)* 296
КАРДИОМАГНИЛ®: табл. п.п.о. *(Takeda)* 297
КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)* . . . 311
КОНКОР®: табл. п.п.о. *(Takeda)* 341
КРЕСТОР®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 401
КУДЕВИТА®: капс. *(ПИК-ФАРМА)* 427
КУДЕСАН®: капли для приема внутрь *(АКВИОН)* 429
ЛИПРИМАР®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 431
МЕКСИДОЛ®: табл. п.о. *(ФАРМАСОФТ)* 465
МЕКСИКОР®: капс. *(ЭкоФармИнвест)* 468
НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. *(KRKA)* 480
ПЕРИНЕВА: табл. *(KRKA)* 541
ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 551
ПРЕДУКТАЛ® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. *(Servier)* 572
ПРЕСТАНС: табл. *(Servier)* 575
ПРЕСТАРИУМ® А: табл. п.п.о. *(Servier)*. 590
РОКСЕРА®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 631
ТРИДУКАРД®: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. *(Северная звезда)* 664
ТРИМЕКТАЛ® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. *(ВЕРТЕКС)* 666
ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 682
ХАРТИЛ®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 687
ЭГИЛОК®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 714
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. 721
ЭСЛИДИН®: капс. *(STADA CIS)* 752

I26-I28. Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения

I26. Легочная эмболия (I26.9 Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце)

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 107
ВЕНТАВИС: р-р д/ингал. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 221

I27. Другие формы легочно-сердечной недостаточности

ВЕНТАВИС: р-р д/ингал. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 221
РЕВАЦИО®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*. 605
ТРАКЛИР®: табл. п.о. *(Actelion Pharmaceuticals)* 649

I30-I52. Другие болезни сердца

I39. Эндокардит и поражения клапанов сердца при болезнях, классифицированных в других рубриках

ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. *(Takeda)* 214

I42. Кардиомиопатия

КУДЕСАН®: капли для приема внутрь *(АКВИОН)* 429
ЭЛЬКАР®: р-р для приема внутрь *(ПИК-ФАРМА)* 733

I43. Кардиомиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках

ВАЗОМАГ: капс. *(Олайнфарм)* 195

I47. Пароксизмальная тахикардия (I47.1 Наджелудочковая тахикардия)

БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*. 140
ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* . . 202
ЭГИЛОК®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 714
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. 721
ЭТАЦИЗИН: табл. п.о. *(Олайнфарм)*. 754

I48. Фибрилляция и трепетание предсердий

БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*. 140
ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. *(Takeda)* 214
КСАРЕЛТО®: табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 413
ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 551
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. 721
ЭТАЦИЗИН: табл. п.о. *(Олайнфарм)*. 754

I49. Другие нарушения сердечного ритма (I49.9 Нарушение сердечного ритма неуточненное, I49.3 Преждевременная деполяризация желудочков)

БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*.....140

КУДЕСАН®: капли для приема внутрь *(АКВИОН)*.....429

МАГНЕРОТ®: табл. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)*.....460

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*.....551

ЭГИЛОК®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*.....714

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*.....721

ЭТАЦИЗИН: табл. п.о. *(Олайнфарм)*.....754

I50. Сердечная недостаточность (I50.0 Застойная сердечная недостаточность, I50.1 Левожелудочковая недостаточность, I50.9 Сердечная недостаточность неуточненная)

АККУПРО®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*.....60

АМПРИЛАН®: табл. *(KRKA)*.....73

АТАКАНД®: табл. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*.....115

БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*.....140

БИНЕЛОЛ®: табл. *(BELUPO d.d.)*.....154

БРИТОМАР: табл. пролонг. *(Takeda)*.....183

ВАЗОМАГ: капс.; р-р д/ин. *(Олайнфарм)*.....195

ВАЛЕОКОР-Q10®: табл. жев. *(ФАРМАСОФТ)*.....200

ВАЛСАФОРС: табл. п.о. *(Промо-Мед)*.....204

ВАЛЬСАКОР®: табл. п.п.о. *(KRKA)*.....209

ДИЛАПРЕЛ®: капс. *(ВЕРТЕКС)*.....251

ДИУВЕР: табл. *(Teva)*.....261

ИЗАКАРДИН: конц. для р-ра д/инф.; спрей подъязычн. доз. *(Фармамед ООО)*.....276

ИНСПРА®: табл. п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*.....282

КАРДИОНАТ: капс.; р-р д/ин. *(STADA CIS)*.....302

КОНКОР®: табл. п.п.о. *(Takeda)*.....341

КОНКОР® КОР: табл. п.п.о. *(Takeda)*.....348

КОРАКСАН®: табл. п.п.о. *(Servier)*.....367

КУДЕВИТА®: капс. *(ПИК-ФАРМА)*.....427

КУДЕСАН®: капли для приема внутрь *(АКВИОН)*.....429

ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. *(KRKA)*.....451

МАГНЕРОТ®: табл. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)*.....460

НАНИПРУС: лиоф. д/р-ра д/инф. *(Sopharma AD)*.....476

НИПЕРТЕН: табл. п.п.о. *(KRKA)*.....480

НИТРОМИНТ®: аэроз. подъязычн. доз. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*.....486

ПЕРИНЕВА: табл. *(KRKA)*.....541

ПРЕСТАРИУМ® А: табл. п.п.о. *(Servier)*.....590

ХАРТИЛ®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*.....687

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*.....721

ЭНАП®: табл. *(KRKA)*.....736

I52. Другие поражения сердца при болезнях, классифицированных в других рубриках (I52.8 Другие поражения сердца при других болезнях, классифицированных в других рубриках)

РЕПЛАГАЛ: конц. для р-ра д/инф. *(Shire Pharmaceutical Contracts Limited)*.....618

I70-I79. Болезни артерий, артериол и капилляров

I70. Атеросклероз (I70.2 Атеросклероз артерий конечностей, I70.9 Генерализованный и неуточненный атеросклероз)

ВАЗИЛИП®: табл. п.п.о. *(KRKA)*.....189

ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)*.....228

ДЕРИНАТ®: р-р для в/м введ.....247

КРЕСТОР®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*.....401

МАГНЕРОТ®: табл. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)*.....460

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*.....551

РОЗУЛИП: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*.....622

РОКСЕРА®: табл. п.п.о. *(KRKA)*.....631

ТРЕНТАЛ®: конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. раствор./кишечн. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*.....659

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*.....659

ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)*.....682

ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 729

I73. Другие болезни периферических сосудов (I73.9 Болезнь периферических сосудов неуточненная, I73.0 Синдром Рейно, I73.1 Облитерирующий тромбангиит [болезнь Бюргера], I73.8 Другие уточненные болезни периферических сосудов)

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф.; табл. п.о. *(Takeda)* 68

АМПРИЛАН®: табл. *(KRKA)* 73

БИЛОБИЛ®: капс. *(KRKA)* 149

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* 152

ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 228

ГАЛИДОР®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 241

ДЕРИНАТ®: р-р д/местн. и наружн. прим.; р-р для в/м введ. 247

ЗИЛТ®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 269

КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)* 311

МАГНЕРОТ®: табл. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)* 460

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 551

ПЛАГРИЛ®: табл. п.п.о. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)* 563

ПРОНОРАН®: табл. с контролир. высвоб. п.о. *(Servier)* 602

РЕОСОРБИЛАКТ®: р-р д/инф. 616

СЕРМИОН®: табл. п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 641

ТРЕНТАЛ®: конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. раствор./кишечн. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . . 659

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . . 659

ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 729

I74. Эмболия и тромбоз артерий (I74.9 Эмболия и тромбоз неуточненных артерий)

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 107

БРИЛИНТА®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 170

ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. *(Takeda)* 214

ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 228

ЗИЛТ®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 269

КАРДИОМАГНИЛ®: табл. п.п.о. *(Takeda)* 297

КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)* 311

КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 355

КСАРЕЛТО®: табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 413

ПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 551

ПЛАГРИЛ®: табл. п.п.о. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)* 563

ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 682

ЭГИТРОМБ: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 729

I77. Другие поражения артерий и артериол (I77.1 Сужение артерий, I77.9 Нарушение артерий и артериол неуточненное, I77.6 Артериит неуточненный)

АМПРИЛАН®: табл. *(KRKA)* 73

БИЛОБИЛ®: капс. *(KRKA)* 149

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* 152

МАГНЕРОТ®: табл. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)* 460

I79. Поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках (I79.2 Периферическая ангиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках, I79.8 Другие поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках)

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф.; табл. п.о. *(Takeda)* 68

ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 228

ТРЕНТАЛ®: конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. раствор./кишечн. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . . 659

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . . 659

ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 682

I95-I99. Другие и неуточненные болезни системы кровообращения

I95. Гипотензия
КОРТИНЕФФ: табл. *(Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.)* 397

I99. Другие и неуточненные нарушения системы кровообращения
АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф.; табл. п.о. *(Takeda)* 68

I999*. Диагностика болезней системы кровообращения
ГАДОВИСТ®: р-р для в/в введ. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 234
УЛЬТРАВИСТ®: р-р д/ин. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 671

КЛАСС XVIII. R00-R99. Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках

R00-R09. Симптомы и признаки, относящиеся к системам кровообращения и дыхания

R00. Отклонения от нормы сердечного ритма (R00.2 Сердцебиение, R00.0 Тахикардия неуточненная)
БЕТАЛОК® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 140
МАГНЕ B_6®: р-р для приема внутрь; табл. п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 455
МАГНЕ B_6® ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 458
ЭГИЛОК®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 714
ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 721

R07. Боль в горле и в груди (R07.2 Боль в области сердца)
АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* 49
ВАЗОМАГ: р-р д/ин. *(Олайнфарм)* 195
ВАЛЕМИДИН®: капли для приема внутрь спирт. *(Фармамед ООО)* 199
ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* . . 202
КАРДИОНАТ: капс.; р-р д/ин. *(STADA CIS)* 302

КЛАСС XXI. Z00-Z99. Факторы, влияющие на состояние здоровья и обращения в учреждения здравоохранения

Z00-Z13. Обращения в учреждения здравоохранения для медицинского осмотра и обследования

Z03. Медицинское наблюдение и оценка при подозрении на заболевание или патологическое состояние (Z03.4 Наблюдение при подозрении на инфаркт миокарда)
АТОРИС®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 135

Z80-Z99. Потенциальная опасность для здоровья, связанная с личным и семейным анамнезом и определенными состояниями, влияющими на здоровье

Z95. Наличие сердечных и сосудистых имплантатов и трансплантатов (Z95.1 Наличие аортокоронарного шунтового трансплантата)
АМПРИЛАН®: табл. *(KRKA)* 73
АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 107
БРИЛИНТА®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 170
ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. *(Takeda)* 214
ЗИЛТ®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 269
КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)* 311
ПЕРИНЕВА: табл. *(KRKA)* 541

ГЛАВА 2. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Агалсидаза альфа (Agalsidasum alpha)*

Синонимы
Реплагал: конц. для р-ра д/инф. *(Shire Pharmaceutical Contracts Limited)* 618

АДАПТОЛ (ADAPTOL)

Тетраметилтетраазабициклооктандион **649**

Олайнфарм (Латвия)

табл. 500 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 2

Адаптол

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:
тетраметилтетраазабициклооктандион. . . . . 500 мг

вспомогательные вещества: метилцеллюлоза — 3,3 мг; кальция стеарат — 1,7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской и риской.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Действующее вещество Адаптола тетраметилтетраазабициклооктандион по химической структуре является близким к естественным метаболитам организма — его молекула состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры.

Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также оказывает действие на все 4 основные нейромедиаторные системы — ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адреноблокирующего действия. Устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений. Не снижает умственную и двигательную активность, поэтому Адаптол можно применять в течение рабочего дня или учебы. Не создает приподнятого настроения, ощущения эйфории. Снотворным эффектом не обладает, но усиливает действие снотворных средств и нормализует течение сна при его нарушениях. Адаптол облегчает или снимает никотиновую абстиненцию.

Кроме успокаивающего оказывает ноотропное действие. Адаптол улучшает когнитивные функции, внимание и умственную работоспособность, не стимулируя симптоматику продуктивных психопатологических расстройств — бред, патологическую эмоциональную активность.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Препарат хорошо (77–80%) всасывается из ЖКТ, до 40% принятой дозы связыва-

ется эритроцитами. Остальная часть не связывается с белками плазмы крови и находится в плазме крови в свободном виде, поэтому действующее вещество беспрепятственно распределяется по организму и свободно преодолевает клеточные мембраны. C_{max} действующего вещества в крови достигается через 0,5 ч после приема препарата и высокий уровень сохраняется в течение 3–4 ч, затем постепенно убывает. 55–70% принятой дозы выводится из организма с мочой, остальная часть — с калом в неизменном виде в течение суток.

Тетраметилтетраазабициклооктандион не метаболизируется и не накапливается в организме.

ПОКАЗАНИЯ

- неврозы и неврозоподобные состояния (раздражительность, эмоциональная неустойчивость, тревога, страх);
- улучшение переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими соматовегетативных и неврологических побочных эффектов;
- кардиалгия различного генеза (не связанная с ИБС);
- никотиновая абстиненция (в составе комплексной терапии для уменьшения влечения к курению табака).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи, по 500 мг 2–3 раза в день. Максимальная разовая доза составляет 3 г, суточная — 10 г. Длительность курса лечения — от нескольких дней до 2–3 мес.

В комплексной терапии в качестве средства, снижающего влечение к курению табака, — по 500–1000 мг 3 раза в день в течение 5–6 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко — головокружение, понижение АД, диспептические расстройства, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд), после приема высоких доз: бронхоспазм, понижение температуры тела, слабость. При понижении АД и/или температуры тела (температура тела может понизиться на 1–1,5 °С) прием препарата прекращать не надо. АД и температура тела нормализуются самостоятельно. При возникновении аллергических реакций применение препарата следует прекратить.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Адаптол можно сочетать с нейролептиками, транквилизаторами (бензодиазепинами), снотворными средствами, антидепрессантами и психостимуляторами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Токсичность препарата очень низкая. Типичная клиническая картина передозировки отсутствует. Проявления тяжелых отравлений не зарегистрированы. Могут наблюдаться следующие *симптомы:* слабость, гипотензия, головокружение.

Лечение: при подозрении на передозировку проводят симптоматическое лечение, в т.ч. промывание желудка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Привыкание, зависимость (психическая и физическая) и синдром отмены к Адаптолу не установлены.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат может вызвать понижение АД и слабость, что может отрицательно повлиять на способность управлять транспортным средством и обслуживать механизмы. Следует соблюдать осторожность.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 500 мг.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 контурных ячейковых упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АККУЗИД® (ACCUZIDE®)

Гидрохлоротиазид* + Хинаприл*..... 245

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

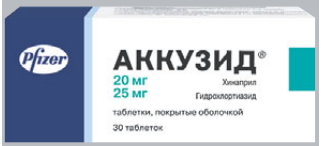


табл. п.п.о. 20 мг + 25 мг, бл. 10, пач. картон. 3

Аккузид®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

хинаприла гидрохлорид 10,832 мг соответствует 10 мг хинаприла

гидрохлоротиазид..... ... 12,5 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; магния карбонат; повидон К25; кросповидон; магния стеарат

оболочка пленочная: Opadry розовый OY-S-6937 (гипромеллоза, гипролоза, титана диоксид, макрогол 400, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный); воск травяной

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

хинаприла гидрохлорид 21,664 мг соответствует 20 мг хинаприла

гидрохлоротиазид..... ... 12,5 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; магния карбонат; повидон К25; кросповидон; магния стеарат

оболочка пленочная: Opadry розовый OY-S-6937 (гипромеллоза, гипролоза, титана диоксид, макрогол 400, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный); воск травяной

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ...1 табл

активное вещество:

хинаприла гидрохлорид 21,664 мг соответствует 20 мг хинаприла

гидрохлоротиазид..... .... 25 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; магния карбонат; повидон К25; кросповидон; магния стеарат

оболочка пленочная: Opadry розовый OY-S-6937 (гипромеллоза, гипролоза, титана диоксид, макрогол 400, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный); воск травяной

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 12,5 мг:* розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах и маркировкой «PD 222» на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг + 12,5 мг: розового цвета, треугольные, двояковыпуклые, с риской и маркировкой «PD 220» на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг + 25 мг: розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой «PD 223» на одной стороне.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Аккузид® — комбинированный препарат, в состав которого входят ингибитор АПФ хинаприл и тиазидный диуретик гидрохлоротиазид.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Хинаприл* представляет собой фермент, катали-

зирующий превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который оказывает сосудосуживающее действие и контролирует тонус сосудов, в т.ч. за счет стимуляции секреции альдостерона корой надпочечников. Хинаприл ингибирует циркулирующий и тканевой АПФ и вызывает снижение вазопрессорной активности и секреции альдостерона. Устранение отрицательного влияния ангиотензина II на секрецию ренина по механизму обратной связи приводит к увеличению активности ренина плазмы крови. При этом снижение АД сопровождается уменьшением ОПСС и сопротивления почечных сосудов, в то время как изменения ЧСС, сердечного выброса, почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и фильтрационной фракции являются незначительными или отсутствуют. Кроме того, хинаприл несколько снижает выведение калия, вызываемое гидрохлоротиазидом, который за счет своего диуретического действия также повышает активность ренина плазмы крови, секрецию альдостерона, снижает содержание калия в сыворотке крови и увеличивает его экскрецию почками.

Гидрохлоротиазид — диуретик, оказывающий прямое действие на почки, повышая выведение натрия, хлоридов, жидкости, а также калия и гидрокарбонатов и снижая выведение кальция. При длительном применении отмечается снижение ОПСС. Таким образом, применение комбинации хинаприла и гидрохлоротиазида приводит к более выраженному снижению АД, чем терапия каждым препаратом в отдельности.

Антигипертензивное действие хинаприла развивается в течение 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 2–4 ч и сохраняется течение 24 ч при длительном лечении. В некоторых случаях для достижения максимального антигипертензивного эффекта требуется не менее 2 нед терапии.

Диуретическое действие гидрохлоротиазида развивается в течение 2 ч, достигает максимума примерно через 4 ч и сохраняется около 6–12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Хинаприл и гидрохлоротиазид не влияют на показатели фармакокинетики друг друга.

Хинаприл. C_{max} хинаприла в плазме крови при приеме внутрь достигается в течение 1 ч. Хинаприл быстро метаболизируется до хинаприлата путем отщепления эфирной группы (основной метаболит — двухосновная кислота хинаприла), который является мощным ингибитором АПФ.

С учетом выведения хинаприла и его метаболитов почками степень всасывания составляет примерно 60%. Около 38% от принятой внутрь дозы хинаприла циркулирует в плазме крови в виде хинаприлата. $T_{1/2}$ хинаприла из плазмы крови составляет около 1 ч. C_{max} хинаприлата в плазме крови достигается примерно через 2 ч после приема внутрь хинаприла. Хинаприлат выводится в основном почками, $T_{1/2}$ — около 3 ч. Примерно 97% хинаприла и хинаприлата циркулируют в плазме крови в связанном с белками виде. Хинаприл и его метаболиты не проникают через ГЭБ.

У больных с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ хинаприлата увеличивается по мере снижения клиренса креатинина. Выведение хинаприлата снижается также у пожилых пациентов (старше 65 лет) и тесно коррелирует с нарушениями функции почек, однако в целом различий в эффективности и безопасности лечения пациентов пожилого и более молодого возраста не выявлено.

Гидрохлоротиазид. Всасывается — несколько медленнее (1–2,5 ч) и полнее (50–80%). Гидрохлоротиазид не метаболизируется в печени и выводится в неизмененном виде почками. $T_{1/2}$ составляет от 4 до 15 ч. Около 61% от принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 ч.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и в грудное молоко, но не проходит через ГЭБ.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активным веществам, другим вспомогательным компонентам препарата, производным сульфонамидов;
- ангионевротический отек в анамнезе в результате предшествующей терапии ингибиторами АПФ;
- идиопатический и наследственный отек Квинке;
- анурия;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- болезнь Аддисона;
- рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия и гипонатриемия;
- сахарный диабет (трудно контролируемый);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина – <30 мл/мин);

С осторожностью: пациенты, ранее принимавшие диуретики и соблюдающие диету с ограничением поваренной соли или находящиеся на гемодиализе; тяжелая хроническая сердечная недостаточность у пациентов с или без сопутствующей почечной недостаточности; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. рвота и диарея); угнетение костномозгового кроветворения; аортальный стеноз; цереброваскулярные заболевания (резкое снижение АД на фоне терапии ингибиторами АПФ может ухудшить течение данных заболеваний); состояние после трансплантации почки; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия); нарушения функции печени или прогрессирующие заболевания печени; сахарный диабет; обширные хирургические вмешательства и общая анестезия; одновременный прием других гипотензивных средств; нарушение водно-электролитного баланса, гиперкалиемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Аккузид® противопоказано во время беременности, женщинам планирующим беременность, а также женщинам репродуктивного возраста, не применяющим надежные методы контрацепции.

Женщины репродуктивного возраста, принимающие препарат Аккузид®, должны применять надежные методы контрацепции.

При диагностировании беременности препарат Аккузид® следует отменить как можно быстрее.

Назначение ингибиторов АПФ во время беременности сопровождается увеличением риска развития аномалий сердечно-сосудистой и нервной системы плода. Кроме того, на фоне применения ингибиторов АПФ во время беременности описаны случаи маловодия, преждевременных родов, рождения детей с артериальной гипотензией, нарушением функции почек, включая острую почечную недостаточность, гипоплазию костей черепа, контрактуры конечностей, черепно-лицевые аномалии, гипоплазию легких, задержку внутриутробного развития, открытый артериальный проток, а также случаи внутриутробной гибели плода и смерти новорожденных. Часто маловодие диагностируется после того, как плод был необратимо поврежден.

Новорожденных, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, следует наблюдать с целью выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При появлении олигурии следует поддерживать АД и перфузию почек.

Тиазиды проникают через плаценту и обнаруживаются в крови пуповины. Нетератогенные эффекты тиазидов включают в себя желтуху и тромбоцитопению плода и/или новорожденного, также допускается возможность проявления других нежелательных явлений, наблюдающихся у матери.

Ингибиторы АПФ, включая хинаприл, в ограниченной степени проникают в грудное молоко. Тиазиды проникают в грудное молоко. Учитывая возможность развития серьезных нежелательных явлений у новорожденного, препарат Аккузид® необходимо отменить в период лактации или прекратить кормление грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь* 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Для больных, не получающих диуретики (независимо от того, проводилась ли ранее монотерапия хинаприлом или нет), рекомендуемая начальная доза составляет 1 табл. препарата Аккузид® (10 мг +12,5 мг) 1 раз в сутки. В последующем, при необходимости, доза может быть увеличена до 2 табл. препарата Аккузид® (10 мг + 12,5 мг) 1 раз в сутки или до максимальной рекомендуемой суточной дозы препарата Аккузид® — (20 мг + 25 мг) 1 раз в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек. Начальная доза препарата Аккузид® составляет 1 табл. (10 мг +12,5 мг).

Пожилые пациенты. Коррекция дозы препарата Аккузид® у пожилых пациентов не требуется. Начальная доза препарата Аккузид® — 1 табл. (10 мг +12,5 мг).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Более чем у 1% пациентов, получавших хинаприл в сочетании с гидрохлоротиазидом, встречались следующие нежелательные явления: головная боль (6,7%), головокружение (4,8%), кашель (3,2%), непродуктивный, стойкий кашель, который проходил после прекращения терапии; повышенная утомляемость (2,9%).

В целом, нежелательные явления были слабо выраженными и преходящими, не зависели от возраста, пола, расовой принадлежности и длительности терапии.

Лабораторные показатели: увеличение (более чем в 1,25 раза по сравнению с ВГН) концентрации креатинина и азота мочевины в крови соответственно у 3 и 4% больных, получавших хинаприл и гидрохлоротиазид.

У 0,5–1% больных, получавших хинаприл в сочетании с гидрохлоротиазидом, встречались следующие нежелательные явления:

Со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны ЦНС: повышенная возбудимость, астения, парестезии, депрессия, головокружение, сонливость.

Со стороны ССС: ощущение сердцебиения, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, обморок, нарушение сердечного ритма, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, периферические отеки (в т.ч. генерализованные).

Со стороны дыхательной системы: одышка, синусит, синкопе.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта и горла, тошнота, запор или диарея, метеоризм, панкреатит, гепатит, ангионевротический интестинальный отек.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, пузырчатка, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактические реакции, повышенное потоотделение.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в суставах.

Со стороны мочеполовой системы: инфекции мочевых путей, нарушение функции почек, снижение потенции.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения.
Прочие: алопеция.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Тетрациклин и другие препараты, взаимодействующие с магнием.* При одновременном применении препарата Аккузид® и тетрациклина всасывание последнего снижается примерно на 28–37% из-за наличия в составе препарата Аккузид® магния карбоната в качестве наполнителя. Следует принимать во внимание данное взаимодействие при одновременном применении препарата Аккузид® и тетрациклина или других препаратов, способных взаимодействовать с магнием.

Литий. Обычно литий не следует применять в сочетании с диуретиками, т.к. последние снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития нежелательных эффектов. У больных, принимающих препараты лития и ингибиторы АПФ, отмечается повышение сывороточных концентраций лития и симптомы литиевой интоксикации. Эти изменения связывают с потерей натрия под влиянием ингибиторов АПФ. При применении препарата Аккузид® риск интоксикации литием может быть повышен. Одновременно применять эти препараты следует с осторожностью.

При применении с *пропранололом, дигоксином и циметидином* признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.

Антикоагулянтный эффект одной дозы *варфарина* (оценивали по ПВ) существенно не менялся при одновременном применении с хинаприлом 2 раза в сутки.

Этанол, барбитураты и наркотические анальгетики. При одновременном применении с препаратом Аккузид® возможно усиление риска ортостатической гипотензии (в состав препарата входит тиазидный диуретик — гидрохлоротиазид).

Гипогликемические средства (гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин). Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.

Другие гипотензивные средства. Тиазидный диуретик, входящий в состав препарата Аккузид®, может усилить действие других гипотензивных средств, особенно ганглиоблокаторов или бета-адреноблокаторов. За счет содержания гидрохлоротиазида гипотензивное действие препарата Аккузид® может усилиться после симпатэктомии.

ГКС, кортикотропин (АКТГ). Усиление потери электролитов, особенно калия.

Прессорные амины (например норэпинефрин). Возможно снижение терапевтического эффекта прессорных аминов (клиническая значимость незначительна).

Недеполяризующие миорелаксанты (например тубокурарина хлорид). Возможное усиление действия миорелаксантов.

НПВП. У некоторых больных НПВП могут вызывать ослабление диуретического, натрийуретического и гипотензивного эффекта петлевых, калийсберегающих и тиазидных диуретиков. В связи с этим при одновременном применении этих препаратов с препаратом Аккузид® больные должны находиться под наблюдением с целью оценки эффективности проводимой терапии.

Препараты, способные вызывать гиперкалиемию. Хинаприл — ингибитор АПФ, который снижает концентрацию альдостерона, что в свою очередь может привести к гиперкалиемии. В связи с этим, при лечении препаратом Аккузид® препараты калия и заменители соли, содержащие калий, следует применять с осторожностью, контролируя содержание калия в сыворотке крови. Учитывая, что в состав препарата Аккузид® входит диу-

ретик, добавление калийсберегающего диуретика не рекомендуется.

Ионообменные смолы. Всасывание гидрохлоротиазида уменьшается в присутствии колестирамина и колестипола. При однократном применении эти препараты связывают гидрохлоротиазид и снижают его всасывание в ЖКТ на 85 и 43% соответственно.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Сведений о передозировке препарата Аккузид® и специальных мер по ее терапии нет.

Симптомы: выраженное снижение АД, нарушение водно-электролитного баланса — гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия (при одновременном применении с сердечными гликозидами усиливается риск развития аритмии), снижение ОЦК на фоне форсированного диуреза.

Лечение: прекращение приема препарата, промывание желудка, назначение активированного угля, в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида, восстановление водно-электролитного баланса крови, симптоматическая и поддерживающая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Ангионевротический отек.* При лечении ингибиторами АПФ описаны случаи ангионевротического отека лица и шеи, в т.ч. у 0,1% больных, получавших хинаприл. При появлении гортанного свиста или ангионевротического отека лица, языка или голосовой щели препарат Аккузид® следует немедленно отменить. Пациенту необходимо назначить адекватное лечение и наблюдать его до исчезновения симптомов отека. Отек лица и губ обычно проходит без лечения. Для уменьшения симптомов могут применяться антигистаминные средства. Ангионевротический отек с вовлечением гортани может привести к летальному исходу. Если отек языка, голосовой щели или гортани угрожает развитием обструкции дыхательных путей, необходима адекватная неотложная терапия, включающая в себя п/к введение раствора эпинефрина (адреналина) 1:1000 (0,3–0,5 мл).

При лечении ингибиторами АПФ описаны также случаи ангионевротического отека кишечника. У пациентов отмечали боль в области живота (с/без тошноты и рвоты); в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и с нормальной активностью C_1-эстеразы. Диагноз устанавливали с помощью УЗИ, компьютерной томографии брюшной области или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при установлении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Для больных, которые перенесли ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, существует риск его развития при лечении препаратами этой группы.

Проведение десенсибилизирующей терапии. У больных, получающих ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых (осы, пчелы), могут развиваться стойкие анафилактоидные реакции, угрожающие жизни. Временное прекращение приема ингибитора АПФ способствует регрессии симптомов, однако они могут возникать вновь при возобновлении терапии ингибиторами АПФ.

Гемодиализ. Анафилактоидные реакции могут также развиваться при применении ингибиторов АПФ у больных, которым проводили аферез ЛПНП с применением декстран сульфата, или больных, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, таких как полиакрилнитриловые.

Необходимо применять альтернативную гипотензивную терапию или ис-

пользовать другие мембраны для гемодиализа.

Артериальная гипотензия. Препарат Аккузид® может вызывать преходящую артериальную гипотензию, однако не чаще, чем при монотерапии компонентами, входящими в состав препарата. Симптоматическая артериальная гипотензия редко встречается при лечении хинаприлом больных с неосложненной артериальной гипертензией, однако она может развиваться в результате терапии ингибиторами АПФ у больных со сниженным ОЦК, например после предшествующей терапии диуретиками, при соблюдении диеты с ограничением поваренной соли или проведении гемодиализа. В случае появления симптоматической артериальной гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение и провести ему в/в инфузию с применением 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата Аккузид®, однако в подобных случаях целесообразно снизить его дозу.

Хроническая сердечная недостаточность. У больных с хронической сердечной недостаточностью с и/или без почечной недостаточности терапия ингибитором АПФ по поводу артериальной гипертензии может привести к чрезмерному снижению АД, которое может сопровождаться олигурией, азотемией и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью и даже летальным исходом. Лечение таких больных препаратом Аккузид® следует начинать под тщательным медицинским контролем и наблюдением в течение первых 2 нед терапии и при увеличении дозы препарата.

Агранулоцитоз. В редких случаях терапия ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием агранулоцитоза и подавлением функции костного мозга у больных с неосложненной артериальной гипертензией, но чаще — у пациентов с нарушениями функции почек, особенно с заболеваниями соединительной ткани. В этих случаях следует контролировать число лейкоцитов в крови.

При появлении любых симптомов инфекции (например боль в горле, лихорадка) больным следует немедленно обратиться к врачу, т.к. они могут быть проявлением нейтропении.

Системная красная волчанка. Тиазидные диуретики могут иногда вызывать обострение течения системной красной волчанки.

Функция почек. Препарат Аккузид® не рекомендуется применять у больных с тяжелыми нарушениями функции почек (Cl креатинина менее 30 мл/мин), т.к. тиазидные диуретики способствуют прогрессированию азотемии и обладают кумулятивным эффектом при длительном применении у таких пациентов. Препаратами выбора у данной группы пациентов, получающих терапию хинаприлом, являются петлевые диуретики. По этой причине не следует применять фиксированную комбинацию гидрохлоротиазид/хинаприл у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

$T_{1/2}$ хинаприлата увеличивается при снижении клиренса креатинина. Больным с Cl креатинина менее 60 мл/мин, но более 30 мл/мин хинаприл следует назначать в более низкой начальной дозе. У таких пациентов дозу препарата Аккузид® следует увеличивать с учетом клинического состояния пациента, при регулярном контроле функции почек, хотя в клинических исследованиях не было отмечено дальнейшего ухудшения функции почек при лечении препаратом Аккузид®.

У больных артериальной гипертензией без явных признаков исходного нарушения сосудов почек при применении хинаприла, особенно в сочетании с диуретиком, отмечено повышение концентрации азота мочевины в крови и креатинина в сыворотке кро-

А

ви, которое обычно было слабо выраженным и преходящим. Подобные изменения наиболее вероятны у больных с исходными нарушениями функции почек. В таких случаях может потребоваться снижение дозы препарата Аккузид®. У всех больных артериальной гипертензией следует контролировать функцию почек.

Влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). У некоторых пациентов подавление активности РААС может привести к нарушению функции почек. У больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью функция почек зависит от активности РААС, поэтому лечение ингибиторами АПФ, включая хинаприл, может привести к олигурии и/или прогрессирующей азотемии, а в редких случаях — к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу.

Стеноз почечной артерии. В клинических исследованиях у больных артериальной гипертензией с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ в некоторых случаях наблюдалось повышение концентрации азота мочевины и креатинина в сыворотке крови. Эти изменения практически всегда обратимы и проходили после отмены ингибитора АПФ и/или диуретика. В подобных случаях в течение первых нескольких недель лечения препаратом Аккузид® необходим контроль функции почек.

Нарушение функции печени. Препарат Аккузид® следует применять с осторожностью у больных с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, т.к. небольшие нарушения водно-электролитного баланса крови могут вызывать развитие печеночной комы.

Водно-электролитный баланс крови. С целью выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса крови необходимо регулярно контролировать содержание электролитов в сыворотке крови. У больных, получающих монотерапию хинаприлом, как и другими ингибиторами АПФ, может повышаться содержание калия.

Калий сыворотки крови. Гиперкалиемия (>5,8 ммоль/л) отмечалась примерно у 2% больных, принимавших хинаприл, но в большинстве случаев это отклонение являлось единичным и проходило в ходе дальнейшей терапии. Факторами риска развития гиперкалиемии являются: нарушение функции почек, сахарный диабет и одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и/или заменителей соли, содержащих калий. Одновременный прием калийсберегающих диуретиков с препаратом Аккузид®, в состав которого входит тиазидный диуретик, не рекомендуется. Лечение тиазидными диуретиками наоборот сопровождается гипокалиемией, гипонатриемией и гипохлоремическим алкалозом. Эти нарушения иногда проявляются следующими симптомами: сухостью слизистой оболочки полости рта, жаждой, слабостью, вялостью, сонливостью, беспокойством, мышечной слабостью, мышечной болью или спазмом, снижением АД, олигурией, тахикардией, тошнотой, спутанностью сознания, судорогами и рвотой. Гипокалиемия может также усиливать токсический эффект сердечных гликозидов. Риск гипокалиемии повышен при циррозе печени, форсированном диурезе, неадекватном применении препаратов, улучшающих метаболизм миокарда, сопутствующей терапии ГКС или АКТГ. У большинства пациентов следует ожидать уравновешивание противоположных эффектов хинаприла и гидрохлоротиазида в отношении содержания калия в сыворотке крови.

В отдельных случаях эффект одного компонента препарата Аккузид® может преобладать над другим. До начала

и во время лечения препаратом Аккузид® следует периодически контролировать содержание электролитов с целью выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса.

Дефицит хлоридов, связанный с терапией тиазидным диуретиком, обычно слабо выражен и лишь в исключительных случаях требует соответствующего лечения (например при заболеваниях печени и/или почек).

Гипонатриемия. В жаркую погоду у больных с периферическими отеками может развиться гипонатриемия. Таким больным скорее показано ограничение употребления жидкости, а не увеличение употребления поваренной соли, за исключением случаев, когда гипонатриемия угрожает жизни. При гипонатриемии необходима адекватная заместительная терапия.

Гипокальциемия. Тиазидные диуретики снижают выведение кальция почками.

Паращитовидные железы. В редких случаях у больных, получавших длительную терапию тиазидными диуретиками, развивались изменения со стороны паращитовидных желез, сопровождавшиеся гиперкальциемией и гипофосфатемией. Более серьезные осложнения гиперпаратиреоза (нефролитиаз, резорбция костной ткани и пептическая язва) не описаны. Перед проведением исследования функции паращитовидных желез тиазидные диуретики необходимо отменить.

Магний. Тиазидные диуретики увеличивают выведение магния почками и могут вызывать гипомагниемию.

Глюкоза. Тиазидные диуретики могут снижать толерантность к глюкозе и повышать сывороточные концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты. Эти изменения обычно слабо выражены, однако у пациентов группы риска тиазидные диуретики могут спровоцировать обострение течения подагры или сахарного диабета.

Терапия ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием гипогликемии у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь. При лечении больных сахарным диабетом может потребоваться более тщательное наблюдение и коррекция дозы гипогликемических средств.

Кашель. При лечении ингибиторами АПФ, включая хинаприл, отмечали развитие кашля. В типичном случае он является непродуктивным, стойким и проходит после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать его возможную связь с применением ингибиторов АПФ.

Хирургическое вмешательство. У больных, которым проводится хирургическое вмешательство или общая анестезия, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью, т.к. они блокируют образование ангиотензина II, вызываемое компенсаторной секрецией ренина. Это может привести к артериальной гипотензии, которую устраняют путем увеличения ОЦК. В случае хирургического вмешательства пациент должен предупредить анестезиолога, о том, что он принимает ингибитор АПФ.

ОЦК. Больных необходимо предупреждать о том, что недостаточное потребление жидкости, повышенное потоотделение может привести к чрезмерному снижению АД за счет снижения ОЦК. Другие причины снижения ОЦК, такие как рвота или диарея, также могут привести к резкому падению АД.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, особенно в начале лечения препаратом Аккузид®.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 10 мг; 12,5 мг + 20 мг; 25 мг + 20 мг.* 10 табл. в блистере из ПА/алюминий/ПВХ фольги; 3 блистера помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АККУПРО® (ACCUPRO®)

Хинаприл*. **707**

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

табл. п.п.о. 20 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Аккупро®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.

активное вещество:
хинаприла гидрохлорид . . 5,416 мг (эквивалентно 5 мг хинаприла)
хинаприла гидрохлорид 10,832 мг (эквивалентно 10 мг хинаприла)
хинаприла гидрохлорид 21,664 мг (эквивалентно 20 мг хинаприла)
хинаприла гидрохлорид 43,328 мг (эквивалентно 40 мг хинаприла)

вспомогательные вещества (для таблеток по 5 мг): магния карбонат — 46,584 мг; желатин — 5 мг; лактозы моногидрат — 38 мг; кросповидон — 4 мг; магния стеарат — 1 мг

вспомогательные вещества (для таблеток по 10 мг): магния карбонат — 93,168 мг; желатин — 10 мг; лактозы моногидрат — 76 мг; кросповидон — 8 мг; магния стеарат — 2 мг

вспомогательные вещества (для таблеток по 20 мг): магния карбонат — 125 мг; желатин — 10 мг; лактозы моногидрат — 33,336 мг; кросповидон — 8 мг; магния стеарат — 2 мг

вспомогательные вещества (для таблеток по 40 мг): магния карбонат — 250 мг; желатин — 20 мг; лактозы моногидрат 66,672 мг; кросповидон 16 мг; магния стеарат — 4 мг

оболочка пленочная (для таблеток по 5 мг): Opadry белый OY-S-7331 (содержит гипромеллозу — 1,200 мг, гипролозу — 0,900 мг, титана диоксид — 0,600 мг, макрогол 400 — 0,300 мг); воск травяной — 0,050 мг

оболочка пленочная (для таблеток по 10 мг): Opadry белый OY-S-7331 (содержит гипромеллозу — 2,400 мг, гипролозу — 1,8 мг, титана диоксид — 1,2 мг, макрогол-400 — 0,6 мг); воск травяной — 0,1 мг

оболочка пленочная (для таблеток по 20 мг): Opadry белый OY-S-7331 (содержит гипромеллозу — 2,4 мг, гипролозу — 1,8 мг, титана диоксид — 1,2 мг, макрогол 400 — 0,6 мг), воск травяной — 0,1 мг

оболочка пленочная (для таблеток по 40 мг): Opadry коричневый Y-5-9020G (содержит гипромеллозу — 4,800 мг, гипролозу — 3,6 мг, титана диоксид — 1,368 мг, макрогол 400 — 1,2 мг, краситель

железа оксид красный — 1,032 мг), воск травяной — 0,2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг:* белые, овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с риской и цифрой «5» на обеих сторонах.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг: белые, треугольные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах и цифрой «10» на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг: белые, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах и цифрой «20» на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг: красно-коричневые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с цифрой «40» на одной стороне и «PD 535» — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. АПФ представляет собой фермент, катализирующий превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который оказывает сосудосуживающее действие и повышает тонус сосудов, в т.ч. за счет стимуляции секреции альдостерона корой надпочечников. Хинаприл конкурентно ингибирует АПФ и вызывает снижение вазопрессорной активности и секреции альдостерона. Устранение отрицательного влияния ангиотензина II на секрецию ренина по механизму обратной связи приводит к увеличению активности ренина плазмы крови. При этом снижение АД сопровождается уменьшением ОПСС и сопротивления почечных сосудов, в то время как изменения ЧСС, сердечного выброса, почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и фильтрационной фракции являются незначительными или отсутствуют.

Хинаприл повышает толерантность к физической нагрузке. При длительном применении способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией; улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Усиливает коронарный и почечный кровоток. Снижает агрегацию тромбоцитов. Начало действия после приема однократной дозы — через 1 ч, максимум — через 2–4 ч, продолжительность действия зависит от величины принятой дозы (до 24 ч). Клинически выраженный эффект развивается через несколько недель после начала терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. C_{max} хинаприла в плазме крови после приема внутрь достигается в течение 1 ч, хинаприлата — 2 ч. Прием пищи не влияет на степень всасывания, но может увеличить T_{max} (жирная пища может уменьшить всасывание). С учетом выведения хинаприла и его метаболитов почками степень всасывания составляет примерно 60%. Под действием печеночных ферментов хинаприл быстро метаболизируется до хинаприлата путем отщепления эфирной группы. Основной метаболит — двухосновная кислота хинаприла — , который является мощным ингибитором АПФ.

Около 38% от принятой внутрь дозы хинаприла циркулирует в плазме крови в виде хинаприлата. $T_{1/2}$ хинаприла из плазмы крови составляет около 1 ч, хинаприлата — 3 ч. Выводится почками — 61% (56% — в виде хинаприла и хинаприлата) и через кишечник — 37%. $T_{1/2}$ хинаприла — 1–2 ч, хинаприлата — 3 ч. Примерно 97% хинаприла и хинаприлата циркулируют в плазме крови в связанном с белками виде. Хинаприл и его метаболиты не проникают через ГЭБ.

У больных с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ хинаприлата увеличивается по мере снижения клиренса креатинина. Выведение хинаприлата снижается также у пожилых пациентов (старше 65 лет) и тесно коррелирует с нарушениями функции почек, однако в целом, различий в эффективно-

сти и безопасности лечения пациентов пожилого и более молодого возраста не выявлено.

У больных алкогольным циррозом печени концентрация хинаприлата снижается за счет нарушения деэтерификации хинаприла.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с тиазидными диуретиками и бета-адреноблокаторами);
- хроническая сердечная недостаточность (в комбинации с диуретиками и/или сердечными гликозидами).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе в результате предшествующей терапии ингибиторами АПФ, наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью: симптоматическая артериальная гипотензия у пациентов, ранее принимавших диуретики и соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; тяжелая сердечная недостаточность у пациентов с высоким риском артериальной гипотензии; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. рвота и диарея); гиперкалиемия; угнетение костномозгового кроветворения; аортальный стеноз; недостаточность мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность (резкое снижение АД на фоне терапии ингибиторами АПФ, может ухудшить течение данных заболеваний); двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почек; нарушение функции почек у пациентов, находящихся на гемодиализе (КК менее 10 мл/мин) (данных о применении Аккупро® у таких пациентов недостаточно); аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия); нарушение функции печени (особенно при одновременном применении с диуретиками); одновременное применение с калийсберегающими диуретиками; сахарный диабет; обширные хирургические вмешательства и проведение общей анестезии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Аккупро® противопоказано во время беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежные методы контрацепции.

Женщины репродуктивного возраста, принимающие препарат Аккупро®, должны применять надежные методы контрацепции.

При диагностировании беременности препарат Аккупро® следует отменить как можно раньше.

Применение ингибиторов АПФ во время беременности сопровождается увеличением риска развития аномалий со стороны ССС и ЦНС плода. Кроме того, на фоне приема ингибиторов АПФ во время беременности описаны случаи маловодия, преждевременных родов, рождения детей с артериальной гипотензией, патологией почек (включая острую почечную недостаточность), гипоплазией костей черепа, контрактурами конечностей, черепно-лицевыми уродствами, гипоплазией легких, задержкой внутриутробного развития, открытым артериальным протоком, а также случаи внутриутробной гибели плода и смерти новорожденного. Часто маловодие диагностируется после того, как плод был необратимо поврежден.

Новорожденных, которые подвергались воздействию ингибиторов АПФ внутриутробно, следует наблюдать с целью выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При появлении олигурии следует поддерживать АД и перфузию почек.

Препарат Аккупро® не следует назначать в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, не разжевывая, вне зависимости от времени приема пищи, запивая водой.

Артериальная гипертензия

Монотерапия: рекомендуемая начальная доза препарата Аккупро® у больных, не получающих диуретики, составляет 10 мг 1 раз в сутки. В зависимости от клинического эффекта дозу можно повышать (увеличивая вдвое) до поддерживающей дозы 20 или 40 мг/сут, которую обычно назначают в 1 или 2 приема. Как правило, менять дозу следует с интервалами в 4 нед. У большинства пациентов применение препарата Аккупро® 1 раз в сутки позволяет добиться стойкого терапевтического ответа. Максимальная суточная доза — 80 мг/сут.

Комбинация с диуретиками: рекомендуемая начальная доза препарата Аккупро® у больных, продолжающих прием диуретиков, составляет 5 мг 1 раз в сутки; в последующем ее повышают (как указано выше) до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект (см. раздел «Взаимодействие»).

Хроническая сердечная недостаточность.

Рекомендуемая начальная доза препарата Аккупро® составляет 5 мг 1 или 2 раза в сутки.

После приема препарата пациент должен находиться под медицинским наблюдением с целью выявления симптоматической артериальной гипотензии. В случае хорошей переносимости начальной дозы препарата Аккупро®, ее можно повышать до 10–40 мг/сут в 2 равных приема.

Применение у больных с нарушением функции почек. Рекомендации по подбору начальной дозы с учетом клинических и фармакокинетических данных у больных с нарушением функцией почек следующие: при Cl креатинина более 60 мл/мин максимальная рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг; при значении Cl креатинина в интервале от 30 до 60 мл/мин — 5 мг, при значении Cl креатинина от 10 до 30 мл/мин — 2,5 мг (1/2 табл. по 5 мг).

Если переносимость начальной дозы хорошая, то препарат Аккупро® можно применять 2 раза в сутки. Дозу препарата Аккупро® можно постепенно, не чаще одного раза в неделю, увеличивать с учетом клинического, гемодинамического эффектов, а также функции почек.

Пожилым пациентам рекомендуемая начальная доза — 10 мг 1 раз в сутки, в последующем ее титруют до достижения оптимального терапевтического эффекта.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные явления при применении препарата Аккупро® обычно являются слабовыраженными и преходящими. Чаще всего отмечаются головная боль (7,2%), головокружение (5,5%), кашель (3,9%), повышенная утомляемость (3,5%), ринит (3,2%), тошнота и/или рвота (2,8%) и миалгия (2,2%). Следует отметить, что в типичном случае кашель является непродуктивным, стойким и проходит после прекращения лечения.

Отмена препарата Аккупро® в результате проявления побочных эффектов наблюдалась в 5,3% случаев.

Ниже приведен перечень нежелательных реакций, распределенных по системам органов и частоте возникновения (классификация ВОЗ): очень часто — более 1/10, часто — от более 1/100 до менее 1/10; нечасто —

от более 1/1000 до менее 1/100; редко — от более 1/10000 до менее 1/1000; очень редко — менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, бессонница, парестезии, повышенная утомляемость; нечасто — депрессия, повышенная возбудимость, сонливость, вертиго.

Со стороны пищеварительного тракта: часто — тошнота и/или рвота, диарея, диспепсия, боли в животе; нечасто — сухость слизистой оболочки рта или горла, метеоризм, панкреатит*, ангионевротический отек кишечника, желудочно-кишечное кровотечение; редко — гепатит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — отеки (периферические или генерализованные), недомогание, вирусные инфекции.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: нечасто — гемолитическая анемия*, тромбоцитопения*.

Со стороны ССС: часто — выраженное снижение АД; нечасто — стенокардия, ощущение сердцебиения, тахикардия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, повышение АД, кардиогенный шок, постуральная гипотензия*, обморок*, симптомы вазодилатации.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — кашель, диспноэ, фарингит, боль в груди.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — алопеция*, эксфолиативный дерматит*, повышенное потоотделение, пузырчатка*, реакции фоточувствительности*, кожный зуд, сыпь.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — боль в спине; нечасто — артралгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — инфекции мочевых путей, острая почечная недостаточность.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — снижение потенции.

Со стороны органа зрения: нечасто — ослабление зрения.

Со стороны иммунной системы: нечасто — анафилактические реакции* редко — ангионевротический отек.

Прочие: редко — эозинофильный пневмонит.

Лабораторные показатели: очень редко — агранулоцитоз и нейтропения, хотя причинно-следственная связь с применением препарата Аккупро® пока не установлена, гиперкалиемия (см. «Особые указания»); повышение уровня креатинина и азота мочевины крови (более чем в 1,25 раза по сравнению с ВГН), наблюдавшиеся у 2% больных, получавших монотерапию Аккупро®. Вероятность увеличения этих показателей у больных, одновременно получающих диуретики, выше, чем на фоне применения одного препарата Аккупро®. При проведении дальнейшей терапии показатели часто возвращаются к норме.

* менее частые нежелательные явления или отмеченные во время постмаркетинговых исследований.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Тетрациклин и другие препараты, взаимодействующие с магнием.* Одновременное применение тетрациклина с хинаприлом снижает всасывание тетрациклина примерно на 28–37% за счет наличия магния карбоната в качестве вспомогательного компонента препарата. При одновременном применении следует учитывать возможность подобного взаимодействия.

Литий. У больных, одновременно получавших препараты лития и ингибиторы АПФ, наблюдали повышение концентрации лития в сыворотке крови и признаки интоксикации литием за счет усиления выведения натрия. Применять указанные препараты одновременно следует с осторожностью; при лечении показано регулярное определение концентрации лития в сыворотке крови. Одновре-

менный прием диуретиков может усилить риск интоксикации литием.
Диуретики. При одновременном применении хинаприла с диуретиками отмечается усиление антигипертензивного действия (см. раздел «Особые указания»).
Препараты, повышающие концентрацию калия в сыворотке крови. Если больному, получающему хинаприл, показаны калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), препараты калия и заменители соли, содержащие калий, то применять их следует осторожно, под контролем содержания калия в сыворотке крови.
Этанол (напитки, содержащие алкоголь). Усиливает антигипертензивное действие хинаприла.
Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин. Терапия ингибиторами АПФ иногда сопровождается развитием гипогликемии у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь. Хинаприл усиливает эффект гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина.
Другие препараты. Признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия хинаприла с пропранололом, гидрохлоротиазидом, дигоксином или циметидином не выявлено.
Применение хинаприла 2 раза в день существенно не отражалось на антикоагулянтном эффекте варфарина при его однократном применении (оценивали на основании ПВ).
Одновременное многократное применение аторвастатина в дозе 10 мг с хинаприлом в дозе 80 мг не приводило к значительным изменениям в равновесных фармакокинетических параметрах аторвастатина.
Хинаприл увеличивает риск развития лейкопении при одновременном применении с аллопуринолом, цитостатическими средствами, иммунодепрессантами, прокаинамидом.
Гипотензивные препараты, наркотические анальгетики, лекарственные средства для общей анестезии. Усиливают антигипертензивное действие хинаприла.
Эстрогены, НПВП (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2) ослабляют антигипертензивный эффект хинаприла вследствие задержки жидкости.
ЛС, вызывающие угнетение функции костного мозга. Повышают риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза.
При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат, в/в) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, головокружение, слабость, нарушения зрения.
Лечение: симптоматическое. Пациенту следует принять горизонтальное положение, целесообразно проведение внутривенной инфузии с применением 0,9 % раствора натрия хлорида (с целью увеличения ОЦК).
Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При лечении ингибиторами АПФ описаны случаи ангионевротического отека в области головы и шеи, в т.ч. и у 0,1 % больных, получавших Аккупро®. При появлении гортанного свиста или ангионевротического отека лица, языка или голосовых складок препарат Аккупро® следует немедленно отменить. Пациенту необходимо назначить адекватное лечение и наблюдать до регрессии симптомов отека. Для уменьшения симптомов могут быть применены антигистаминные средства. Ангионевротический отек с вовлечением гортани может привести к летальному исходу. Если отек языка, голосовых складок или гортани угрожает развитием обструкции дыхательных путей, необходима адекватная неотложная терапия, вклю-

чающая в себя подкожное введение раствора эпинефрина (адреналина) 1:1000 (0,3–0,5 мл).

При лечении ингибиторами АПФ описаны также случаи ангионевротического отека кишечника. У пациентов отмечали боль в животе (с/без тошноты или рвоты); в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и нормальной активностью С1-эстеразы. Диагноз устанавливали с помощью УЗИ, компьютерной томографии брюшной области или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при установлении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

У больных, у которых в анамнезе наблюдался ангионевротический отек, не связанный с ингибитором АПФ, может быть повышен риск его развития при лечении препаратами этой группы.

У больных, получающих ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых, могут развиться анафилактоидные реакции, угрожающие жизни. Путем временного прекращения применения ингибиторов АПФ этих реакций удавалось избежать, однако они возникали вновь при случайном приеме указанных препаратов.

Анафилактоидные реакции могут также развиваться при применении ингибиторов АПФ у больных, которым проводили аферез ЛПНП абсорбцией с помощью декстран сульфата, или у больных, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, таких как полиакрилонитриловые. Поэтому подобных комбинаций следует избегать, применяя либо другие гипотензивные препараты, либо альтернативные мембраны для гемодиализа.

Симптоматическая артериальная гипотензия редко встречается при лечении препаратом Аккупро® у больных с неосложненной артериальной гипертензией, однако она может развиться в результате терапии ингибиторами АПФ у больных со сниженным ОЦК, например при соблюдении диеты с ограниченным потреблением поваренной соли, проведении гемодиализа. В случае появления симптоматической артериальной гипотензии необходимо провести симптоматическую терапию (пациенту следует принять горизонтальное положение и при необходимости провести ему в/в инфузию с применением 0,9 % раствора натрия хлорида). Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата, однако в подобных случаях следует снизить его дозу или оценить целесообразность одновременной терапии с диуретиками.

Другие причины снижения ОЦК, такие как рвота или диарея, также могут привести к выраженному снижению АД. В подобных случаях пациентам следует обратиться к врачу.

У больных, получающих диуретики, применение препарата Аккупро® также может привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии. Таким больным целесообразно временно прекратить прием диуретика за 2–3 дня до начала лечения препаратом Аккупро®, кроме больных со злокачественной или трудно поддающейся лечению артериальной гипертензией. Если монотерапия препаратом Аккупро® не дает необходимого терапевтического эффекта, то лечение диуретиками следует возобновить. Если отменить диуретик невозможно, то препарат Аккупро® применяют в низкой начальной дозе.

® следует начинать с рекомендуемой дозы под тщательным контролем вра-

ча; больных необходимо наблюдать в течение первых 2 нед лечения, а также во всех случаях, когда повышается доза препарата Аккупро®.

При терапии ингибиторами АПФ у больных с неосложненной артериальной гипертензией в редких случаях развивался агранулоцитоз, который чаще встречался у больных с нарушенной функцией почек и заболеваниями соединительной ткани. При лечении препаратом Аккупро® агранулоцитоз развивался редко. При применении этого препарата (как и других ингибиторов АПФ) у больных с заболеваниями соединительной ткани и/или заболеванием почек следует контролировать число лейкоцитов в крови.

У восприимчивых пациентов подавление активности РААС может привести к нарушению функции почек. У больных тяжелой хронической сердечной недостаточностью, у которых функция почек может зависеть от активности РААС, лечение ингибиторами АПФ, включая хинаприл, может сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией, а в редких случаях — острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом.

У больных с хронической сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии при лечении ингибиторами АПФ в некоторых случаях наблюдали повышение концентрации азота мочевины в крови и сывороточного креатинина. Эти изменения практически всегда были обратимыми и исчезали после отмены ингибитора АПФ и/или диуретика. В подобных случаях в течение первых нескольких недель лечения следует контролировать функцию почек.

$T_{1/2}$ хинаприлата увеличивается при снижении клиренса креатинина. У больных с Cl креатинина менее 60 мл/мин препарат Аккупро® следует применять в более низкой начальной дозе. У таких пациентов дозу препарата следует повышать с учетом терапевтического эффекта, при регулярном контроле функции почек, хотя в клинических исследованиях не было отмечено дальнейшего ухудшения функции почек при лечении препаратом.

Аккупро® в комбинации с диуретиками следует применять с осторожностью больным с нарушением функции или прогрессирующим заболеванием печени, т.к. небольшие изменения водно-электролитного баланса могут вызывать развитие печеночной комы.

Ингибиторы АПФ, включая хинаприл, могут повышать содержание калия в сыворотке крови.

Аккупро® может уменьшить гипокалиемию, вызываемую тиазидными диуретиками при одновременном применении. Применение препарата Аккупро® в комбинированной терапии с калийсберегающими диуретиками не изучалось. Учитывая риск дальнейшего увеличения содержания калия в сыворотке крови, комбинированную терапию с калийсберегающими диуретиками следует проводить с осторожностью, под контролем содержания калия в сыворотке крови.

Больным сахарным диабетом может потребоваться более тщательное наблюдение и коррекции дозы гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина, особенно во время первого месяца терапии ингибиторами АПФ, включая хинаприл.

При лечении ингибиторами АПФ, включая хинаприл, отмечали развитие кашля. В типичном случае он является непродуктивным, стойким и проходит после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать его возможную связь с ингибиторами АПФ.

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

При появлении любых симптомов инфекции (например острого тонзиллита, лихорадки) больному следует немедленно обратиться к врачу, т.к. они могут быть проявлением нейтропении.
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. При применении препарата Аккупро® следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, особенно в начале лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.* 10 табл. в блистере из алюминий-ПА/алюминий/ПВХ фольги, 3 блистера в картонной пачке.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. 10 табл. в блистере из алюминий-ПА/алюминий/ПВХ фольги, 3 блистера в картонной пачке.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг. 10 табл. в блистере из алюминий-ПА/алюминий/ПВХ фольги, 3 блистера в картонной пачке.
Таблетки. покрытые пленочной оболочкой, 40 мг. 6 табл. в блистере из алюминий-ПА/алюминий/ПВХ фольги, 5 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN®)

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.
ядро
активное вещество:
депротеинизированный гемодериват крови телят . . . . . 200 мг
вспомогательные вещества: магния стеарат; повидон К90; тальк; целлюлоза
оболочка: акации камедь; воск горный гликолевый; гипромеллозы фталат; диэтилфталат; краситель хинолиновый желтый алюминий лак; макрогол 6000; повидон К30; сахароза; тальк; титана диоксид

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Зеленовато-желтые, блестящие, круглые, покрытые оболочкой таблетки.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антигипоксант. Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 Да).
Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактата), обладает, таким образом, антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин после перорального приема и достигает максимума в среднем через 3 ч (2–6 ч).

табл. п.о. 200 мг, фл. темн. стекл. 50, пач. картон. 1
Актовегин®

Актовегин® увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК.

Влияние Актовегина® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).

У пациентов с сахарным диабетом и ДПН Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях).

Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. С помощью фармакокинетических методов невозможно изучать фармакокинетические показатели препарата Актовегин®, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме.

До настоящего времени не обнаружено снижение фармакологического эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например печеночная или почечная недостаточность, изменение метаболизма, связанное с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

ПОКАЗАНИЯ

- комплексная терапия метаболических и сосудистых нарушений головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, ЧМТ);
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (ангиопатия, трофические язвы);
- диабетическая полинейропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам.

С осторожностью: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация, беременность, период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Допускается.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 1–2 табл. 3 раза в день, не разжевывая, перед едой, запивая небольшим количеством жидкости. Продолжительность лечения — 4–6 нед.

При ДПН — 200 мг/сут в/в на протяжении 3 нед с последующим переходом на таблетированную форму — 2–3 табл. 3 раза в день в течение не менее 4–5 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (например крапивница, отеки, лекарственная лихорадка). В таких случаях лечение препаратом Актовегин® необходимо прекратить. При необходимости проводят стандартную терапию аллергических реакций (антигистаминные средства и/или кортикостероиды).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В настоящее время неизвестно.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг.* По 50 табл. во флаконах темного стекла (тип III по Европейской фармакопее) с винтовой горловиной и завинчивающейся крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия. 1 фл. помещают в картонную пачку.

В случае расфасовки и/или упаковки препарата на ЗАО «ФармФирма «Сотекс» — по 10, 30, или 50 табл. во флаконах коричневого стекла гидролитического класса ISO 720-HGA 3 с винтовой горловиной, укупоренных колпачками алюминиевыми по ТУ 9299-158-00008064-98 с контролем первого вскрытия, с уплотнительными прокладками. 1 фл. помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN®)

Takeda

р-р д/инф. 4 мг/мл, в р-ре натрия хлорида 0,9%, фл. 250 мл, пач. картон. 1
Актовегин®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для инфузий 4 или 8 мг/мл, в растворе натрия хлорида 0,9% . . . . . 250 мл

активное вещество:
депротеинизированный гемодериват крови телят . . . . . 25 мл / 50 мл
(эквивалентно 1 или 2 г сухой массы соответственно)
вспомогательные вещества: натрия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инфузий 4 мг/мл, в растворе декстрозы . . . . . 250 мл

активное вещество:
депротеинизированный гемодериват крови телят . . . . . 25 мл
(эквивалентно 1 г сухой массы)
вспомогательные вещества: декстроза; натрия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инъекций . . . . . 1 мл

активные вещества:
депротеинизированный гемодериват крови телят . . . . . 40 мг
натрия хлорид . . . . . 26,8 мг
вспомогательные вещества: вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Раствор для инфузий: прозрачный, от бесцветного до слабо-желтого цвета.
Раствор для инъекций: прозрачный, желтоватый, практически свободный от частиц.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Антигипоксант. Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 Да).
Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактата), обладает, таким образом, антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин после парентерального введения и достигает максимума в среднем через 3 ч (2–6 ч).
Актовегин® увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК.
Влияние Актовегина® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).
У пациентов с сахарным диабетом и ДПН Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается

психическое самочувствие пациентов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. С помощью фармакокинетических методов невозможно изучать фармакокинетические показатели препарата Актовегин®, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. До настоящего времени не обнаружено снижение фармакологического эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например печеночная или почечная недостаточность, изменение метаболизма, связанное с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

ПОКАЗАНИЯ

- метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, ЧМТ);
- заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения (пролежни), нарушение процессов заживления ран);
- профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии;
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (ангиопатия, трофические язвы);
- диабетическая полинейропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам.
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- отек легких;
- олигурия;
- анурия;
- задержка жидкости в организме.

С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Использование препарата у беременных не вызывало негативного воздействия на мать или плод. Однако при применении у беременных женщин необходимо учитывать потенциальный риск для плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/а, в/в* (в т.ч. в виде инфузии), *в/м, трансуретрально.*

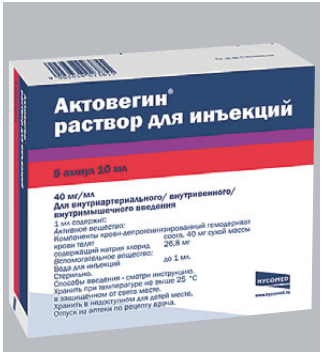
В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций рекомендуется проводить тест на наличие гиперчувствительности к препарату до начала инфузии.

Ишемический инсульт. 250–500 мл раствора для инфузий (1000–2000 мг препарата) в сутки в/в на протяжении 2 нед или 20–50 мл раствора для инъекций (800–2000 мг препарата) в 200–300 мл 0,9% натрия хлорида или 5% раствора декстрозы в/в капельно в течение 1 нед, далее — по 10–20 мл (400–800 мг препарата) в/в капельно в течение 2 нед. Затем — переход на таблетированную форму.

Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга. 250–500 мл раствора для инфузий (1000–2000 мг препарата) в сутки или 5–25 мл раствора для инъекций (200–1000 мг препарата) в сутки в/в в течение 2 нед

р-р д/инф. 8 мг/мл, в р-ре натрия хлорида 0,9%, фл. 250 мл, пач. картон. 1

Актовегин®



р-р д/ин. 40 мг/мл, амп. 10 мл, уп. контурн. яч. 5 пач. картон. 1
Актовегин®

с последующим переходом на таблетированную форму.

Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия. 250 мл (1000 мг) раствора для инфузий в/а или в/в ежедневно или несколько раз в неделю с последующим переходом на таблетированную форму. 20–30 мл раствора для инъекций (800–1200 мг препарата) в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы в/а или в/в ежедневно, в течение 4 нед.

Диабетическая полинейропатия. 250–500 мл раствора для инфузий или 50 мл раствора для инъекций (2000 мг препарата) в сутки в/в на протяжении 3 нед с последующим переходом на таблетированную форму.

Заживление ран. 250 мл раствора для инфузий (1000 мг препарата) в/в ежедневно или несколько раз в неделю, в зависимости от скорости заживления. 10 мл раствора для инъекций (400 мг препарата) в/в или 5 мл в/м ежедневно или 3–4 раза в неделю, в зависимости от скорости заживления. Возможно совместное применение с лекарственными формами Актовегина® для наружного применения.

Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек. 250 мл раствора для инфузий (1000 мг препарата) в/в за день до начала и ежедневно во время лучевой терапии, а также в течение 2 нед после ее окончания с последующим переходом на таблетированную форму. Скорость введения — около 2 мл/мин. 5 мл раствора для инъекций (200 мг) в/в ежедневно в перерывах радиационного воздействия.

Радиационный цистит. Трансуретрально, 10 мл раствора для инъекций (400 мг препарата) в сочетании с терапией антибиотиками. Скорость введения — около 2 мл/мин.

Длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания.

Инструкция по использованию ампул с точкой разлома

1. Расположить кончик ампулы точкой разлома вверх.
2. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз.
3. Отломить кончик ампулы по точке разлома движением от себя.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия), вплоть до анафилактического шока.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В настоящее время неизвестно.

Однако во избежание возможной фармацевтической несовместимости не рекомендуется добавлять другие ЛС к инфузионному раствору Актовегин®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При многократных введениях следует контролировать водно-электролитный баланс плазмы крови.

Инфузионный раствор и раствор для инъекций имеют слегка желтоватый оттенок. Интенсивность окраски может варьироваться от одной партии к другой в зависимости от особенностей использованных исходных мате-

р-р д/инф. 4 мг/мл в р-ре декстрозы, фл. 250 мл, пач. картон. 1
Актовегин®

риалов, однако это не сказывается отрицательно на активности препарата или его переносимости.

Не следует использовать непрозрачный раствор или раствор, содержащий посторонние частицы. После вскрытия флакона (ампулы), раствор нельзя хранить.

В случае в/м способа применения препарат вводят медленно, не более 5 мл. Из-за возможности возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить пробную инъекцию (2 мл в/м).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инфузий в растворе натрия хлорида 0,9%, 4 мг/мл, 8 мг/мл или в растворе декстрозы, 4 мг/мл.* По 250 мл во флаконе для инфузий из бесцветного стекла (тип II по Европейской фармакопее), укупоренном пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку, сверху закрытом крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия. 1 фл. помещают в картонную пачку. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Раствор для инъекций, 40 мг/мл. По 2, 5, 10 мл препарата в бесцветных стеклянных ампулах (тип I по Европейской фармакопее) с точкой разлома. По 5 амп. в пластиковой контурной ячейковой упаковке. По 1 или 5 контурных ячейковых упаковок в картонной пачке. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Амлодипин (Amlodipinum)*

Синонимы

Норваск®: табл. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 536

Амлодипин + Периндоприл* (Amlodipinum + Perindoprilum)*

Синонимы

Престанс: табл. *(Servier)*. 575

АМПРИЛАН® (AMPRILAN)

Рамиприл*. **605**

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . . 1 табл.
активное вещество:
рамиприл . . . . . 1,25 мг
2,5 мг
5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: таблетки 1,25; 2,5; 5 или 10 мг: натрия гидрокарбонат — 1,25/2,5/5/10 мг; лактозы моногидрат — 79,5/155/94/193,2 мг; натрия кроскармеллоза — 2/4/2,6/5,2 мг; крахмал прежелатинизированный — 15/30/19,5/39 мг; натрия стеарилфумарат — 1/2/1,3/2,6 мг

таблетки 2,5 мг: смесь красителей «РВ 22886 желтый» (лактозы моногидрат, краситель железа оксид желтый (Е172) — 4 мг
таблетки 5 мг: смесь красителей «РВ 24899 розовый» (лактозы моногидрат, краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид желтый (Е172) — 2,6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 1,25 и 10 мг:* овальные, плоские, белого или почти белого цвета, с фаской.
Таблетки 2,5 мг: овальные, плоские, светло-желтого цвета, с фаской.
Таблетки 5 мг: овальные, плоские, розового цвета, с фаской и видимыми вкраплениями.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Рамиприл — ингибитор АПФ длительного действия.

ФАРМАКОДИНАМИКА. АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II. АПФ идентичен кининазе, ферменту, катализирующему распад брадикинина. Блокада АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, повышению активности ренина в плазме крови, усилению эффекта брадикинина и повышению секреции альдостерона, что может являться причиной повышения содержания уровня калия в сыворотке крови. Антигипертензивный и гемодинамический эффекты рамиприла у пациентов с артериальной гипертензией являются результатом расширения сосудов и снижения ОПСС, что в свою очередь постепенно снижает АД. Сердечный ритм обычно не изменяется. При длительной терапии уменьшается гипертрофия левого желудочка без отрицательного влияния на функцию сердца. Антигипертензивный эффект после приема одной дозы препарата внутрь проявляется через 1–2 ч после приема рамиприла внутрь, достигает максимума через 3–6 ч и сохраняется в течение 24 ч.

табл. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Амприлан®

Рамиприл эффективен при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). У пациентов с признаками ХСН после перенесенного инфаркта миокарда рамиприл снижает риск внезапной смерти, прогрессирование сердечной недостаточности и уменьшает число госпитализаций по поводу обострения течения ХСН. Как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него, препарат значительно снижает имеющуюся микроальбуминурию и риск развития нефропатии. Эти эффекты отмечаются у пациентов, как с повышенным, так и с нормальным АД.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь 50–60% рамиприла быстро всасывается из ЖКТ, прием пищи не замедляет всасывание. C_{max} в сыворотке крови достигается через 1 ч.

Метаболизируется в печени, с образованием активного метаболита — рамиприлата, активность которого в 6 раз выше, чем рамиприла и неактивного дикетопиперазина, который затем глюкуронизируется. C_{max} рамиприлата в сыворотке крови достигается через 2–4 ч после приема внутрь, C_{ss} — к 4-му дню применения препарата.

Около 73% рамиприла и 56% рамиприлата связываются с белками плазмы крови.

Рамиприл и рамиприлат выводится из организма преимущественно почками (около 60%), главным образом в виде метаболитов, менее 2% от принятой дозы выводится в виде неизмененного рамиприла.

Рамиприл выводится в несколько этапов. $T_{1/2}$ после применения терапевтической дозы составляет 13–17 ч для рамиприлата, 5,1 ч — для рамиприла.

Исследования, проведенные у здоровых добровольцев в возрасте от 65 до 76 лет, показали, что фармакокинетика рамиприла у них не отличалась от фармакокинетики у молодых здоровых добровольцев.

При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению клиренса креатинина. У пациентов с печеночной недостаточностью метаболизм рамиприла в рамиприлат может быть замедлен, а концентрация рамиприла в сыворотке крови повышена.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии), в т.ч. развившаяся на 2–9-е сут после инфаркта миокарда;
- диабетическая нефропатия и нефропатия на фоне хронических диффузных заболеваний почек (доклинические и клинические стадии), в т.ч. хронический гломерулонефрит с выраженной протеинурией;
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включая пациентов с подтвержденной ИБС (инфарктом миокарда в анамнезе или без него), пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, коронарное шунтирование, с инсультом в анамнезе и пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к рамиприлу и любому другому компоненту препарата или другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или ангионевротический отек вследствие приема ингибиторов АПФ);
- гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий;
- стеноз артерии единственной почки;
- состояние после трансплантации почки;
- гемодиализ;
- почечная недостаточность (Cl креатинина <20 мл/мин);
- гемодинамически значимый аортальный и/или митральный стеноз (риск чрезмерного снижения АД с последующим нарушением функции почек);
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- выраженная артериальная гипотензия (АД менее 90 мм рт. ст.) или нестабильная гемодинамика;
- первичный гиперальдостеронизм;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВС, иммуномодуляторами и/или цитостатиками.

С осторожностью: тяжелые поражения коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД), злокачественная артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, аортальн-

ный и/или митральный стеноз, тяжелые желудочковые нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), декомпенсированное легочное сердце, почечная и/или печеночная недостаточность, гиперкалиемия, гипонатриемия (в т.ч. на фоне диуретиков и диеты с ограничением потребления поваренной соли), состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК, в т.ч. диарея, рвота, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, угнетение костномозгового кроветворения, пожилой возраст, гемодиализ с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран — риск развития анафилактоидных реакций, перед процедурой афереза ЛПНП, одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например ядом перепончатокрылых).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Амприлан® противопоказан к применению во время беременности, т.к. он может оказывать неблагоприятное воздействие на плод (нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, гипоплазия легких и др). Поэтому перед началом применения препарата Амприлан® у женщин детородного возраста следует исключить беременность. При диагностировании беременности прием препарата Амприлан® следует прекратить как можно быстрее. При необходимости применения препарата Амприлан® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, целиком, не разжевывая, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости,.

Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата пациентом.

Лечение препаратом Амприлан® длительное, его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом.

Артериальная гипертензия: рекомендуемая начальная доза препарата Амприлан® 2,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от реакции пациента доза может удваиваться с 1–2-недельным интервалом. Обычно поддерживающая доза составляет 2,5–5 мг/сути, максимальная суточная доза — 10 мг. Пациентам, принимающим диуретики, необходимо отменить или уменьшить их дозу как минимум за 3 дня до начала приема препарата Амприлан®.

Хроническая сердечная недостаточность: рекомендуемая начальная доза препарата Амприлан® составляет 1,25 мг 1 раз в сутки. В зависимости от терапевтического эффекта, доза может удваиваться с интервалом в 1–2 нед.

Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

У пациентов, получающих большие дозы диуретиков, перед началом терапии препаратом Амприлан®, дозу диуретиков необходимо снизить.

Сердечная недостаточность, развившаяся в течение нескольких дней (со 2-х по 9-е сутки) после острого инфаркта миокарда: рекомендованная начальная доза составляет 5 мг/сут, разделенная на 2 разовые дозы по 2,5 мг (1 табл.), одна из которых принимается утром, а вторая вечером. Если пациент не переносит начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), она должна быть уменьшена до 1,25 мг 2 раза в сутки. Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть снова увеличена в два раза (2,5 мг) с интервалом 1–3 дня. Позднее суточная доза, которая сначала делилась на две, может даваться однократно. Максимальная суточная доза — 10 мг. Если пациент плохо переносит увеличение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки, то лечение препаратом должно быть прекращено.

Диабетическая нефропатия и нефропатия на фоне хронических диффуз-

ных заболеваний почек: рекомендуемая начальная доза препарата Амприлан® составляет 1,25 мг 1 раз в сутки. В зависимости от переносимости пациентом рамиприла, доза препарата в дальнейшем может увеличиться: рекомендуется удвоить дозу через каждые 2 нед до поддерживающей дозы 5 мг 1 раз в сутки.

Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности: рекомендуемая начальная доза препарата Амприлан® составляет 2,5 мг 1 раз в сутки, которая впоследствии постепенно увеличивается в зависимости от переносимости препарата: рекомендуется удвоить дозу через 1 нед терапии, а затем еще через 2–3 нед — до достижения целевой поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки. Применение препарата Амприлан® у отдельных групп пациентов.

Нарушения функции почек

У пациентов с Cl креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Для пациентов с Cl креатинина менее 30 мл/мин начальная суточная доза 1,25 мг, а максимальная суточная доза — 5 мг.

Нарушения функции печени

Начальная доза — 1,25 мг 1 раз в сутки. Максимальная доза — 2,5 мг 1 раз в сутки.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами пожилого возраста (старше 65 лет), принимающими диуретики. Доза препарата Амприлан® должна подбираться в зависимости от уровня АД.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто — >1/10; часто — от >1/100 до <1/10; нечасто — от >1/1000 до <1/100; редко — от >1/10000 до <1/1000; очень редко — от <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны ССС: часто — выраженное снижение АД (в начале терапии, при увеличении дозы или присоединении к терапии диуретика), ортостатическая гипотензия, синкопальные состояния; редко — периферические отеки, ощущение сердцебиения, стенокардия, аритмия; очень редко — ишемия миокарда, инфаркт миокарда, усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, синдром Рейно, васкулит, тахикардия, приливы крови к коже лица.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, слабость; редко — повышенная утомляемость, нервозность, депрессия, тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания, тревожность, головокружение, двигательное беспокойство, расстройство сна; очень редко — парестезии, нарушение восприятия запахов (паросмия), транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт, ишемия головного мозга, нарушение концентрации внимания.

Со стороны мочеполовой системы: редко — преходящая импотенция, снижение либидо, нарушение функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина; очень редко — гинекомастия.

Со стороны дыхательной системы: часто — сухой непродуктивный кашель, усиливающийся по ночам и в положении лежа, чаще возникающий у женщин и некурящих пациентов, синусит, бронхит, одышка; редко — заложенность носа, фарингит, бронхоспазм, включая усугубление течения бронхиальной астмы.

Со стороны кожных покровов: часто — макулопапулезная кожная сыпь; редко — кожный зуд, повышенная потливость (на фоне снижения АД); очень редко — макулопапулезная экзантема и эритема, пузырчатка, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпи-

дермальный некролиз, ухудшение течения псориаза, псориазоформные, пемфигоидные и лихеноидные поражения кожи и слизистых оболочек, алопеция; очень редко — крапивница, онихолизис, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Со стороны пищеварительной системы: часто — воспаление слизистой оболочки ЖКТ, нарушение пищеварения, дискомфорт в области живота, диспепсия, тошнота, диарея, рвота; редко — повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации билирубина, холестатическая желтуха, острая печеночная недостаточность, холестатический гепатит, гепатоцеллюлярные поражения, сухость слизистой оболочки полости рта, боли в животе, гастрит, запор, панкреатит, в т.ч. и с летальным исходом (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), интестинальный ангионевротический отек, снижение аппетита, анорексия; очень редко — глоссит; афтозный стоматит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — миалгия, мышечные судороги; редко — артралгия.

Со стороны органов чувств: редко — зрительные расстройства, включая нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит, нарушение слуха, нарушения обоняния и вкуса (например металлический привкус, частичная или временная потеря вкусовых ощущений).

Аллергические реакции: очень редко — ангионевротический синдром с вовлечением слизистой оболочки губ, глаз, языка, гортани и глотки, анафилактические или анафилактоидные реакции (яды насекомых), повышение концентрации антинуклеарных тел.

Лабораторные показатели: редко — гиперкалиемия, умеренная (иногда выраженная) гипогемоглобинемия или нейтропения, эритропения и тромбоцитопения, повышение активности ферментов поджелудочной железы; очень редко — гипонатриемия, протеинурия (хотя обычно ингибиторы АПФ уменьшают предшествующую протеинурию) или увеличение диуреза (в сочетании с ухудшением работы сердца), агранулоцитоз, панцитопения, депрессия костного мозга, гемолитическая анемия.

Прочие: редко — гипертермия; очень редко — лихорадка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Вазопрессорные симпатомиметики (эпинефрин, норэпинефрин)* могут снижать гипотензивный эффект рамиприла. При одновременном применении этих препаратов следует тщательно контролировать уровень АД. Ингибиторы АПФ усиливают угнетающее действие этанола на ЦНС.

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови. Одновременное применение с тиазидными диуретиками может способствовать увеличению концентрации лития и риска его токсического действия на фоне приема ингибитора АПФ.

НПВС: сочетание ингибиторов АПФ с НПВС (неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 из группы НПВС, например ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие): снижается гипотензивный эффект ингибиторов АПФ; повышается риск нарушения функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности; повышается содержание калия в сыворотке крови у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): усиливают гипотензивный эффект и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

ГКС, тетракозактид: уменьшение гипотензивного эффекта (задержка жидкости).

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон) и препараты калия: совместное применение рамиприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин: применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина у пациентов с сахарным диабетом; при их совместном применении возможно повышение толерантности к глюкозе, что может потребовать коррекции доз гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина.

Аллопуринол, цитостатические ЛС, иммунодепрессанты, ГКС (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение этих препаратов с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития лейкопении.

Средства для общей анестезии: ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект некоторых средств для общей анестезии.

Препараты золота: при назначении ингибиторов АПФ, в т.ч. рамиприла, пациентам, получающим препарат золота (ауротиомалат натрия) в/в, были отмечены нитратоподобные реакции (тошнота, рвота, выраженное снижение АД, гиперемия кожи лица).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного баланса, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: в легких случаях передозировки — промывание желудка, прием адсорбентов и натрия пикосульфата (желательно в течение 30 мин после приема внутрь). При выраженном снижении АД — в/в введение катехоламинов, альфа$_1$-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин), ангиотензина II (ангиотензинамид), пациент должен быть уложен на спину на поверхность с низким изголовьем, при необходимости ОЦК может быть восполнен путем инфузии 0,9% раствора натрия хлорида; при брадикардии возможна постановка временного искусственного водителя ритма. Необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Эффективность гемодиализа не установлена.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. В начале лечения необходимо оценить функцию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, а также у пациентов после трансплантации почки.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Печеночная недостаточность*

В редких случаях на фоне применения ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха, при прогрессировании которой развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных трансаминаз на фоне приема ингибиторов АПФ применение препарата Амприлан® следует прекратить.

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией после приема первой дозы препарата симптоматическая артериальная гипотензия развивается редко. Риск развития артериальной гипотензии повышен у следующих пациентов:

- с тяжелой ХСН: лечение начинают с минимально возможной дозы препарата Амприлан® (1,25 мг);
- принимающих диуретики: по возможности необходимо заранее отменить диуретик или снизить его дозу; лечение начинают с минимальной дозы препарата Амприлан® (1,25 мг);
- с риском развития гиповолемии вследствие недостаточного употребления жидкости, диареи, рвоты или при повышенной потливости в условиях недостаточной компенсации потери соли и жидкости. Обычно рекомендуется до начала лечения скорректировать ОЦК, но если указанные состояния становятся клинически значимыми, лечение препаратом Амприлан® может быть начато и/или продолжено минимальной дозой (1,25 мг) и под медицинским наблюдением.

Аортальный стеноз/митральный стеноз/ГОКМП

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка и при аортальном и/или митральном стенозе.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможны случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко и проходит самостоятельно после отмены ингибиторов АПФ.

Рамиприл необходимо с большой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями соединительной ткани и одновременно получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, особенно при существующих нарушениях функции почек. У таких пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. В случае применения рамиприла рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, повышение температуры) необходимо немедленно обратиться к врачу.

Гиперкалиемия

Может развиться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и рамиприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например гепарина). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Совместное применение препарата Амприлан® и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ, в т.ч. рамиприла, за 12 ч до хирургического вмешательства, предупредив врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Кашель
На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель, который исчезает после отмены препаратов этой группы. При появлении сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приемом ингибитора АПФ.
Анафилактоидные реакции при проведении процедур десенсибилизации
Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, развития анафилактоидных реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала проведения процедуры десенсибилизации.
Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП
В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП с использованием высокопроточных мембран.
Гемодиализ
У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В период лечения необходимо соблюдать осторожность во время занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможны головокружение, сонливость, спутанность сознания и другие побочные эффекты.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.* По 7 или 10 табл. в блистере. 2, 4, 8, 12 или 14 блистеров (по 7 табл.) упаковано в картонную пачку; 3, 6 или 9 блистеров (по 10 табл.) упаковано в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АНГИОКС® (ANGIOX)

Бивалирудин* *149*

Райфарм ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения . . . . 1 фл.
активное вещество:
бивалирудина трифторацетат (в пересчете на бивалирудин) . . . . 250 мг
вспомогательные вещества: маннитол — 125 мг; натрия гидроксид — q.s. до pH 5,0–5,5

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Лиофилизат*: пористая масса от белого до почти белого цвета. *Восстановленный раствор:* прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или светло-желтого цвета раствор.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Бивалирудин является одноцепочечным полипеп-

лиоф. д/р-ра для в/в введ. 250 мг, фл. 250 мг, пач. картон. 10
Ангиокс®

тидом с молекулярной массой 2180,19, состоящим из 20 аминокислот и имеющим в своей основе структуру гирудина. Являясь прямым ингибитором тромбина, бивалирудин ингибирует все катализируемые и индуцируемые тромбином реакции, включая образование фибрина, активацию факторов свертывания V, VIII и XIII, активацию протеина С и агрегацию тромбоцитов. Бивалирудин обладает высокой селективностью к тромбину с константой ингибирования (Ki), равной 2,3 нМ, и не требует присутствия ко-факторов.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Ангиокс® содержит бивалирудин — избирательный, обратимый и прямой ингибитор тромбина, который связывается с каталитическим участком тромбина, а также с анионсвязывающим участком как свободного, так и связанного с фибрином тромбина.

Тромбин играет центральную роль в процессе тромбообразования, расщепляя фибриноген с образованием мономеров фибрина и активируя фактор свертывания XIII с образованием активного фактора свертывания XIIIa, который способствует образованию ковалентных поперечных связей между молекулами фибрина, что приводит к образованию устойчивого тромба.

Тромбин также активирует факторы свертывания V и VIII, способствуя дальнейшему образованию тромбина, и активирует тромбоциты, стимулируя их агрегацию и высвобождение гранул. Бивалирудин ингибирует каждый из этих эффектов тромбина.

Связывание бивалирудина с тромбином, а следовательно, подавление активности последнего, является обратимым, поскольку тромбин медленно расщепляет бивалирудин, Арг3-Про4 — связь, что приводит к восстановлению функции активного участка тромбина. Поэтому первоначально бивалирудин действует как полный неконкурентный ингибитор тромбина, но с течением времени становится конкурентным ингибитором, способным первоначально ингибировать взаимодействие молекул тромбина с другими субстратами сгустка и при необходимости ингибировать процесс коагуляции.

Бивалирудин увеличивает активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) и протромбиновое время (ПВ) нормальной человеческой плазмы *in vitro* в зависимости от концентрации. Бивалирудин не вызывает агрегацию тромбоцитов в сыворотке, полученной от пациента с синдромом гепарин-индуцированной тромбоцитопении/тромбоза в анамнезе.

У здоровых добровольцев и пациентов бивалирудин проявляет антикоагулянтную активность, зависящую от дозы и концентрации, что подтверждается увеличением активированного времени свертывания (АВС), АЧТВ, ПВ/МНО (международное нормализованное отношение) и тромбинового времени (ТВ). В/в введение бивалирудина вызывает значимое антикоагулянтное действие уже через несколько минут.

Бивалирудин оказывает противотромботическое действие во время проведения чрескожного транслюминального коронарного вмешательства (ЧТКВ) и стентирования.

Фармакодинамические эффекты бивалирудина могут быть оценены измерением противосвертывающей активности, включая АВС. Величина АВС положительно коррелирует с дозой и концентрацией бивалирудина в плазме. АВС остается без изменений при лечении в сочетании с ингибитором гликопротеина GPIIb/IIIa.

Имеющиеся данные свидетельствуют о безопасности и возможности использования бивалирудина у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией и синдромом гепарин-индуцированной тромбоцитопенией с тромботическим синдромом, однако информация ограничена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетические параметры носят линейный характер.

Всасывание. Биодоступность бивалирудина при в/в введении полная и немедленная.

Средняя C_{ss} бивалирудина после постоянной в/в инфузии со скоростью 2,5 мг/кг/ч составляет 12,4 мкг/мл.

Распределение. Бивалирудин быстро распределяется между плазмой и внеклеточной жидкостью. V_{ss} составляет 0,1 л/кг. Бивалирудин не связывается с белками плазмы крови (за исключением тромбина) или с эритроцитами.

Биотрансформация. Предполагается, что бивалирудин, как пептид, подвергается катаболизму до аминокислот, входящих в его состав, с последующей утилизацией аминокислот в организме. Бивалирудин метаболизируется под действием протеаз, включая тромбин. Основной метаболит, образующийся в результате расщепления связи — Арг3-Про4 N-концевой последовательности под действием тромбина, не является активным из-за потери сродства к каталитическому активному участку тромбина. Около 20% бивалирудина выводится в неизмененном виде с мочой.

Выведение. Зависимость концентрации от времени при в/в введении хорошо описывается двухкамерной моделью. Выведение является процессом первого порядка с терминальным $T_{1/2}$ – (25±12) мин у пациентов с нормальной почечной функцией. Соответствующий клиренс составляет (3,4±0,5) мл/мин/кг. $T_{1/2}$ составляет 35–40 мин.

Печеночная недостаточность. Фармакокинетика бивалирудина у пациентов с нарушенной функцией печени не изучалась, но предполагается, что она не изменяется, поскольку бивалирудин не метаболизируется при участии печеночных ферментов, например изоферментов цитохрома Р450.

Почечная недостаточность. Системный клиренс бивалирудина снижается в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Клиренс бивалирудина у пациентов с нормальной почечной функцией и у пациентов с незначительно нарушенной почечной функцией одинаков. Клиренс снижается приблизительно на 20% у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, и на 80% у пациентов, находящихся на диализе (табл. 1).

Таблица 1

Фармакокинетические параметры бивалирудина у пациентов с нормальной и с нарушенной почечной функцией

Почечная функция (СКФ)	Cl, мл/мин/кг	$T_{1/2}$, мин
Нормальная почечная функция (≥90 мл/мин)	3,4	25
Незначительно выраженная почечная недостаточность (60–89 мл/мин)	3,4	22
Умеренная почечная недостаточность (30–59 мл/мин)	2,7	34

Почечная функция (СКФ)	Cl, мл/мин/кг	$T_{1/2}$, мин
Тяжелая почечная недостаточность (10–29 мл/мин)	2,8	57
Пациенты, находящиеся на диализе (без диализа)	1	3,5 ч

У пациентов с почечной недостаточностью при терапии препаратом Ангиокс® необходимо контролировать параметры коагуляции, например АВС.

Пожилые пациенты. Фармакокинетика бивалирудина у пожилых пациентов была оценена как часть исследования фармакокинетики в зависимости от почечной функции. Для этой возрастной группы пациентов необходимо проводить коррекцию дозы в зависимости от почечной функции.

Масса тела. Доза бивалирудина подбирается в зависимости от массы тела в мг/кг.

Зависимость фармакокинетики бивалирудина от пола и расы не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ. *В качестве антикоагулянта:*

- у взрослых больных при проведении чрескожного транслюминального коронарного вмешательства (ЧТКВ), в т.ч. при выполнении первичного ЧТКВ у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST на ЭКГ;
- у взрослых больных нестабильной стенокардией или ОИМ без повышения сегмента ST, которым показано срочное или раннее ЧТКВ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бивалирудину или другим компонентам препарата, а также к гирудину (к пиявкам);
- активное кровотечение или повышенный риск кровотечения из-за врожденных или приобретенных нарушений гемостаза;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- подострый бактериальный эндокардит;
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), в т.ч. у пациентов, находящихся на диализе;
- детский возраст до 18 лет (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью: препарат Ангиокс® следует применять с осторожностью при проведении бета-брахитерапии, учитывая случаи тромбообразования при проведении гамма-брахитерапии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не проводилось контролируемых исследований препарата при беременности. Потенциальный риск для человека не определен.

Не установлено, проникает ли бивалирудин в грудное молоко.

Препарат Ангиокс® не следует применять во время беременности и в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает возможный риск для плода и младенца.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в.* При проведении ЧТКВ препарат Ангиокс® вводят в/в струйно в дозе 0,75 мг/кг с последующим немедленным продолжением инфузии со скоростью 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры.

При необходимости введение препарата в этой же дозе может продолжаться еще в течение 4 ч после окончания ЧТКВ, а затем, в последующие 4–12 ч — в дозе 0,25 мг/кг/ч. После проведения ЧТКВ больные должны находиться под постоянным наблюдением для своевременного выявления симптомов ишемии миокарда.

Для больных нестабильной стенокардией или ОИМ без повышения ST-сегмента начальная доза препарата Ангиокс®, которая вводится в/в струйно, составляет 0,1 мг/кг с последующей немедленной инфузией препарата в дозе 0,25 мг/кг/ч в течение не более 72 ч. Если больному планируется проведение ЧТКВ, перед про-

цедурой дополнительно струйно вводится бивалирудин в дозе 0,5 мг/кг с последующей инфузией препарата в дозе 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры. После окончания ЧТКВ введение препарата может продолжаться в течение последующих 4–12 ч в дозе 0,25 мг/кг/ч.

У больных, которым предстоит аорто-коронарное шунтирование (АКШ) на работающем сердце, инфузию препарата проводят до начала хирургической процедуры. Непосредственно перед АКШ бивалирудин вводят в/в струйнов дозе 0,5 мг/кг с последующей инфузией препарата в дозе 1,75 мг/кг/ч до окончания АКШ. Если АКШ планируют проводить в условиях искусственного кровообращения, в/в введение бивалирудина следует прекратить за 1 ч до операции, после чего рекомендуется начать лечение нефракционированным гепарином (НГ).

Для оценки активности бивалирудина могут быть использованы показатели АВС. Величина АВС через 5 мин после струйного введения бивалирудина должна составлять(365±100) с. Если этот показатель через 5 мин после введения препарата не превышает 225 с необходимо повторно струйно ввести бивалирудин в дозе 0,3 мг/кг. При значениях АВС более 225 с, дальнейшего контроля этого показателя не требуется при поддержании дозы препарата в пределах 1,75 мг/кг/ч. Для того чтобы уменьшить риск получения низких значений АВС, приготовленный концентрат и разведенный раствор препарата необходимо тщательно перемешивать перед введением и начальную дозу вводить быстро. Артериальный катетер может быть удален через 2 ч после прекращения инфузии бивалирудина без последующего контроля АВС.

Особенности применения у отдельных групп пациентов

Дети и подростки. Безопасность и эффективность бивалирудина у пациентов в возрасте младше 18 лет не изучались.

Пожилые пациенты. У пожилых пациентов необходимо проявлять осторожность из-за возможного, связанного с возрастом, снижения почечной функции.

Применение у пациентов с нарушениями функций почек. При тяжелой почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин), в т.ч. у пациентов, находящихся на диализе, препарат Ангиокс® противопоказан. При нарушении почечной функции дозу/скорость инфузии необходимо скорректировать. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 30–59 мл/мин), которым предстоит ЧТКВ и не зависимо от того, получали они бивалирудин по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) или нет, скорость инфузии должна быть снижена до 1,4 мг/кг/ч. Первоначальная доза 0,75 мг/кг, которую вводят струйно, не изменяется. У больных с ОКС и нарушением почечной функции легкой и средне-тяжелой степени рекомендуемую дозу препарата Ангиокс® (0,1 мг/кг струйно/0,25 мг/кг/ч в виде инфузии) изменять не следует.У пациентов с нарушенной почечной функцией во время проведения ЧТКВ рекомендуется проводить контроль времени свертывания, например АВС. Значение АВС необходимо проверять через 5 мин после струйного введения первоначальной дозы. Если величина АВС составляет менее 225 с, то необходимо повторно струйно ввести препарат в дозе 0,3 мг/кг и еще раз проверить АВС через 5 мин после введения повторной дозы.

Применение у пациентов с нарушениями функций печени. Коррекция дозы не требуется. Фармакокинетические исследования свидетельствуют о том, что метаболизм бивалирудина в печени ограничен, поэтому безопасность и эффективность бивалирудина у пациентов с печеночной недостаточностью специально не изучались.

*Одновременное назначение с другими антикоагулянтами.*У больных ОИМ с повышением сегмента ST, которым планируется ЧТКВ, стандартная терапия на догоспитальном этапе должна включать клопидогрел и в ряде случаев — НГ. Больным можно вводить препарат Ангиокс® через 30 мин после окончания в/в инфузии НГ или через 8 ч после п/к инъекции низкомолекулярного гепарина (НМГ). Препарат Ангиокс® можно назначать одновременно с ингибитором гликопротеина GPIIb/IIIa.

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инфузии. Во флакон с препаратом Ангиокс® добавляют 5 мл воды для инъекций и осторожно покачивают флакон до полного растворения и получения прозрачного раствора. С помощью стерильного шприца с иглой из флакона отбирают 5 мл полученного раствора, который далее разводят раствором декстрозы (глюкозы) 5% или раствором натрия хлорида 0,9% до общего объема 50 мл для получения конечной концентрации бивалирудина 5 мг/мл. Приготовленный восстановленный раствор и разведенный раствор должны быть прозрачными или слегка опалесцировать, от бесцветного до светлого желтого цвета. Если раствор имеет другой цвет или в нем определяются видимые включения, его использование не допускается. Восстановленный раствор хранить при температуре от 2 до 8 °С не более 24 ч. Разведенный раствор хранить при температуре 25 °С не более 24 ч.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Ниже представлены сводные данные о побочных реакциях, отмеченных в ходе клинических исследований у пациентов, получавших бивалирудин, в соответствии с частотой встречаемости: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100) и редко (≥1/10000, <1/1000).

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — тромбоцитопения, анемия, повышение МНО.

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и шок).

Со стороны нервной системы: нечасто — внутричерепное кровоизлияние; редко — головная боль.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко — кровотечение из уха.

Со стороны сердца: нечасто — тромбоз коронарных артерий, перикардиальное кровотечение, стенокардия, желудочковая тахикардия, брадикардия.

Со стороны сосудов: очень часто — незначительные кровотечения различной локализации; часто — значительные кровотечения различной локализации (включая случаи с летальным исходом), тромбоз (включая случаи с летальным исходом), незначительные кровотечения; нечасто — гематома, снижение АД, сосудистые аномалии; редко — сосудистая псевдоаневризма.

Со стороны ЖКТ: нечасто — забрюшинное кровотечение, рвота кровью, желудочно-кишечное кровотечение, мелена, кровоточивость десен, тошнота; редко — эзофагеальное кровотечение, внутрибрюшинное кровотечение, забрюшинная гематома.

Со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки: нечасто — легочное кровотечение, глоточное кровотечение, кровохарканье, носовое кровотечение, одышка.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — кровоподтек; редко — крапивница, сыпь.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — гематурия.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — боль в груди, боль в спине, боль в паховой области.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — кровотечение в месте пункции сосуда, гема-

тома в месте пункции сосуда (диаметр <5 см); нечасто — гематома в месте пункции с диаметром >5 см, ушиб, боль в месте инъекции; редко — реакции в месте введения.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: часто — тромбоз коронарного стента (включая случаи с летальным исходом); нечасто — реперфузионное повреждение (замедленный реперфузионный кровоток или его отсутствие).

Кровотечения. Данные о кровотечениях оценивались отдельно от других нежелательных явлений (табл. 2).

Таблица 2

Частота кровотечений в зависимости от их локализации (бивалирудин в сравнении с гепарином + ингибитор гликопротеина IIb/IIIa)

Локализация кровотечения	Бивалирудин (n=2994), %	Гепарин + ингибитор гликопротеина IIb/IIIa (n=3008), %	Величина p
Место установки сосудистого катетера	0,8	2,5	0,001
Другое место пункции сосуда	0,2	0,2	1
Забрюшинное	0,2	0,5	0,062
Желудочно-кишечное	0,1	0,6	0,003
Ухо, нос или глотка	0,1	0,3	0,085
Мочеполовое	<0,1	0,2	0,125
Внутричерепное	<0,1	0,1	1
Сердечно-легочное	0,1	0,3	0,035
Другая	0,4	0,5	0,556

В таблице 3 представлена частота значительных кровотечений в основных клинических исследованиях бивалирудина

В целом, незначительные кровотечения наблюдались очень часто (≥1/10), а значительные — часто (≥1/100 и <1/10).

Как незначительные, так и значительные кровотечения достоверно реже наблюдались в группе, получавшей бивалирудин относительно группы сравнения, получавшей гепарин и ингибитор гликопротеина IIb/IIIa. Значительное кровотечение возникало чаще всего в месте введения катетера (см. табл. 3). Другими, более редкими локализациями геморрагических осложнений (частота ≥1/1000 и <1/100), являлись альтернативные места пункции, забрюшинное пространство, ЖКТ, ухо, нос и глотка.

Дополнительная информация

Нежелательные явления наблюдались чаще у женщин и пациентов старше 65 лет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармацевтическое*

Проводились исследования лекарственного взаимодействия с ингибиторами агрегации тромбоцитов, включавшие ацетилсалициловую кислоту, тиклопидин, клопидогрел, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан. Полученные результаты указывают на отсутствие фармакодинамического взаимодействия с этими ЛС.

С учетом механизма действия этих препаратов, можно предполагать, что применение бивалирудина совместно с антикоагулянтами (гепарином, варфарином), тромболитиками или антиагрегантами сопровождается повышением риска кровотечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* было зарегистрировано превышение рекомендованных доз препарата Ангиокс®, более чем в 10 раз. Также отмечено превышение и первоначальной дозы, вводимой струйно (более 7,5 мг/кг). У некоторых больных на фоне

Таблица 3

Частота значительных кровотечений в ходе клинических исследований бивалирудина

Статистика	Вид терапии						
	Бивалирудин			Бивалирудин + ингибитор гликопротеина IIb/IIIa	НГ/эноксапарин* + ингибитор гликопротеина IIb/IIIa		
Номер исследования	1	2	3	2	1	2	3
Количество пациентов	2994	4612	1800	4604	3008	4603	1802
Значительные кровотечения согласно критериям протокола и популяции исследования, %	2.4	3	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Кровотечения в результате тромболизиса при ишемии миокарда (не связанные с АКШ), %	0.4	0,9	1,8	1,.8	0,8	1,9	3,2

*Эноксапарин использовался в качестве препарата сравнения только в одном из исследований.

передозировки препарата отмечались кровотечения.

Лечение: в случаях передозировки, лечение бивалирудином необходимо немедленно прекратить, а больного надлежит наблюдать для своевременного выявления симптомов кровотечения. Антидот для бивалирудина не известен, но бивалирудин подвергается гемодиализу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Ангиокс® рекомендуется назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем.

Препарат Ангиокс® должен вводить только врач, имеющий опыт работы в отделении интенсивной терапии или интервенционной кардиологии.

Не вводить в/м. Препарат Ангиокс® следует вводить с использованием системы для в/ввведения. Не допускается использование системы для в/в введения бивалирудина для введения следующих лекарственных препаратов, поскольку они вызывают помутнение раствора, образование микрочастиц или интенсивное выпадение осадка: алтеплаза, амиодарона гидрохлорид, амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, диазепам, прохлорперазина эдизилат, ретеплаза, стрептокиназа и ванкомицина гидрохлорид.

В таблице 4 указаны препараты, у которых несовместимость с бивалирудином зависит от их концентрации в растворе.

Таблица 4

Препараты, совместимость которых с бивалирудином зависит от их концентрации

Название препарата	Совместимая концентрация мг/мл	Несовместимая концентрация мг/мл
Добутамина гидрохлорид	4	12,5
Фамотидин	2	10
Галоперидола лактат	0,2	5
Лабетолола гидрохлорид	2	5
Лоразепам	0,5	2
Прометазина гидрохлорид	2	25

Эффективность и безопасность исключительно струйного введения дозы препарата Ангиокс® не изучалась и поэтому не рекомендуется даже для кратковременных процедур ЧТКВ.

Кровотечение: во время лечения пациенты должны находиться под тща-

тельным медицинским наблюдением для своевременного выявления симптомов и признаков кровотечения. Хотя большинство кровотечений, связанных с бивалирудином, возникает у пациентов, которым проводится ЧТКВ, в месте пункции артерии, кровотечения во время терапии могут быть любой локализации. Необъяснимое снижение гематокрита, гемоглобина или АД могут быть признаками скрытого кровотечения. При появлении симптомов кровотечения введение бивалирудина необходимо прекратить. Известного антидота в отношении бивалирудина не существует, но его эффект быстро исчезает ($T_{1/2}$ составляет 35–40 мин).

Одновременное применение с антиагрегантами или пероральными антикоагулянтами. Комбинированное использование бивалирудина с антиагрегантами может сопровождаться повышением риска геморрагических осложнений. Поэтому необходимо регулярно контролировать клинические и биологические параметры гемостаза при сочетанном применении бивалирудина с ингибиторами агрегации тромбоцитов или антикоагулянтами.

У больных, принимающих варфарин, которым вводили бивалирудин, контроль МНО после прекращения введения бивалирудина должен осуществляться до того момента, пока этот показатель не вернется к исходному значению.

Повышенная чувствительность. В клинических исследованиях редко наблюдались реакции повышенной чувствительности аллергического типа. Тем не менее, должны предприниматься соответствующие меры предосторожности. Пациенты должны быть информированы о ранних признаках реакций повышенной чувствительности, которые включают крапивницу, генерализованную сыпь, чувство тяжести в груди, затрудненное дыхание, снижение АД и анафилаксию. В случае развития шока необходимо проводить стандартную противошоковую терапию. Развитие анафилаксии, включая анафилактический шок с фатальным исходом, регистрировалось в единичных случаях (≤1/10000). Немедленное появление антител к бивалирудину отмечается редко и не связано с развитием клинической картины аллергических или анафилактических реакций. Необходимо проявлять осторожность в отношении пациентов, которые ранее получали лечение лепирудином и у которых развились антитела к лепирудину.

Острый тромбоз стента. Острый тромбоз стента (<24 ч), диагностированный у больных ОИМ с повышением сегмента ST, которым проводили первичное ЧТКВ, потребовал выполнения целевой сосудистой реваскуляризации. После проведения первичного ЧТКВ больные должны оставаться в палате интенсивной терапии, по крайней мере, в течение 24 ч для своевременного выявления симптомов ишемии миокарда и немедленного оказания соответствующей помощи.

Оставшийся неиспользованный препарат должен быть немедленно утилизирован. Не допускается повторное использование шприца или игл. Любой неиспользованный или расходный материал должен быть утилизирован согласно местным требованиям.

Влияние на способность управления автомобилем и работы с механизмами. Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 250 мг.* По 250 мг активного компонента во флаконе нейтрального стекла тип I (Евр. Ф.) вместимостью 10 мл, укупоренном резиновой пробкой, уплотненной алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой

типа *«Flip-off»*. По 10 фл. помещены в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АПРОВЕЛЬ® (APROVEL®)

Ирбесартан* **290**

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

табл. 150, 300 мг, бл. 14, кор. 1
Апровель®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
активное вещество:
ирбесартан . . . . . 150 мг
300 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный прежелатинизированный; натрия кроскармеллоза; полоксамер 188; кремния диоксид коллоидный водный; МКЦ; магния стеарат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 150 мг:* двояковыпуклые, овальные таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой изображения сердца на одной стороне и числа «2772» — на другой.

Таблетки 300 мг: двояковыпуклые, овальные таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой изображения сердца на одной стороне и числа «2773» — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ирбесартан является активным при приеме внутрь селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1). Он блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, реализующиеся через рецептор типа AT_1, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II. Специфическое антагонистическое действие в отношении рецепторов ангиотензина II (AT_1) приводит к увеличению концентрации ренина и ангиотензина II в плазме крови и к снижению концентрации альдостерола в плазме крови. При применении рекомендованных доз препарата концентрация ионов калия в сыворотке крови существенно не меняется. Ирбесартан не подавляет кининазу II. Для проявления своего эффекта ирбесартан не требует метаболической активации.

Ирбесартан дозозависимо (при применении до 300 мг/сут) снижает АД при минимальном изменении частоты сердечных сокращений. Однако при дальнейшем увеличении дозы ирбесартана прирост гипотензивного эффекта является незначительным. Максимальное снижение АД достигается через 3–6 ч после приема препарата внутрь, и гипотензивный эффект сохраняется по крайней мере на протяжении 24 ч. Через 24 ч после приема рекомендованных доз снижение АД составляет 60–70% по сравнению с максимальным ответом дАД и сАД. При приеме один раз в сутки в дозе 150–300 мг степень снижения АД в конце междозового интервала (т.е. через 24 ч после приема препарата) в положении больного «лежа» или «сидя» в среднем на 8–13/5–8 мм

рт. ст. (сАД/дАД) больше, по сравнению с плацебо.

Степень снижения АД в дозе 150 мг/сут одинаковая как при однократном приеме, так и при разделении этой дозы на 2 приема.

Гипотензивное действие препарата Апровель развивается в течение 1–2 нед, а максимальный терапевтический эффект достигается к 4–6 нед после начала лечения. Антигипертензивный эффект сохраняется в условиях длительного лечения. После прекращения лечения АД постепенно возвращается к исходной величине, синдрома отмены не наблюдалось.

Эффективность Апровеля не зависит от возраста и пола. Пациенты негроидной расы слабее реагируют на монотерапию Апровелем (как и всеми другими ЛС, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему).

Ирбесартан не оказывает влияния на содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, или на выделение мочевой кислоты с мочой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь ирбесартан хорошо всасывается, абсолютная биодоступность составляет приблизительно 60–80%. Одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность ирбесартана.

Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 96%. Связывание с клеточными компонентами крови незначительно. Объем распределения составляет 53–93 л.

После приема внутрь или внутривенного введения ^{14}С-ирбесартана, 80–85% радиоактивности в циркулирующей плазме приходится на неизмененный ирбесартан. Ирбесартан метаболизируется печенью путем окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Основным метаболитом, находящимся в кровотоке, является ирбесартан глюкуронид (приблизительно 6%). Ирбесартан окисляется главным образом, с помощью цитохрома Р450 CYP2C9, изоэнзим CYP3A4 оказывает незначительный эффект.

В терапевтическом интервале доз ирбесартан обладает линейной и дозопропорциональной фармакокинетикой в интервале доз от 10 до 600 мг (доза, в 2 раза превышает рекомендованную дозу препарата); при дозах свыше 600 мг кинетика ирбесартана становится нелинейной (уменьшается абсорбция). C_{max} в плазме крови достигаются через 1,5–2 ч после приема внутрь. Общий клиренс из организма и почечный клиренс составляют 157–176 и 3–3,5 мл/мин соответственно. $T_{1/2}$ ирбесартана для конечной фазы составляет 11–15 ч. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в пределах 3 дней после начала применения препарата при приеме 1 раз в день. При повторных приемах по схеме 1 раз в день отмечается ограниченное накопление ирбесартана в плазме крови (менее 20%). Несколько более высокие концентрации ирбесартана в плазме отмечают и у пациентов женского пола. Однако различий и периоде полувыведения и кумуляции ирбесартана не было. Не было необходимости в корректировке дозы у женщин. Значения AUC и C_{max} ирбесартана были несколько выше у пожилых больных (старше 65 лет), чем у молодых пациентов (18–40 лет), конечные периоды полувыведения достоверно не различались. Не было необходимости в изменения дозы для пожилых пациентов.

Ирбесартан и его метаболиты выводятся из организма как с желчью, так и с мочой. После приема внутрь или внутривенного введения ^{14}С-ирбесартана, 20% радиоактивности обнаруживается в моче, остальная часть — в кале. Менее 2% введенной дозы выделяется с мочой в виде неизмененного ирбесартана.

Нарушение функции почек. У больных с нарушением функций почек или больных, которым проводится гемодиализ, фармакокинетические

параметры ирбесартана существенным образом не изменяются. Ирбесартан не удаляется из организма при гемодиализе.

Нарушение функции печени. Фармакокинетические параметры ирбесартана существенно не изменяются у больных с циррозом печени легкой или умеренной степени тяжести.

Для пациентов с тяжелой формой недостаточности функции печени исследования не проводились.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия;
- нефропатия при артериальной гипертензии и сахарном диабете типа 2 (в составе комбинированной гипотензивной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или нарушения всасывания глюкозы и галактозы.

С осторожностью при таких состояниях, как:

- стеноз аортального или митрального клапана;
- обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия;
- дегидратация;
- гипонатриемия;
- диарея;
- рвота;
- соблюдение малосолевой диеты;
- лечение диуретиками;
- двусторонний стеноз почечных артерий;
- односторонний стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV стадии (по классификации NYHA);
- ИБС и/или атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга;
- гиперкалиемия;
- почечная недостаточность;
- гемодиализ;
- недавняя трансплантация почки (отсутствие опыта клинического применения);
- тяжелая почечная недостаточность (отсутствие опыта клинического применения).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Беременность. Препарат противопоказан в течение всех периодов беременности как и любой другой препарат, который воздействует непосредственно на систему ренин-ангиотензин-альдостерон.

Переход на соответствующую альтернативную терапию должен быть произведен до начала планирования беременности.

При наступлении беременности в ходе лечения Апровелем, его следует отменить как можно быстрее.

Период лактации. Прием Апровеля противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, экскретируется ли ирбесартан в материнское молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, таблетку проглатывают целиком, запивая водой. Обычно начальная и поддерживающая доза составляет 150 мг 1 раз в сутки. Апровель в дозе 150 мг 1 раз в сутки обычно лучше обеспечивает 24-часовой контроль АД, чем в дозе 75 мг. Однако может быть предложена начальная терапия в дозе 75 мг, особенно у пациентов, находящихся на гемодиализе, или у пожилых пациентов (старше 75 лет). У пациентов, у которых терапевтический эффект при приеме Апровеля в дозе 150 мг 1 раз в сутки недостаточен, доза Апровеля может быть повышена до 300 мг, или возможно назначение другого антигипертензивного средства. В частности было показано, что на-

значение диуретика, такого как гидрохлоротиазид усиливало действие Апровеля (см. «Взаимодействие»).

У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 лечение должно начинаться с дозы 150 мг/сут, которая должна постепенно увеличиваться до 300 мг — дозы, являющейся предпочтительной поддерживающей дозой для лечения нефропатии.

Доказательства благоприятного воздействия Апровеля на почки у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 получены в исследованиях, в которых он использовался в сочетании с другими гипотензивными препаратами, необходимыми для достижения целевого уровня АД

Нарушение функции почек. У больных с нарушенной функцией почек корректировки дозы не требуется. Более низкая начальная доза (75 мг) может быть предложена для пациентов, находящихся на гемодиализе.

Нарушение водно-электролитного баланса. ОЦК и/или дефицит натрия должен быть скорректирован до начала применения Апровеля.

Нарушение функции печени. Не требуется корректировки дозы у больных с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени тяжести. Нет клинических данных для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Пожилые больные. Хотя необходимо соблюдать осторожность в начале терапии и назначать лечение в дозе 75 мг для пациентов старше 75 лет, обычно для пожилых больных корректировки дозы не требуется.

Использование в педиатрии. Безопасность и эффективность применения препарата Апровель у больных детского возраста не установлена.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (>1/100, <1/10); иногда (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000) (включая отдельные сообщения).

Частота побочных эффектов не зависела от дозы (в рекомендованном интервале доз), пола, возраста, расы больного или от продолжительности терапии в плацебо-контролируемых исследованиях.

А. Артериальная гипертензия

В плацебо-контролируемых испытаниях у больных с артериальной гипертензией, в которых 1965 больных получали ирбесартан, были отмечены следующие побочные реакции. Частота побочных эффектов при приеме ирбесартана была такой же, как и при приеме плацебо.

Нарушения со стороны ЦНС: часто — головокружение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда — тахикардия.

Сосудистые нарушения: иногда — гиперемия кожных покровов.

Респираторные нарушения: иногда — кашель.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота/рвота; иногда — диарея, диспепсия/изжога.

Со стороны репродуктивной системы: иногда — половая дисфункция.

Общие: часто — утомление; иногда — боль в грудной клетке.

Лабораторные показатели: часто — достоверное увеличение креатининфосфокиназы плазмы крови отмечалось (1,7%) у больных, получавших ирбесартан. Ни одно из этих увеличений не сопровождалось клиническими проявлениями со стороны опорно-двигательного аппарата.

Б. Артериальная гипертензия и сахарный диабет типа 2 с почечной недостаточностью

Кроме побочных реакций, упомянутых в связи с артериальной гипертензией, у больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом типа 2,

микроальбуминурией без нарушения функции почек ортостатическое головокружение и ортостатическая гипотензия отмечались у 0,5% больных (по сравнению с частотой возникновения этих побочных реакций при приеме плацебо).

У больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью и выраженной протеинурией, нижеперечисленные побочные реакции были отмечены более чем у 2% больных в сравнении с частотой их возникновения при приеме плацебо.

Со стороны нервной системы: часто — ортостатическое головокружение.

Сосудистые нарушения: часто — ортостатическая гипотензия.

Нарушения скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей: часто — скелетно-мышечная боль.

Лабораторные исследования: гиперкалиемия чаще встречалась у больных сахарным диабетом, получавших ирбесартан, чем плацебо. У больных сахарным диабетом с повышенным АД с микроальбуминурией с нормальной почечной функцией гиперкалиемия (>5,5% ммоль/л) встречалась у 29,4% больных, принимающих ирбесартан по 300 мг и у 22% больных в группе плацебо. У больных сахарным диабетом с повышенным АД, хронической почечной недостаточностью и выраженной протеинурией, гиперкалиемия (>5,5% ммоль/л) встречалась у 46,3% больных в группе ирбесартана и у 26,3% больных в группе плацебо.

Снижение уровня гемоглобина, которое не было клинически значимым, отмечалось у 1,7% больных с повышенным АД и с диабетической нефропатией, получавших ирбесартан.

В. Кроме того, с момента появления ирбесартана на рынке, были также выявлены следующие побочные реакции:

Нарушения со стороны иммунной системы: редко — как и у всех антагонистов рецепторов ангиотензина II, отмечались редкие случаи таких аллергических реакций, как сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Нарушения метаболизма и питания: очень редко — гиперкалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко — головная боль.

Нарушения слуха и вестибулярного аппарата: очень редко — звон в ушах.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень редко — дисгевзия.

Нарушения функции печени: очень редко — нарушения функции печени, гепатит.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — миалгия, артралгия (иногда в сочетании с повышением уровня креатинкиназы), судороги.

Нарушения функции почек и мочевыводящей системы: очень редко — нарушение почечной функции, в т.ч. отдельные случаи почечной недостаточности у больных повышенного риска.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Диуретики и другие антигипертензивные средства.* Когда Ирбесартан назначают совместно с диуретиками тиазидного типа, гипотензивное действие его усиливается. Ирбесартан без каких-либо проблем использовали в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, такими как бета-адреноблокаторы, БКК длительного действия и тиазидные диуретики. Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к обезвоживанию организма и повышает риск возникновения артериальной гипотензии в начале лечения препаратом Апровель.

Гипотензивные эффекты ирбесартана и тиазидных диуретиков носят аддитивный характер. У больных, у которых не удается контролировать АД при монотерапии ирбесартаном, назначение небольших доз гидрохлоротиазида (12, 5 мг) приводит к дополнительному снижению (по сравнению с эффектом плацебо) АД на 7–10/3–6 мм рт.ст. (сАД/дАД в кон-

це междозового периода). При приеме ирбесартана с небольшими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг/сут) гипотензивное действие этой комбинации у пациентов негроидной расы приближается к таковому у пациентов европейской расы.

Калиевые добавки и калийсберегающие диуретики, гепарин: на основании опыта, полученного при использовании других лекарственных средств, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, одновременное использование калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок или солезаменителей, содержащий калий, или других препаратов (гепарин) может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Литий: обратимое повышение концентраций лития в сыворотке крови или токсичности было отмечено при одновременном использовании лития с ингибиторами ферментов, конвертирующих ангиотензин. В отношении ирбесартана аналогичные эффекты были до настоящего времени крайне редки, но на протяжении одновременного применения препаратов рекомендуется тщательный контроль уровней лития в сыворотке крови.

НПВС: при одновременном введении антагонистов ангиотензина II и НПВС (например, селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты >3 г/сут и неселективных НПВС может произойти ослабление гипотонического эффекта.

Как и в случае с ингибиторами АПФ, совместное применение антагонистов ангиотензина II и НПВС может увеличивать риск нарушения почечной функции, включая вероятность острой почечной недостаточности, и приводить к увеличению уровня калия в сыворотке, особенно у больных с уже нарушенной функцией почек. При введении этой комбинации следует соблюдать меры предосторожности, особенно у пожилых пациентов. Больным необходимо провести соответствующую гидратацию и в течение всей комбинированной терапии и периодически после ее окончания осуществлять мониторинг почечной функции.

Гидрохлоротиазид. Фармакокинетика ирбесартана не меняется при совместном применении с гидрохлоротиазидом.

Ирбесартан метаболизируется главным образом при участии CYP2C9 и в меньшей степени глюкуронизацией. Не наблюдалось значительных фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при комбинированном введении ирбесартана с варфарином, препаратом, подвергающимся метаболизму с помощью CYP2C9.

Действие таких стимуляторов CYP2C9, как рифампицин на фармакокинетику ирбесартана оценены не были.

Ирбесартан не изменяет фармакокинетику дигоксина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Опыт применения препарата у взрослых людей в дозах до 900 мг/сут на протяжении 8 нед не выявил какой-либо токсичности.

Симптомы: наиболее вероятные проявления — снижение АД и тахикардия; брадикардия также может быть проявлением передозировки.

Лечение: отсутствует какая-либо специфическая информация в отношении лечения передозировки препарата Апровель. За больным следует установить тщательное наблюдение, лечение должно носить симптоматический и поддерживающий характер; индукция рвоты и/или промывание желудка; назначение активированного угля. Ирбесартан не удаляется из организма при гемодиализе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Нарушение водно-солевого баланса.* У обезвоженных больных и/или больных с дефицитом ионов натрия (в результате интенсивного лечения диуретиками, диареи или рвоты, ограничения по-

ступления соли с пищей), а также у больных, находящихся на гемодиализе, может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Указанные патологические состояния необходимо скорректировать перед началом применения препарата Апровель.

Реноваскулярная гипертензия. Больные с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, принимающие другие препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, относятся к группе повышенного риска в отношении развития тяжелой артериальной гипотензии или почечной недостаточности. Хотя такие случаи для препарата Апровель не описаны, подобный эффект можно ожидать и при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Почечная недостаточность и пересадка почек. При применении Апровеля у пациентов с почечной недостаточностью рекомендован периодический контроль уровня калия и креатинина сыворотки крови. Нет клинических данных относительно применения Апровеля у пациентов, перенесших пересадку почек.

Больные артериальной гипертензией с сахарным диабетом типа 2 и заболеваниями почек. Влияние ирбесартана на почечные и сердечно-сосудистые проявления в различных подгруппах при анализе, проведенном в ходе исследования препарата с участием больных с выраженной нефропатией были неодинаковы. В особенности, оно было менее значимым у женщин и у лиц, не относящихся к белой расе.

Гиперкалиемия: как и для других средств, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, гиперкалиемия может развиваться в период лечения Апровелем, особенно при наличии почечной недостаточности и/или заболеваний сердца. Для пациентов группы риска рекомендован адекватный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Стеноз аортального или митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия: как в случае других вазодилататоров, необходимо принять специальные меры предосторожности при лечении пациентов с аортальным или митральным стенозом или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Первичный альдостеронизм: пациенты с первичным альдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные препараты, ингибирующие ренин-ангиотензиновую систему. Поэтому применение Апровеля в таких случаях не рекомендуется.

Прочее: В группе больных, у которых сосудистый тонус и функция почек в преобладающей степени зависят от активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон (например у больных с хронической сердечной недостаточностью III и IV стадии — по классификации NYHA или с заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии). Лечение другими ЛС, влияющими на эту систему, было связано с острой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и в редких случаях с острой почечной недостаточностью. Как и для других антигипертензивных средств, снижение повышенного АД у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов голоного мозга или ИБС может в результате привести к инфаркту миокарда или инсульту. Лечение должно осуществляться под контролем АД.

Влияние на способность управлять транспортом

Влияние Апровеля на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую повышенного внимания не изучалось, однако, основываясь на его фармакодинамических свойствах, препарат не должен влиять на эту способность. При вождении автотранспорта необходимо принять во внимание, что во время

лечения артериальной гипертензии иногда возможно головокружение и повышенная усталость.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 150 мг, 300 мг*. В блистере 14 шт.; в коробке 1, 2 или 4 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АРИФОН® РЕТАРД (ARIFON® RETARD)

Индапамид* **282**

Les Laboratoires Servier (Франция)

табл. с контролир. высвоб. п.п.о. 1,5 мг, бл. 15, пач. картон. 2
Арифон® ретард

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.

активное вещество:
индапамид . . . . . 1,5 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 124,5 мг; гипромеллоза — 64 мг; магния стеарат — 1 мг; повидон — 8,6 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,4 мг

оболочка пленочная: глицерол — 0,219 мг; гипромеллоза — 3,642 мг; макрогол 6000 — 0,219 мг; магния стеарат — 0,219 мг; титана диоксид — 0,701 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и гипотензивным эффектом.

В клинических исследованиях II и III фаз при использовании индапамида в режиме монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован 24-часовой гипотензивный эффект.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием больных с артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, в т.ч. на уровень триглицеридов, холестерина, ЛПНП и ЛПВП;
- не влияет на показатели обмена углеводов, в т.ч. у больных сахарным диабетом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В таблетках Арифон® ретард активное вещество находится в специальном матриксе-носителе, обеспечивающем постепенное контролируемое высвобождение индапамида в желудочно-кишечном тракте.

Всасывание

Высвободившийся индапамид быстро и полностью всасывается в ЖКТ.

Прием пищи незначительно увеличивает время всасывания препарата, не влияя при этом на полноту абсорбции.

C_{max} в плазме крови достигается через 12 ч после приема внутрь однократной дозы. При повторных приемах колебания концентрации препарата в плазме крови в промежуток между приемами препарата сглаживаются.

Существует индивидуальная вариабельность показателей всасывания препарата.

Распределение

Около 79% препарата связывается с белками плазмы крови. $T_{1/2}$ – 14–24 ч (в среднем 18 ч).

C_{ss} достигается через 7 дней приема препарата.

При повторном приеме препарата не наблюдается его кумуляции.

Метаболизм

Индапамид выводится в виде неактивных метаболитов, в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%).

Больные, относящиеся к группе высокого риска

У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика препарата Арифон® ретард не изменяется.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или любому из вспомогательных веществ;
- тяжелая форма почечной недостаточности (Cl креатинина <30 мл/мин);
- печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени;
- гипокалиемия.

В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Арифон® ретард не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

С осторожностью (подробно см. «Особые указания»): нарушения функции печени и почек, нарушения водно-электролитного баланса, ослабленные больные или пациенты, получающие сочетанную терапию с антиаритмическими препаратами (см. «Взаимодействие»), сахарный диабет, повышенный уровень мочевой кислоты, пациенты с удлиненным QT-интервалом, гиперпаратиреоз.

Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных препарат не рекомендуется применять у детей до 18 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность*

Как правило, в период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. Диуретические препараты могут вызывать фетоплацентарную ишемию и приводить к нарушению развития плода.

Период кормления грудью

Не рекомендуется назначать Арифон® ретард кормящим матерям (индапамид выделяется с грудным молоком).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, проглатывая целиком, не разжевывая, запивая водой, по 1 табл. в сутки, желательно утром.

При лечении больных артериальной гипертензией увеличение дозы препарата не приводит к увеличению антигипертензивного действия, но усиливает диуретический эффект.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола.

Арифон® ретард в дозе 1,5 мг/сут (1 табл.) можно назначать пожилым пациентам с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (см. «Противопоказания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Большинство побочных реакций (лабораторные и клинические показатели) носят дозозависимый характер.

Частота побочных реакций, которые могут быть вызваны тиазидоподобными диуретиками, включая индапамид, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: очень редко — тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны ЦНС: редко — астения, головная боль, парестезии, вертиго; неуточненной частоты: — обморок.

Со стороны ССС: очень редко — аритмия, выраженное снижение АД; неуточненной частоты — аритмия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом) (см. разделы «Взаимодействие» и «Особые указания»).

Со стороны пищеварительной системы: нечасто — рвота; редко — тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко — панкреатит.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко — почечная недостаточность.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — нарушение функции печени; неуточненной частоты — возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. «Противопоказания», «Особые указания»), гепатит.

Со стороны кожных покровов: реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям: часто — макулопапулезная сыпь; нечасто — геморрагический васкулит; очень редко — ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; неуточненной частоты — возможно ухудшение при наличии острой формы диссеминированной красной волчанки. Описаны случаи реакций фоточувствительности (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие»).

Лабораторные показатели: неуточненной частоты — увеличение QT интервала на ЭКГ (см. «Особые указания»); повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови: тиазидные и тиазидоподобные диуретики следует с осторожностью применять у пациентов с подагрой и сахарным диабетом; повышение активности печеночных трансаминаз.

В клинических исследованиях гипокалиемия (содержание калия в плазме крови ≤3,4 ммоль/л) наблюдалась у 10% пациентов и 3,2 ммоль/л — у 4% пациентов после 4–6 нед лечения. После 12 нед терапии уровень калия в плазме крови снизился в среднем на 0,23 ммоль/л.

Очень редко — гиперкальциемия; неуточненной частоты — снижение уровня калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска (см.

«Особые указания»); гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Нежелательное сочетание лекарственных веществ*

Препараты лития. При одновременном применении индапамида и препаратов лития может наблюдаться повышение концентрации лития в плазме крови вследствие снижения его экскреции, сопровождающееся появлением признаков передозировки. При необходимости диуретические препараты могут быть использованы в сочетании с препаратами лития, при этом следует тщательно подбирать дозу препаратов, постоянно контролируя содержание лития в плазме крови.

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»:

- антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол);
- другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в).

Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно аритмии типа «пируэт» (фактор риска — гипокалиемия).

Следует определить уровень калия в плазме крови и, при необходимости, скорректировать его до начала комбинированной терапии индапамидом и указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, контроль уровня электролитов плазмы крови, показателей ЭКГ.

У пациентов с гипокалиемией необходимо использовать препараты, не вызывающие аритмию типа «пируэт».

НПВП (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (≥3 г/сут). Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения клубочковой фильтрации). Больным необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Ингибиторы АПФ. Назначение ингибиторов АПФ пациентам со сниженной концентрацией ионов натрия в крови (особенно пациентам со стенозом почечной артерии) сопровождается риском внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности.

Пациентам с артериальной гипертензией и возможно сниженным вследствие приема диуретиков содержанием ионов натрия в плазме крови необходимо:

- за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретиков. В дальнейшем, при необходимости, прием диуретиков можно возобновить;
- или начинать терапию ингибитором АПФ с низких доз, с последующим постепенным увеличением дозы в случае необходимости.

При хронической сердечной недостаточности лечение ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков.

Во всех случаях в первую неделю приема ингибиторов АПФ у больных необходимо контролировать функцию почек (содержание креатинина в плазме крови).

Другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), ГКС и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим постоянный контроль уровня калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять больным, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Баклофен. Отмечается усиление гипотензивного эффекта.

Больным необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Сердечные гликозиды. Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов.

При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать уровень калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен). Комбинированная терапия индапамидом и калийсберегающими диуретиками целесообразна у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии (особенно у больных сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью) или гиперкалиемии.

Необходимо контролировать уровень калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Метформин. Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза.

Не следует использовать метформин, если уровень креатинина превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества. Обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ.

Перед применением йодсодержащих контрастных веществ больным необходимо компенсировать потерю жидкости.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики). Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие индапамида и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Соли кальция. При одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками.

Циклоспорин, такролимус. Возможно увеличение содержания креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании жидкости и ионов натрия.

Кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении). Снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Индапамид даже в очень высоких дозах (до 40 мг,

т.е. в 27 раз больше терапевтической дозы) не оказывает токсического действия.

Признаки острого отравления препаратом в первую очередь связаны с нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Из клинических симптомов передозировки могут отмечаться тошнота, рвота, снижение АД, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия, приводящая к анурии (вследствие гиповолемии).

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промывание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Нарушения функции печени*

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у больных с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии, особенно в случае нарушения электролитного баланса. В этом случае прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. «Побочные действия»). В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных УФ-лучей.

Водно-электролитный баланс:

- *Содержание ионов натрия в плазме крови*. До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям. Необходим постоянный контроль содержания ионов натрия, т.к. первоначально снижение концентрации натрия в плазме крови может и не сопровождаться появлением патологических симптомов. Наиболее тщательный контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста (см. «Побочные действия» и «Передозировка»).
- *Содержание ионов калия в плазме крови*. При терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками основной риск заключается в резком снижении уровня калия в плазме крови и развитии гипокалиемии. Необходимо избегать риска развития гипокалиемии (<3,4 ммоль/л), у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

Кроме того, к группе повышенного риска относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием ЛС.

Гипокалиемия, так же как и брадикардия, является состоянием, способствующим развитию тяжелых аритмий и особенно аритмий типа «пируэт», которые могут приводить к летальному исходу. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необ-

ходимо провести в течение первой недели от начала лечения.
При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.
- *Содержание кальция в плазме крови*. Следует иметь в виду, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.
Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез.
- *Содержание глюкозы в плазме крови*. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.
- *Мочевая кислота*. У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры.
Диуретические препараты и функция почек. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у больных с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста нормальный уровень креатинина в плазме крови рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.
Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая в свою очередь вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Как следствие, в плазме крови может увеличиваться концентрация мочевины и креатинина. Если функция почек не нарушена, такая временная функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без последствий, однако при уже имеющейся почечной недостаточности состояние больного может ухудшиться.
Спортсмены
Активное вещество, входящее в состав препарата Арифон® ретард, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.
Влияние на способность управлять автомобилем и выполнение работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций
Действие веществ, входящих в состав препарата Арифон® ретард, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена.

ФОРМА ВЫПУСКА. По 15 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 2 блистера вместе с инструкцией по применению вложены в картонную пачку.
По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению вложены в картонную пачку.
При расфасовке (упаковке)/производстве на ООО Сердикс:
Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг.
По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению вложены в картонную пачку.
Упаковка для стационаров:
По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную.
По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 10 блистеров в пачке картонной (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинско-

му применению вложены в коробку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АРТЕЗИН® (ARTEZINE)

Доксазозин* **266**

ОАО «Валента Фармацевтика» (Россия)

табл. 4 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Артезин®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
активное вещество:
доксазозина мезилат (в пересчете на доксазозин) . . . . . 4,00 мг
вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 20 мг; лактозы моногидрат — 165,12 мг; повидон — 2 мг; кросповидон (Коллидон CL) — 6 мг; магния стеарат — 2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки плоскоцилиндрической формы, белого или белого с кремоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Доксазозин является селективным конкурентным блокатором постсинаптических α_1-адренорецепторов. За счет снижения тонуса мышц сосудов доксазозин уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД.

После однократного приема препарата максимум гипотензивного действия наблюдается в период от 2 до 6 ч, а в целом гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч. В период лечения доксазозином у больных артериальной гипертензией отсутствуют различия величин артериального давления в положении стоя и лежа.

Эффективен при артериальной гипертензии, в т.ч. сопровождающейся метаболическими нарушениями (ожирение, снижение толерантности к глюкозе).

Снижает риск развития ИБС.

Прием препарата у «нормотоников» не сопровождается снижением АД.

При длительном применении доксазозина у больных не наблюдается снижения антигипертензивного эффекта.

В период лечения доксазозином наблюдается снижение уровня концентрации в плазме крови триглицеридов, общего холестерина (ОХ). Одновременно отмечается некоторый (на 4–13%) рост коэффициента ЛПВП/ОХ.

При длительном лечении препаратом наблюдается регрессия гипертрофии левого желудочка, подавление агрегации тромбоцитов и повышение содержания в тканях активного плазминогена.

В связи с тем, что доксазозин блокирует α_1-адренорецепторы, расположенные в строме и капсуле предстательной железы и в шейке мочевого пузыря, происходит снижение сопротивления и давления в мочеиспускательном канале, уменьшение сопротивления внутреннего сфинктера. Поэтому назначение препарата больным с симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной же-

лезы приводит к значительному улучшению показателей уродинамики и уменьшению проявлений симптомов заболевания.

Оказывает эффект у 66–71% больных, начало действия — через 1–2 нед лечения, максимум — после 14 нед, эффект сохраняется в течение длительного времени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь в терапевтических дозах доксазозин хорошо всасывается в ЖКТ, абсорбция — 80–90% (одновременный прием пищи замедляет всасывание на 1 ч), время достижения C_{max} — 3 ч, при вечернем приеме — 5 ч. Биодоступность — 60–70% (пресистемный метаболизм).

Связывание с белками плазмы крови — около 98%. Выведение из плазмы крови происходит в 2 фазы, с конечным $T_{1/2}$ — 19–22 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки.

Быстро метаболизируется в печени путем о-деметилирования и гидроксилирования.

Выводится через кишечник, преимущественно в виде метаболитов (до 65%), лишь 5% выводится почками в неизмененном виде.

Исследования фармакокинетики доксазозина у пожилых больных и у больных с заболеваниями почек не выявили существенных различий.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, в т.ч. с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, БКК, ингибиторами АПФ);
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы, как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном АД.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность, в т.ч. к другим производным хиназолина или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: нарушение функции печени, аортальный и митральный стеноз, ортостатическая гипотензия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. До настоящего времени опыт применения препарата Артезин® у больных артериальной гипертензией во время беременности и в период грудного вскармливания недостаточен. Поэтому, несмотря на отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия (по данным экспериментальных исследований), Артезин® может назначаться при беременности и в период грудного вскармливания только после тщательного взвешивания лечащим врачом соотношения польза/риск.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Принимать 1 раз в день (утром или вечером) независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды.

Для обеспечения нижеприведенного режима дозирования возможно применение препарата Артезин® в лекарственной форме: таблетки по 1 мг и 2 мг.

При артериальной гипертензии начальная доза составляет 1 мг/сут перед сном. После приема первой дозы больной должен находиться в постели в течение 6–8 ч. Это требуется в связи с возможностью развития "феномена первой дозы", особенно выраженном на фоне предшествующего приема диуретиков.

При недостаточности терапевтического эффекта суточную дозу можно увеличить до 2 мг через 1–2 нед. В последующем через каждые 1–2 нед дозу можно увеличить на 2 мг. У подавляющего большинства больных оптимальный терапевтический эффект достигается при дозе 8 мг/сут. Максимальная доза — 16 мг/сут (превышать нельзя).

После достижения стойкого терапевтического эффекта дозу обычно несколько снижают (средняя терапевтическая доза при поддерживающей терапии обычно равна 2–4 мг/сут).

При лечении *больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ)* начальная доза — 1 мг/сут для того, чтобы свести к минимуму возможность развития ортостатической гипотензии и/или обморока. При необходимости, в зависимости от показателей уродинамики и наличия симптомов ДГПЖ, дозу увеличивают (с интервалом 1–2 нед) до 2–4 мг/сут.

Максимально допустимая доза — 8 мг/сут. Рекомендуемая поддерживающая доза — 2–4 мг/сут.

Препарат применяют длительно. Продолжительность лечения определяет врач.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Артериальная гипертензия*

В клинических исследованиях наиболее часто наблюдались, особенно в начале лечения, ортостатическая гипотензия, которая в редких случаях может привести к обмороку.

Общие реакции: астения, утомляемость, недомогание, аллергические реакции, кожная сыпь, крапивница.

Со стороны ССС: периферические отеки, обморок.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость.

Со стороны ЖКТ: тошнота.

Со стороны дыхательной системы: ринит.

А также отмечались следующие побочные реакции у больных артериальной гипертензией (причинно-следственная связь не установлена): брадикардия, тахикардия, сердцебиение, боль в груди, стенокардия, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и аритмии.

ДГПЖ

У больных ДГПЖ встречаются те же побочные эффекты, что и у больных артериальной гипертензией, а также:

Общие реакции: аллергические реакции, кожная сыпь, крапивница, боль в спине, ощущение жара («приливы»), увеличение массы тела.

Со стороны ССС: снижение АД, ортостатическая гипотензия.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: сухость во рту, приапизм, гипестезия, парестезии, тремор, импотенция, бессонница, повышенная возбудимость.

Со стороны эндокринной системы: гинекомастия.

Со стороны ЖКТ: боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, потеря аппетита.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, пурпура, тромбоцитопения.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение активности печеночных трансаминаз, холестаз, гепатит, желтуха.

Со стороны скелетно-мышечной системы: артралгия, мышечные судороги, слабость в мышцах, миалгия.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, кашель, одышка, носовое кровотечение.

Со стороны кожных покровов: алопеция.

Со стороны органов чувств: нечеткость зрительного восприятия, шум в ушах.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, гематурия, нарушение мочеиспускания, никтурия, полиурия, недержание мочи.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Доксазозин усиливает гипотензивный эффект антигипертензивных ЛС.

Не отмечено неблагоприятного взаимодействия при одновременном применении доксазозина и тиазидных диуретиков, фуросемида, β-адреноблокаторов, БКК, ингибиторов АПФ,

антибиотиков, пероральных гипогликемических средств, непрямых антикоагулянтов и урикозурических средств.
Не влияет на степень связывания с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина.
При одновременном применении с индукторами микросомального окисления в печени возможно повышение эффективности доксазозина, с ингибиторами — понижение.
НПВС (особенно индометацин), эстрогены и симпатомиметические средства могут снижать гипотензивное действие доксазозина.
Устраняя α-адреностимулирующие эффекты, может приводить к развитию тахикардии и артериальной гипотензии.
Циметидин повышает биодоступность доксазозина.
Ингибиторы фосфодиэстеразы могут усилить гипотензивное действие (соблюдать осторожность).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, иногда сопровождающаяся обмороком.
Лечение: перевод больного в положение «лежа» с приподнятыми выше уровня головы нижними конечностями, симптоматическая терапия; диализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Особую осторожность необходимо соблюдать при нарушении функции печени, особенно при одновременном применении ЛС с гепатотоксическим действием. В случае ухудшения показателей функционального состояния печени препарат немедленно отменяют.
С целью предотвращения ортостатических реакций больные должны избегать неожиданных и резких смен положения тела (переход из положения лежа в положение стоя).
Следует соблюдать осторожность при совместном применении с ингибиторами фосфодиэстеразы (средства для лечения эректильной дисфункции), поскольку у некоторых пациентов это может привести к симптоматической гипотензии.
В связи с тем, что Артезин® способен вызывать ортостатические реакции, в начале лечения или в период повышения дозировок, больным целесообразно воздерживаться от всех потенциально опасных видов деятельности, в частности от управления автотранспортом и другими транспортными средствами и механизмами.
Прием алкоголя способен усиливать нежелательные реакции.
Эффект «первого» приема препарата особенно выражен на фоне предшествующей диуретической терапии и диете с ограничением потребления натрия.
Перед началом терапии необходимо исключить раковое перерождение предстательной железы.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 4 мг.* В упаковках контурных ячейковых из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 10 шт.; в пачке картонной 3 упаковки.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АСПИРИН® КАРДИО (ASPIRIN® CARDIO)

Ацетилсалициловая кислота **140**

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике ..... **1 табл.**
активное вещество:
ацетилсалициловая кислота ..... 100 мг
300 мг
вспомогательные вещества: порошок целлюлозы — 10 или 30 мг; крахмал кукурузный — 10 или 30 мг

табл. п.о. раствор./кишечн. 100 мг, бл. 14, пач. картон. 4
Аспирин® Кардио

состав оболочки: сополимер метакриловой кислоты и этакрилата 1:1 (Эудрагит L30D) — 7,857 или 27, 709 мг; полисорбат 80 — 0,186 или 0,514 мг; натрия лаурилсульфат — 0,057 или 0,157 мг; тальк — 8,1 или 22,38 мг; триэтилцитрат — 0,8 или 2,24 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, на поперечном разрезе — однородная масса белого цвета, с оболочкой того же цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. В основе механизма антиагрегационного действия АСК лежит необратимое ингибирование ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана А2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Антиагрегационный эффект наиболее выражен в тромбоцитах, т.к. они не способны повторно синтезировать ЦОГ. Считается, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях.

АСК оказывает также противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь ацетилсалициловая кислота (АСК) быстро и полностью всасывается из ЖКТ. АСК частично метаболизируется во время абсорбции. Во время и после всасывания АСК превращается в главный метаболит — салициловую кислоту, которая метаболизируется, главным образом, в печени под влиянием ферментов с образованием таких метаболитов, как фенилсалицилат, глюкуронида салицилат и салицилуровая кислота, обнаруживаемых во многих тканях и в моче. У женщин процесс метаболизма проходит медленнее (меньшая активность ферментов в сыворотке крови). C_{max} АСК в плазме крови достигается через 10–20 мин после приема внутрь, салициловой кислоты — через 0,3–2 ч. Вследствие того, что таблетки покрыты кислотоустойчивой оболочкой, АСК высвобождается не в желудке (оболочка эффективно блокирует растворение препарата в желудке), а в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Таким образом, абсорбция АСК в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, замедлена на 3–6 ч по сравнению с обычными (без такой оболочки) таблетками.

АСК и салициловая кислота сильно связываются с белками плазмы крови (от 66 до 98% — в зависимости от дозы) и быстро распределяются в организме. Салициловая кислота проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Выведение салициловой кислоты является дозозависимым, поскольку ее метаболизм ограничен возможностями ферментативной системы. $T_{1/2}$ составляет от 2–3 ч при применении АСК в низких дозах и до 15 ч при применении препарата в высоких дозах (обычные дозы АСК в качестве анальгезирующего средства). В отличие

от других салицилатов, при многократном приеме препарата негидролизированная АСК не накапливается в сыворотке крови. Салициловая кислота и ее метаболиты выводятся почками. У пациентов с нормальной функцией почек 80–100% разовой дозы препарата выводится почками в течение 24–72 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертония, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда;
- нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия;
- профилактика инсульта (в т.ч. у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения);
- профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения;
- профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий);
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (в т.ч. при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС;
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС, аспириновая триада (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК);
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения), желудочно-кишечное кровотечение;
- геморрагический диатез;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более;
- беременность (I и III триместр);
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность (класс B и выше по шкале Чайлд-Пью);
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При следующих заболеваниях и состояниях:

- подагра; гиперурикемия (т.к. АСК в низких дозах снижает экскрецию мочевой кислоты; следует иметь в виду, что АСК в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных паци-

табл. п.о. раствор./кишечн. 100 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Аспирин® Кардио

ентов, имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты);
- наличие в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений;
- нарушение функции печени (ниже класса В по шкале Чайлд-Пью);
- нарушение функции почек (Cl креатинина >30 мл/мин), а также нарушения кровообращения, возникающие вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения, поскольку во всех перечисленных случаях АСК может повышать риск развития острой почечной недостаточности и нарушения функции почек;
- бронхиальная астма, хронические заболевания органов дыхания, сенная лихорадка, полипоз носа, лекарственная аллергия, в т.ч. на препараты группы НПВС (анальгетики, противовоспалительные, противоревматические средства);
- II триместр беременности;
- предполагаемое хирургическое вмешательство (включая незначительные, например экстракция зуба), т.к. АСК может вызывать склонность к развитию кровотечений в течение нескольких дней после приема препарата;
- сочетанное применение со следующими ЛС (см. раздел «Взаимодействие»): метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю; антикоагулянтными, тромболитическими или антитромбоцитарными средствами; НПВС и производными салициловой кислоты в больших дозах; дигоксином; гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонил-мочевины) и инсулином; вальпроевой кислотой; алкоголем (алкогольные напитки в частности); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина; ибупрофеном.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Ингибирование синтеза ПГ может оказывать отрицательное воздействие на беременность и развитие эмбриона или плода.

В I триместре беременности применение больших доз салицилатов (более 300 мг/сут; речь идет о дозах АСК от 500 мг — в качестве обезболивающего средства) ассоциируется с повышенной частотой возникновения дефектов развития плода (расщепление верхнего неба, пороки сердца). *Назначение салицилатов в I триместре беременности противопоказано.*

Во II триместре беременности салицилаты можно назначать только с учетом строгой оценки риска и пользы для матери и плода, предпочтительно в дозах не выше 150 мг/сут и непродолжительно.

В III триместре беременности салицилаты в высоких дозах (более 300 мг/сут; речь идет о дозах АСК от 500 мг — в качестве обезболивающего средства) могут вызывать торможение родовой деятельности, преждевременное закрытие артериального протока у плода, повышенную кровоточивость у матери и плода, а назначение непосредственно перед родами может вызвать внутричерепные кровоизлияния, особенно у недоношенных детей. *Назначение салицилатов в III триместре беременности противопоказано.*

Применение в период лактации. Салицилаты и их метаболиты в небольших количествах проникают в грудное молоко. Случайный прием салицилатов в период лактации не сопровождается развитием побочных реакций у ребенка и не требует прекращения грудного вскармливания. Однако при длительном применении препарата или назначении его в высокой

дозе кормление грудью следует немедленно прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, перед едой, запивая большим количеством жидкости. Аспирин® Кардио предназначен для длительного применения. Таблетки следует принимать 1 раз в сутки. Длительность терапии определяется лечащим врачом.

Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска — 100 мг/сут или 300 мг через день.

Профилактика повторного инфаркта, стабильная и нестабильная стенокардия — 100–300 мг/сут.

Нестабильная стенокардия (при подозрении на развитие острого инфаркта миокарда) — начальная доза — 100–300 мг (первую таблетку необходимо разжевать для более быстрого всасывания) должна быть принята пациентом как можно скорее после того, как возникло подозрение на развитие острого инфаркта миокарда. В последующие 30 дней после развития инфаркта миокарда должна поддерживаться доза 200–300 мг/сут. Через 30 дней следует назначить соответствующую терапию для профилактики повторного инфаркта миокарда.

Профилактика инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения — 100–300 мг/сут.

Профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах — 100–300 мг/сут.

Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей — 100–200 мг/сут или 300 мг через день.

Действия при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Необходимо принять пропущенную таблетку сразу, как только пациент вспомнит об этом, Во избежание удвоения дозы не принимать пропущенную таблетку, если приближается время приема следующей.

Особенности действия препарата при первом приеме и при его отмене. Особенностей действия препарата при первом приеме и при его отмене не наблюдалось.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны пищеварительной системы:* наиболее часто отмечаются тошнота, изжога, рвота, боли в животе; редко — язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; очень редко — перфоративные язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение (с соответствующими клиническими симптомами и лабораторными изменениями), преходящее нарушение функции печени с повышением активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы кроветворения: назначение АСК сопровождается повышенным риском кровотечений вследствие ее ингибирующего действия на агрегацию тромбоцитов. Зарегистрировано повышение частоты периоперационных (интра- и постоперационных) кровотечений, гематом (синяков), носовых кровотечений, кровоточивости десен, кровотечений из мочеполовых путей. Имеются сообщения о серьезных случаях кровотечений, к которым относятся желудочно-кишечное кровотечение и кровоизлияние в мозг (особенно у пациентов с артериальной гипертензией, не достигших целевых цифр АД и/или получающих сопутствующую терапию антикоагулянтными средствами), которые в отдельных случаях могут носить угрожающий жизни характер (см. раздел «Особые указания»).

Кровотечения могут приводить к развитию острой или хронической постгеморрагической/железодефицитной анемии (например вследствие скрытого кровотечения) с соответствующими клинико-лабораторными признаками и симптомами (астения, бледность, гипоперфузия).

Есть сообщения о случаях гемолиза и гемолитической анемии у пациентов с тяжелыми формами дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Аллергические реакции: возможны реакции повышенной чувствительности с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями, такие как астматический синдром (бронхоспазм), реакции легкой и средней тяжести со стороны кожных покровов, дыхательных путей, ЖКТ и ССС, включая такие симптомы, как кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, отек слизистой оболочки носа, ринит, кардиореспираторный дистресс-синдром, а также тяжелые реакции, включая анафилактический шок.

Со стороны ЦНС: имеются сообщения о случаях появления головокружения, снижения слуха, головной боли, шума в ушах, что может являться признаком передозировки препарата (см. раздел «Передозировка»).

Со стороны мочевыделительной системы: есть сообщения о случаях развития нарушения функции почек и острой почечной недостаточности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении АСК *усиливает действие перечисленных ниже ЛС*; при необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными средствами следует рассмотреть вопрос о необходимости уменьшения дозы указанных препаратов:

- метотрексат — за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками; сочетание АСК с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кроветворения; применение препарата Аспирин® Кардио совместно с метотрексатом противопоказано, если доза последнего превышает 15 мг в неделю (см. раздел «Противопоказания»); и возможно с осторожностью — при дозе метотрексата менее 15 мг в неделю;
- гепарин и непрямые антикоагулянты — за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямых антикоагулянтов из связи с белками; при одновременном применении с антикоагулянтами, тромболитическими и антиагрегантными средствами (тиклопидин) отмечается увеличение риска кровотечений в результате синергизма основных терапевтических эффектов применяемых препаратов и усиление повреждающего действия на слизистую оболочку ЖКТ;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, т.к. возможно повышение риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ (синергизм с АСК);
- дигоксин — вследствие снижения его почечной экскреции, что может привести к его передозировке;
- гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин — за счет гипогликемических свойств самой АСК в высоких дозах и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками плазмы крови; это необходимо иметь в виду при назначении АСК пациентам с сахарным диабетом, получающим перечисленные ЛС;
- одновременное применение с вальпроевой кислотой увеличивается ее токсичность за счет вытеснения из связи с белками плазмы крови;
- НПВС, в т.ч. производные салициловой кислоты в высоких дозах (повышение риска ульцерогенного эффекта и кровотечения из ЖКТ в результате синергизма действия);
- этанол (алкогольные напитки) — повышенный риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинение времени кровотечения в результате взаимного усиления эффектов АСК и этанола.

Одновременное назначение АСК в высоких дозах может *ослаблять действие перечисленных ниже ЛС*. При необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными

препаратами следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции дозы перечисленных ниже средств:
- любые диуретики (при совместном применении с АСК в высоких дозах отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации в результате снижения синтеза ПГ в почках);
- ингибиторы АПФ — отмечается дозозависимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в результате ингибирования ПГ, обладающих сосудорасширяющим действием, и, соответственно, ослабление гипотензивного действия. Клиническое значение снижения СКФ отмечается при суточной дозе АСК более 160 мг. Кроме того, отмечается снижение положительного кардиопротективного действия ингибиторов АПФ, назначенных пациентам для лечения хронической сердечной недостаточности. Этот эффект также проявляется при применении совместно с АСК в больших дозах;
- препараты с урикозурическим действием — бензбромарон, пробенецид — снижение урикозурического эффекта вследствие конкурентного подавления почечной канальцевой экскреции мочевой кислоты.

При одновременном применении с ибупрофеном отмечается антагонизм в отношении необратимого угнетения тромбоцитов, обусловленного действием АСК, что приводит к снижению кардиопротективных эффектов АСК. Поэтому не рекомендуется сочетание АСК с ибупрофеном у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

При одновременном применении с системными ГКС (за исключением гидрокортизона или другого ГКС, используемого для заместительной терапии болезни Аддисона) отмечается усиление элиминации салицилатов и, соответственно, ослабление их действия. При сочетанном применении ГКС и салицилатов следует помнить, что уровень салицилатов в крови снижен, а после отмены ГКС возможна передозировка салицилатов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Салицилатная интоксикация (развивается при приеме АСК в дозе более 100 мг/кг/сут на протяжении более чем 2 сут) может являться результатом длительного употребления токсических доз препарата в рамках неправильного терапевтического применения (хроническая интоксикация) или однократного случайного или намеренного приема токсической дозы препарата взрослым или ребенком (острая интоксикация).

Симптомы ***хронической интоксикации*** производными салициловой кислоты неспецифичны и часто диагностируются с трудом. Интоксикация легкой степени тяжести обычно развивается только после неоднократного использования больших доз препарата и проявляется головокружением, шумом в ушах, снижением слуха, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой, головной болью и спутанностью сознания. Указанная симптоматика исчезает после уменьшения дозы препарата. Шум в ушах может появляться при концентрации АСК в плазме крови от 150 до 300 мкг/мл. Более тяжелые симптомы проявляются при концентрации АСК в плазме крови выше 300 мкг/мл.

Основным проявлением ***острой интоксикации*** является тяжелое нарушение кислотно-основного состояния, проявления которого могут варьировать в зависимости от возраста больного и степени тяжести интоксикации. У детей наиболее типичным является развитие метаболического ацидоза. Лечение интоксикации проводится в соответствии с принятыми стандартами и зависит от степени тяжести интоксикации и клинической картины и должно быть направлено главным образом на ускорение выведения препарата и восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Симптомы передозировки от легкой до средней степени тяжести: головокружение, шум в ушах, ухудшение слуха, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, головная боль, спутанность сознания, профузное потоотделение, тахипноэ, гипервентиляция, респираторный алкалоз.
Лечение: желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный щелочной диурез, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.
Симптомы передозировки от средней до тяжелой степени: респираторный алкалоз с компенсаторным метаболическим ацидозом; гиперпирексия (крайне высокая температура тела); нарушения дыхания (гипервентиляция, некардиогенный отек легких, угнетение дыхания, асфиксия); нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение ритма сердца, артериальная гипотензия, угнетение сердечной деятельности); нарушение водно-электролитного баланса: дегидратация, нарушение функции почек от олигурии вплоть до развития почечной недостаточности, характеризующееся гипокалиемией, гипернатриемией, гипонатриемией; нарушение метаболизма глюкозы (гипергликемия, гипогликемия (особенно у детей), кетоацидоз); шум в ушах, глухота; желудочно-кишечное кровотечение; гематологические нарушения (от ингибирования агрегации тромбоцитов до коагулопатии, удлинение ПВ, гипопротромбинемия); неврологические нарушения (токсическая энцефалопатия и угнетение функции ЦНС (сонливость, спутанность сознания, кома, судороги).
Лечение: немедленная госпитализация в специализированные отделения для проведения экстренной терапии — желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный щелочной диурез, гемодиализ, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат следует применять по назначению врача.

АСК может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции повышенной чувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие препараты (например кожные реакции, зуд, крапивница).

Ингибирующее действие АСК на агрегацию тромбоцитов сохраняется в течение нескольких дней после приема, в связи с чем возможно повышение риска кровотечений в ходе оперативного вмешательства или в послеоперационном периоде. При необходимости абсолютного исключения кровоточивости в ходе оперативного вмешательства необходимо по возможности полностью отказаться от применения АСК в предоперационном периоде.

Превышение дозы АСК сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения.

Передозировка особенно опасна у пациентов пожилого возраста.

При тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы АСК может вызывать гемолиз и гемолитическую анемию. Факторы, которые могут повышать риск развития гемолиза и гемолитической анемии — лихорадка, острые инфекции и высокие дозы препарата.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Прием препарата Аспирин® Кардио не влияет на способность управлять

автомобилем/движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике, 100 или 300 мг.* В блистере алюминий/ПВХ 10 или 14 табл. 2 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

АТАКАНД® (ATACAND®)

Кандесартан* 296

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.

активное вещество:

кандесартана цилексетил..... 8 мг
16 мг

вспомогательные вещества: кармеллоза кальция (кармеллозы кальциевая соль) — 5,6/5,6 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 4/4 мг; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,065/0,26 мг; лактозы моногидрат — 89,4/81,4 мг; магния стеарат — 0,4/0,4 мг; кукурузный крахмал — 20/20 мг; макрогол — 2,6/2,6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Атаканд® 8 мг:* светло-розовые круглые двояковыпуклые таблетки, с риской и гравировкой «A/CG» — на одной стороне и 008 — на другой.

Атаканд® 16 мг: розовые круглые двояковыпуклые таблетки, с риской и гравировкой «A/CH» — на одной стороне и 016 — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ангиотензин II — основной гормон РААС, который играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Основными физиологическими эффектами ангиотензина II являются вазоконстрикция, стимуляция продукции альдостерона, регуляция водно-электролитного гомеостаза и стимуляция клеточного роста. Все эти эффекты опосредованы взаимодействием ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (AT_1-рецепторы).

Кандесартан — селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа. Кандесартан не ингибирует АПФ, который осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II и разрушает брадикинин; не влияет на АПФ и не приводит к накоплению брадикинина или субстанции Р. При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже встречалось у пациентов, получавших кандесартана цилексетил. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции функций ССС. В результате блокирования AT_1-рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение уровня ренина, ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.

Артериальная гипертензия

При артериальной гипертензии кандесартан вызывает дозозависимое длительное снижение АД. Антигипертензивный эффект препарата обусловлен снижением ОПСС, без изменения ЧСС. Не отмечалось случаев выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата, а также синдрома отмены (синдром «рикошета») после прекращения терапии.

Начало гипотензивного действия после приема первой дозы кандесартана цилексетила обычно развивается в течение 2 ч. На фоне продолжающейся терапии препаратом в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение 4 нед и сохраняется на протяжении лечения. Кандесартана цилексетил, назначаемый 1 раз в сутки, обеспечива-

ет эффективное и плавное снижение АД в течение 24 ч с незначительными колебаниями АД в интервалах между приемами очередной дозы препарата. Применение кандесартана цилексетила совместно с гидрохлоротиазидом приводит к усилению гипотензивного эффекта. Совместное применение кандесартана цилексетила и гидрохлоротиазида (или амлодипина) хорошо переносится.

Эффективность препарата не зависит от возраста и пола пациентов.

Кандесартана цилексетил увеличивает почечный кровоток и не изменяет или же повышает скорость клубочковой фильтрации, тогда как почечное сосудистое сопротивление и фильтрационная фракция снижаются. Прием кандесартана цилексетила в дозе 8–16 мг в течение 12 нед не оказывает негативного влияния на уровень глюкозы и липидный профиль у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2.

Клиническое действие кандесартана цилексетила на уровень заболеваемости и смертности при приеме в дозе 8–16 мг (средняя доза 12 мг) 1 раз в сутки исследовалось в ходе рандомизированного клинического исследования с участием 4937 пожилых пациентов (возраст от 70 до 89 лет, 21% пациентов в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией мягкой и умеренной степени тяжести, получающих терапию кандесартана цилексетилом в среднем в течение 3,7 лет (исследование *COPE* — исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов). Пациенты получали кандесартан или плацебо, при необходимости, в комбинации с другими антигипертензивными средствами. В группе пациентов, получавших кандесартан, отмечено снижение АД со 166/90 до 145/80 мм рт. ст. и в контрольной группе — со 167/90 до 149/82 мм рт. ст. Статистически значимых различий частоты сердечно-сосудистых осложнений (летальность в результате сердечно-сосудистых заболеваний, частота инфаркта миокарда и инсульта, не приведших к смертельному исходу) между двумя группами пациентов отмечено не было.

В группе пациентов, получавших кандесартан, было отмечено 26,7 случаев возникновения сердечно-сосудистых осложнений на 1000 пациенто-лет по сравнению с 30 случаями на 1000 пациенто-лет в контрольной группе (соотношение рисков =0,89; 95% доверительный интервал 0,75–1,06; p=0,19).

Хроническая сердечная недостаточность

Согласно результатам исследования *CHARM* (Кандесартан при хронической сердечной недостаточности — Оценка Снижения Уровня Смертности и Заболеваемости) применение кандесартана цилексетила приводило к снижению частоты летальных исходов и необходимости в госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и улучшению систолической функции левого желудочка.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью в дополнение к основной терапии получали кандесартана цилексетил в дозе 4–8 мг/сут с повышением дозы до 32 мг/сут или до максимальной переносимой терапевтической дозы (средняя доза кандесартана составляла 24 мг). Медиана длительности наблюдения составляла 37,7 мес. Через 6 мес терапии 63% пациентов, продолжавших принимать кандесартана цилексетил (89%), получали терапевтическую дозу 32 мг.

В другом исследовании *CHARM-Alternative* (n=2028) участвовали пациенты со сниженной (≤40%) фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), не получавшие ингибитор АПФ из-за непереносимости (в основном из-за кашля — 72%); показатели частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и первой госпита-

лизации по поводу хронической сердечной недостаточности были значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков =0,77; 95% доверительный интервал 0,67–0,89; p<0,001). Снижение относительного риска составляло 23%. В этом исследовании для предотвращения одного случая летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений или госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности было необходимо проводить лечение 14 пациентов на протяжении всего периода исследования. Комбинированный критерий, включавший в себя частоту летальных исходов вне зависимости от их причин и показатель первой госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, также оказался значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан (соотношение рисков =0,80; 95% доверительный интервал 0,7–0,92; p=0,001). При этом было отмечено положительное влияние кандесартана на каждую из составляющих этого комбинированного критерия — частоту летальных исходов и заболеваемость (показатель частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности). Применение кандесартана цилексетила приводило к улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации *NYHA* (p=0,008).

В исследовании *CHARM-Added* (n=2548) у пациентов со сниженной ФВЛЖ ≤40%, получавших ингибиторы АПФ, комбинированный критерий, включавший в себя показатель летальности от сердечно-сосудистых заболеваний и первой госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков =0,85; 95% доверительный интервал 0,75–0,96; p=0,011), что соответствовало снижению относительного риска на 15%. В этом исследовании для предотвращения одного случая летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений или госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности было необходимо проводить лечение 23 пациентов на протяжении всего периода исследования. Значение комбинированного критерия эффективности, включавшего в себя оценку частоты летальных исходов вне зависимости от их причин или частоты первой госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан (соотношение рисков =0,87; 95% доверительный интервал 0,78–0,98; p=0,021), что также свидетельствовало о положительном эффекте при применении кандесартана. Применение кандесартана цилексетила приводило к улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации *NYHA* (p=0,02).

В исследовании *CHARM-Preserve* (n=3023) у пациентов с сохраненной систолической функцией (ФВЛЖ >40%) не было выявлено статистически достоверных различий значения комбинированного критерия эффективности, который включал в себя частоту летальных исходов и частоту первой госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, в группах кандесартана и плацебо (соотношение рисков =0,89; 95% доверительный интервал 0,77–1,03; p=0,118). Небольшое численное снижение этого критерия было обусловлено снижением частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности. В данном исследовании не было показано влияния кандесартана на частоту летальных исходов.

При раздельном анализе результатов 3-х исследований программы *CHARM*

не было получено достоверных различий частоты летальных исходов в группах кандесартана и плацебо. Однако частота летальных исходов была оценена в объединенной популяции исследований *CHARM-Alternative* и *CHARM-Added* и во всех 3-х исследованиях (соотношение рисков =0,91; 95% доверительный интервал 0,83–1,0; p=0,055). Снижение частоты летальных исходов и частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на фоне терапии кандесартаном не зависело от возраста, пола и сопутствующей терапии. Кандесартан также был эффективен у пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы в сочетании с ингибиторами АПФ, при этом эффективность кандесартана не зависела от того, принимает ли пациент оптимальную дозу ингибитора АПФ или нет.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией левого желудочка (ФВЛЖ ≤40%), прием кандесартана способствовал снижению ОПСС и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме крови, а также снижению уровня альдостерона.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и распределение*

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество — кандесартан посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, прочно связывается с AT_1-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста. Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь раствора кандесартана цилексетила составляет около 40%. Относительная биодоступность таблетированного препарата по сравнению с раствором для приема внутрь составляет приблизительно 34%. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы препарата составляет 14%. C_{max} в сыворотке крови достигается через 3–4 ч после приема таблетированной формы препарата. При увеличении дозы препарата в пределах рекомендуемых концентрация кандесартана повышается линейно. Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента. Прием пищи не оказывает значимого влияния на AUC, т.е. одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность препарата. Кандесартан активно связывается с белками плазмы крови (>99%). V_d кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Метаболизм и выведение из организма

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и желчью в неизмененном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ кандесартана составляет приблизительно 9 ч. Кумуляция в организме не наблюдается.

Общий клиренс кандесартана составляет около 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс — около 0,19 мл/мин/кг. Почечная экскреция кандесартана осуществляется путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При приеме внутрь радиоактивно-меченного кандесартана цилексетила около 26% от введенного количества выводится почками в виде кандесартана и 7% — в виде неактивного метаболита, тогда как в кале обнаруживается 56% от введенного количества в виде кандесартана и 10% — в виде неактивного метаболита.

У пожилых больных (старше 65 лет) C_{max} и AUC кандесартана увеличиваются на 50 и 80% соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Однако, гипотензивный эффект и частота возникновения побочных эффектов при применении Атаканда® не зависят от возраста пациентов.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек C_{max} и AUC кандесартана увеличивались на 50 и 70% соответственно, тогда как $T_{1/2}$ препарата не изменялся по сравнению с больными с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек C_{max} и AUC кандесартана увеличивались на 50 и 110% соответственно, а $T_{1/2}$ препарата увеличивался в 2 раза. У пациентов, находящихся на гемодиализе, были выявлены такие же фармакокинетические параметры кандесартана, как у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени отмечалось повышение AUC кандесартана на 23%.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка ≤40%) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ (см. раздел «Фармакодинамика»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к кандесартана цилексетилу или другим компонентам, входящим в состав препарата;
- выраженные нарушения функции печени и/или холестаз;
- беременность и период лактации (см. раздел «Применение при беременности и кормлении грудью»).

С осторожностью: у больных с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин), двухсторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, с гемодинамически значимым стенозом аортального и митрального клапана, после пересадки почки в анамнезе, у больных с цереброваскулярными заболеваниями и ИБС, гиперкалиемией, у больных со сниженным ОЦК, первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям), гипертрофической кардиомиопатией, в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. У человеческого эмбриона система кровоснабжения почки, которая зависит от развития РААС, начинает формироваться во II триместре беременности. Таким образом, риск для плода увеличивается при назначении Атаканда® во II и III триместрах беременности. Препараты, оказывающие прямое действие на РААС, могут вызывать нарушения развития плода или оказывать негативное действие на новорожденного вплоть до летального исхода при применении препарата во II и III триместрах беременности.

В исследованиях на животных выявлено повреждение почек в эмбриональном и неонатальном периодах при применении кандесартана цилексетила. Предполагается, что механизм повреждения обусловлен фармакологическим воздействием препарата на РААС.

Основываясь на полученной информации, не следует применять Атаканд® во время беременности. Если беременность выявлена в период лечения Атакандом®, терапия должна быть прекращена (см. раздел «Противопоказания»).

В настоящее время неизвестно, проникает ли кандесартан в грудное молоко. В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей, Атаканд® не следует применять в период грудного кормления.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза Атаканда® составляет

8 мг 1 раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение АД, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг 1 раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 нед от начала лечения.

В случае, если терапия Атакандом® не приводит к снижению АД до оптимального уровня, рекомендуется добавить к терапии тиазидный диуретик.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать начальную дозу препарата.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина ≥30 мл/мин/1,73м^2 площади поверхности тела) не требуется изменение начальной дозы препарата.

Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) ограничен; в этом случае следует рассмотреть возможность начала лечения с суточной дозы 4 мг.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется начинать лечение с суточной дозы 2 мг 1 раз в сутки. Возможно увеличение дозы при необходимости. Клинический опыт применения у больных с тяжелыми поражениями печени ограничен.

Сопутствующая терапия. Применение Атаканда® совместно с диуретиками тиазидного типа (например гидрохлоротиазид) могут усилить гипотензивный эффект Атаканда®.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза Атаканда® составляет 4 мг 1 раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг 1 раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалами не менее 2 нед (см. раздел «Особые указания»).

Особые группы пациентов. Пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушением функции почек или печени не требуется изменение начальной дозы препарата.

Применение у детей и подростков. Безопасность и эффективность применения Атаканда® у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены.

Сопутствующая терапия. Атаканд® можно назначать совместно с другими средствами, применяемыми при терапии хронической сердечной недостаточности, например ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами (см. разделы «Особые указания», «Фармакодинамика»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Артериальная гипертензия*

Побочные эффекты в ходе клинических исследований носили умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Общая частота возникновения побочных эффектов на фоне приема Атаканда® не зависела от дозы препарата и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи с побочными эффектами была сходной при использовании кандесартана цилексетила (2,4%) и плацебо (2,6%).

В ходе анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих побочных эффектах, часто (>1/100) встречавшихся на фоне приема кандесартана цилексетила. Описанные побочные эффекты наблюдались с частотой хотя бы на 1% больше, чем в группе плацебо.

Со стороны ЦНС: головокружение, слабость, головная боль.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине.

Инфекции: респираторные инфекции.

Лабораторные показатели: в целом при применении Атаканда® не было отмечено клинически значимых изменений стандартных лабораторных показателей. Как и при применении других ингибиторов РААС, может наблюдаться небольшое снижение концентрации гемоглобина. Наблюдалось увеличение содержания креатинина, мочевины или калия и уменьшение содержания натрия. Повышение уровня АЛТ было отмечено несколько чаще при применении Атаканда® в сравнении с плацебо (1,3% вместо 0,5%). При применении Атаканда® обычно не требуется регулярного контроля лабораторных показателей. Однако у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодически контролировать уровень калия и креатинина в сыворотке крови.

Хроническая сердечная недостаточность

Побочные эффекты, выявленные на фоне применения Атаканда® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, соответствовали фармакологическим свойствам препарата и зависели от состояния пациента. В ходе клинических исследований *CHARM* проводилось сравнение Атаканда® в дозах до 32 мг (n = 3803) с плацебо (n = 3796), 21% пациентов из группы пациентов, получавших кандесартана цилексетил, и 16,1% пациентов из группы пациентов, получавших плацебо, прекратили лечение из-за возникновения побочных реакций.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (≥1/100, <1/10).

Со стороны ССС: выраженное снижение АД.

Со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек.

Лабораторные изменения: повышение уровня креатинина, мочевины и калия. Рекомендуется контролировать уровень креатинина и калия в сыворотке крови.

О следующих побочных эффектах в ходе постмаркетингового применения препарата докладывалось очень редко (<1/10000).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз.

Нарушение метаболизма и заболевания, вызванные нарушением метаболизма: гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: головокружение, слабость, головная боль.

Со стороны ЖКТ: тошнота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени или гепатит.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине, артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В фармакокинетических исследованиях было изучено сочетанное применение Атаканда® с гидрохлоротиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом. Клинически значимых лекарственных взаимодействий выявлено не было.

Кандесартан метаболизируется в печени в незначительной степени (CYP2C9). Проведенные исследования по взаимодействию не выявили влияния препарата на CYP2C9 и CYP3A4; действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.

Совместное применение Атаканда® с другими антигипертензивными средствами потенцирует гипотензивный эффект.

Опыт применения других ЛС, действующих на РААС, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия,

заменителями соли, содержащими калий, и другими средствами, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин) может приводить к развитию гиперкалиемии.

При сочетанном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Подобные реакции могут встречаться и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, в связи с чем, рекомендуется контролировать уровень лития в сыворотке крови при комбинированном применении этих препаратов.

Биодоступность кандесартана не зависит от приема пищи.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* анализ фармакологических свойств препарата позволяет предположить, что основным проявлением передозировки может быть клинически выраженное снижение АД и головокружение. Были описаны отдельные случаи передозировки препарата (до 672 мг кандесартана цилексетила), закончившиеся выздоровлением пациентов без тяжелых последствий.

Лечение: при развитии клинически выраженной артериальной гипотензии необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента, приподнять головной конец кровати. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей плазмы, например путем в/в введения изотонического раствора хлорида натрия. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Выведение кандесартана с помощью гемодиализа маловероятно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Нарушение функции почек*

На фоне терапии Атакандом®, как и при применении других средств, угнетающих РААС, у некоторых пациентов могут отмечаться нарушения функции почек.

При применении Атаканда® у пациентов с артериальной гипертензией и выраженной почечной недостаточностью рекомендуется периодически контролировать уровень калия и креатинина в сыворотке крови. Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности ограничен (Cl креатинина <15 мл/мин).

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимо периодически контролировать функцию почек, особенно у пациентов в возрасте 75 лет и старше, а также у пациентов с нарушением функции почек. При повышении дозы Атаканда® также рекомендуется контролировать уровень калия и креатинина.

В клинические исследования Атаканда® при хронической сердечной недостаточности не включались пациенты с уровнем креатинина >265 мкмоль/л (>3 мг/дл).

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития побочных эффектов, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемии (см. раздел «Побочные действия»). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с двухсторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки препараты, оказывающие влияние на РААС, в частности ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Подобные эффекты можно ожидать при назначении антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Пересадка почки

Данные о применении Атаканда® у пациентов, недавно перенесших пересадку почки, отсутствуют.

Артериальная гипотензия

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии Атакандом® может развиться артериальная гипотензия. Как и при применении других препаратов, влияющих на РААС, причиной развития артериальной гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией может быть уменьшение ОЦК, как наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков. Поэтому в начале терапии следует соблюдать осторожность и, при необходимости, проводить коррекцию гиповолемии.

Общая анестезия и хирургия

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиться артериальная гипотензия в результате блокады ренин-ангиотензиновой системы. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей в/в введения жидкости и/или вазопрессоров.

Стеноз аортального и митрального клапана (обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия)

При назначении Атаканда®, как и других вазодилататоров, пациентам с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии антигипертензивными препаратами, влияющими на РААС. В связи с этим Атаканд® не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на РААС, показывает, что одновременное назначение Атаканда® с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в крови (например гепарин), может привести к развитию гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертензией.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии Атакандом®, может развиваться гиперкалиемия. При назначении Атаканда® пациентам с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется регулярный контроль уровня калия в крови, особенно при совместном назначении с ингибиторами АПФ и калийсберегающими диуретиками.

Общие

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности РААС (например больные с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на РААС. Назначение подобных средств сопровождается у этих больных резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и реже — острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II. Резкое снижение АД у больных с ишемической кардиопатией или цереброваскулярными заболеваниями ишемического генеза, при использовании любых антигипертензивных средств, может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.

Влияние на способность управлять автомобилем или работать с техникой не изучалось, но фармакодинамические свойства препарата указы-

вают на то, что подобное влияние отсутствует.
При вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении препарата может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 8 мг и 16 мг.* По 14 табл. в блистере из ПВХ/алюминия; по 2 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АТАКАНД® ПЛЮС (ATACAND® PLUS)

Гидрохлоротиазид* + Кандесартан *245*

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.
активное вещество:
кандесартана цилексетил..... .... 16 мг
гидрохлоротиазид..... ... 12,5 мг
вспомогательные вещества: кармеллоза кальция (кармеллозы кальциевая соль) — 5,6 мг; гипролоза — 4 мг; лактозы моногидрат — 68 мг; магния стеарат — 1,3 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; макрогол — 2,6 мг; краситель железа оксид желтый Cl 77492 — 0,21 мг; краситель железа оксид красный Cl 77491 — 0,05 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Розовая овальная двояковыпуклая таблетка с насечкой на обеих сторонах и гравировкой «A/CS» на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ангиотензин II — основной гормон РААС, который играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Основными физиологическими эффектами ангиотензина II являются вазоконстрикция, стимуляция продукции альдостерона, регуляция водно-электролитного состояния и стимуляция клеточного роста. Все эти эффекты опосредованы взаимодействием ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа (AT_1-рецепторы).
Кандесартан — селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1-го типа, не ингибирует АПФ, который осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II и разрушает брадикинин; не влияет на АПФ и не приводит к накоплению брадикинина или субстанции Р. При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже встречалось у пациентов, получавших кандесартана цилексетил. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции функций ССС. В результате блокирования AT_1-рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение уровня ренина, ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.
Клиническое действие кандесартана цилексетила на уровень заболеваемости и смертности при приеме в дозе 8–16 мг (средняя доза 12 мг) 1 раз в сутки исследовалось в ходе рандомизированного клинического исследования с участием 4937 пожилых пациентов (возраст от 70 до 89 лет, 21% пациентов в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией мягкой и умеренной степени тяжести, получающих терапию кандесартана цилексетилом в среднем в течение 3,7 года (исследование *SCOPE* — исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов). Па-

циенты получали кандесартан или плацебо, при необходимости в комбинации с другими антигипертензивными средствами. В группе пациентов, получавших кандесартан, отмечено снижение АД с 166/90 до 145/80 мм рт. ст. и в контрольной группе — с 167/90 до 149/82 мм рт. ст. Статистически значимых различий частоты сердечно-сосудистых осложнений (летальность в результате сердечно-сосудистых заболеваний, частота инфаркта миокарда и инсульта, не приведших к смертельному исходу) между двумя группами пациентов отмечено не было.

Гидрохлоротиазид угнетает активную реабсорбцию натрия, в основном в дистальных отделах почечных канальцев, и усиливает выделение ионов натрия, хлора и воды. Выделение калия и магния почками усиливается в зависимости от дозы, в то время как кальций начинает реабсорбироваться в бóльших количествах, чем раньше. Гидрохлоротиазид уменьшает объем плазмы крови и внеклеточной жидкости и интенсивность транспорта крови сердцем и АД. Во время долговременного лечения гипотензивный эффект развивается за счет расширения артериол.

Показано, что при длительном применении гидрохлоротиазида уменьшается риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность.

Кандесартан и гидрохлоротиазид оказывают суммирующееся гипотензивное действие.

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, Атаканд® Плюс вызывает эффективное и продолжительное снижение АД без увеличения ЧСС. Ортостатической гипотензии при первом приеме препарата не наблюдается, а также артериальная гипертензия не усиливается после окончания лечения. После однократного приема Атаканд® Плюс основной гипотензивный эффект развивается в течение 2 ч. При продолжительном лечении стабильное снижение АД наступает в течение 4 нед после начала приема препарата и может поддерживаться при длительном курсе лечения. Атаканд® Плюс при приеме один раз в день эффективно и мягко снижает АД в течение 24 ч с незначительной разницей между максимальным и средним эффектом действия. В клинических исследованиях частота развития побочных эффектов, особенно кашля, была реже при применении Атаканд® Плюс, чем при приеме комбинации ингибиторов АПФ с Гипотиазидом.

Эффективность комбинации кандесартана и гидрохлоротиазида не зависит от пола и возраста пациента. В настоящее время отсутствуют данные об использовании кандесартана/гидрохлоротиазида пациентами с почечной недостаточностью/нефропатией, сниженной функцией левого желудочка/острой сердечной недостаточностью и пациентами, перенесшими инфаркт миокарда.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и распределение*

Кандесартана цилексетил. Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество — кандесартан — посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, прочно связывается с AT_1-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста. Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь раствора кандесартана цилексетила составляет около 40%. Относительная биодоступность таблетированного препарата по сравнению с раствором для приема внутрь составляет приблизительно 34%. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы препарата составляет 14%. C_{max} в сыворотке крови достигается через 3–4 ч после приема таблетированной формы препарата. При увеличении дозы препарата в реко-

мендуемых пределах концентрация кандесартана повышается линейно. Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента. Прием пищи не оказывает значимого влияния на AUC, т.е. пища существенно не влияет на биодоступность препарата. Кандесартан активно связывается с белками плазмы крови (более 99%). Плазменный объем распределения кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Гидрохлоротиазид. Гидрохлоротиазид быстро всасывается из ЖКТ, биодоступность составляет примерно 70%. Сопутствующий прием пищи увеличивает всасывание примерно на 15%. Биодоступность может быть снижена у пациентов с сердечной недостаточностью и выраженными отеками. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 60%. Видимый V_d составляет примерно 0,8 л/кг.

Метаболизм и выведение

Кандесартан. Кандесартан в основном выводится из организма с мочой и желчью в неизмененном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ кандесартана составляет приблизительно 9 ч. Кумуляция препарата в организме не наблюдается.

Общий клиренс кандесартана составляет около 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс — около 0,19 мл/мин/кг. Почечная экскреция кандесартана осуществляется путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При приеме внутрь радиоактивно-меченного кандесартана цилексетила около 26% от введенного количества выводится с мочой в виде кандесартана и 7% — в виде неактивного метаболита, тогда как в кале обнаруживается 56% от введенного количества в виде кандесартана и 10% — в виде неактивного метаболита.

Гидрохлоротиазид. Гидрохлоротиазид не метаболизируется и выделяется практически полностью в виде активной формы препарата путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в проксимальном отделе нефрона. $T_{1/2}$ составляет примерно 8 ч. Примерно 70% дозы принятой внутрь выводится с мочой в течение 48 ч. $T_{1/2}$ не меняется при приеме совместно с кандесартаном. При использовании комбинации препаратов не выявлено дополнительного накопления гидрохлоротиазида в сравнении с монотерапией.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Кандесартан. У пожилых пациентов (старше 65 лет) C_{max} и AUC кандесартана увеличиваются на 50 и 80% соответственно по сравнению с молодыми пациентами. Однако гипотензивный эффект и частота развития побочных эффектов при применении Атаканда® Плюс не зависят от возраста пациентов.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек C_{max} и AUC кандесартана увеличивались на 50 и 70% соответственно, тогда как $T_{1/2}$ препарата не изменяется по сравнению с больными с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек C_{max} и AUC кандесартана увеличивались на 50 и 110% соответственно, а $T_{1/2}$ препарата увеличивался в 2 раза. У пациентов, находящихся на гемодиализе, были выявлены такие же фармакокинетические параметры кандесартана, как у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени отмечалось повышение AUC кандесартана на 23%.

Гидрохлоротиазид. $T_{1/2}$ более продолжителен у пациентов, страдающих почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активным или вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата, производным сульфонамидов;
- нарушения функции печени и/или холестаз;
- нарушения функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин/1,73 м^2);
- анурия;
- рефрактерная гипокалиемия и гиперкальциемия;
- подагра;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: тяжелая хроническая сердечная недостаточность; двухсторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки; гемодинамически значимый стеноз аортального и митрального клапана; у больных с цереброваскулярными заболеваниями и ИБС; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; у больных со сниженным ОЦК; цирроз печени; у пациентов, страдающих непереносимостью лактозы, с нарушением всасывания лактозы и галактозы; гипонатриемия; первичный гиперальдостеронизм; хирургическое вмешательство; у больных после трансплантации почки; почечная недостаточность; сахарный диабет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Опыт применения препарата Атаканд® Плюс у беременных ограничен.

Этих данных недостаточно чтобы судить о возможной опасности для плода в I триместре беременности. У человеческого эмбриона система кровоснабжения почки, которая зависит от развития РААС, начинает формироваться во II триместре беременности. Таким образом, риск для плода увеличивается при назначении Атаканда® Плюс в последние 6 мес беременности. Средства, оказывающие прямое воздействие на РААС, могут вызывать нарушения развития плода или оказывать негативное действие на новорожденного (артериальная гипотензия, нарушение функции почек, олигурия и/или анурия, олигогидрамнион, гипоплазия костей черепа, задержка внутриутробного развития), вплоть до летального исхода при применении препарата в последние 6 мес беременности. Были также описаны случаи гипоплазии легких, лицевые аномалии и контрактуры конечностей.

В исследованиях на животных выявлено повреждение почек в эмбриональном и неонатальном периодах при применении кандесартана. Предполагается, что механизм повреждения обусловлен фармакологическим воздействием препарата на РААС.

Гидрохлоротиазид способен уменьшить объем плазмы крови, а также уменьшить маточно-плацентарный кровоток, также может стать причиной тромбоцитопении у новорожденного.

Основываясь на полученной информации, не следует применять Атаканд® Плюс во время беременности. Если беременность наступила в период лечения Атакандом® Плюс, терапия должна быть прекращена (см. раздел «Противопоказания»).

В настоящее время неизвестно, проникает ли кандесартан в грудное молоко. Однако кандесартан выделяется из молока лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид проникает в молоко матери.

В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей, Атаканд® Плюс не должен применяться в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Рекомендуемая доза — 1 табл. 1 раз в сутки.

Рекомендуется титрование дозы кандесартана перед переводом пациента на терапию Атакандом® Плюс. При необходимости пациентов переводят с монотерапии Атакандом® на терапию препаратом Атаканд® Плюс.

Основной гипотензивный эффект достигается, как правило, в первые 4 нед после начала лечения.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек предпочтительнее применение петлевых диуретиков по сравнению с тиазидными. До начала терапии препаратом Атаканд® Плюс у пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина ≥30 мл/мин/1,73 м^2), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуется титрование дозы кандесартана (посредством монотерапии препаратом Атаканд®), начиная с 4 мг.

Препарат Атаканд® Плюс противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин/1,73 м^2).

Пациенты со сниженным ОЦК. Для пациентов с риском артериальной гипотензии, например для пациентов со сниженным ОЦК, рекомендуется титрование дозы кандесартана (посредством монотерапии препаратом Атаканд®), начиная с 4 мг.

Применение у детей и подростков. Безопасность и эффективность применения Атаканда® Плюс у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные действия, выявленные в ходе клинических исследований, носили умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Частота случаев прекращения терапии в связи с побочными эффектами была сходной при использовании кандесартана /гидрохлоротиазида (3,3%) и плацебо (2,7%).

В объединенном анализе результатов клинических исследований были отмечены следующие побочные эффекты, вызванные назначением кандесартана/гидрохлоротиазида. Описанные побочные эффекты наблюдались с частотой хотя бы на 1% больше, чем в группе плацебо.

Со стороны ЦНС: головокружение, слабость.

Кандесартан

О следующих побочных эффектах в ходе постмаркетингового применения препарата докладывалось очень редко (<1/10000).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз.

Нарушение метаболизма и заболевания, вызванные нарушением метаболизма: гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль.

Со стороны ЖКТ: тошнота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени или гепатит.

Со стороны кожных покровов: ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный зуд.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине, артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов.

Гидрохлоротиазид

При монотерапии гидрохлоротиазидом, обычно в дозе 25 мг или более, были отмечены следующие побочные эффекты: часто (>1/100), иногда (>1/1000 и <1/100), редко (<1/1000).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: редко — лейкопения, нейтропения/агранулоцитоз, тром-

боцитопения, апластическая анемия, депрессия костного мозга, анемия.
Со стороны иммунной системы: редко — анафилактические реакции.
Нарушение метаболизма и заболевания, вызванные нарушением метаболизма: часто — гипергликемия, гиперурикемия, гипонатриемия и гипокалиемия.
Со стороны ЦНС: часто — легкое головокружение, головная боль; редко — нарушение сна, депрессия, беспокойство, парестезии.
Со стороны органа зрения: редко — преходящая нечеткость изображения.
Со стороны ССС: иногда — ортостатическая гипотензия; редко — аритмия; некротический васкулит, кожный васкулит.
Со стороны органов дыхания: редко — затрудненное дыхание (пневмония и отек легких).
Со стороны пищеварительного тракта: иногда — потеря аппетита, диарея, запор; редко — панкреатит.
Со стороны печени: редко — внутрипеченочная холестатическая желтуха.
Со стороны кожных покровов: иногда — кожная сыпь, крапивница, реакции фотосенсибилизации; редко — некроз эпидермиса, реакции сходные с кожным эритематозом, рецидив кожного эритематоза.
Со стороны скелетно-мышечных и соединительных тканей: редко — миалгия.
Со стороны почек и мочеполовой системы: часто — глюкозурия; редко — нарушение функции почек и интерстициальный нефрит.
Общие нарушения: часто — слабость; редко — чувство жара.
Лабораторные показатели: часто — гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия; редко — повышение уровня креатинина.
Повышение содержания мочевой кислоты и АЛТ в плазме крови и уровня глюкозы в крови были отмечены как побочные эффекты, встречающиеся при использовании кандесартана цилексетила (примерная частота жалоб 1,1, 0,9 и 1% соответственно) незначительно чаще, чем при использовании плацебо (0,4, 0 и 0,2% соответственно). У отдельных пациентов, принимавших кандесартан/гидрохлоротиазид, наблюдалось незначительное снижение концентрации гемоглобина и увеличение АСТ в плазме крови.
Также наблюдалось повышение содержания креатинина, мочевины, гиперкалиемия и гипонатриемия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В фармакокинетических исследованиях было изучено сочетанное применение Атаканда® Плюс с гидрохлоротиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом. Клинически значимых лекарственных взаимодействий выявлено не было.
Кандесартан метаболизируется в печени в незначительной степени (CYP2C9). Проведенные исследования по взаимодействию не выявили влияния препарата на CYP2C9 и CYP3A4, действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.
Совместное применение Атаканда® Плюс с другими антигипертензивными средствами потенцирует гипотензивный эффект.
Следует ожидать, что действие гидрохлоротиазида, приводящее к потере калия, может быть усилено другими средствами, приводящими к потере калия и гипокалиемии (например диуретики, слабительные, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G натрий, производные салициловой кислоты).
Опыт применения других ЛС, действующих на РААС, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, и другими средствами,

которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

Индуцированная диуретическими средствами гипокалиемия и гипомагниемия предрасполагают к возможному кардиотоксическому действию гликозидов наперстянки и антиаритмических средств. При приеме Атаканд® Плюс параллельно с такими препаратами требуется контроль уровня калия в крови.

При сочетанном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Подобные реакции могут встречаться и при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II, в связи с чем рекомендуется контролировать уровень лития в сыворотке крови при комбинированном применении этих препаратов.

Биодоступность кандесартана не зависит от приема пищи.

Мочегонное, натрийуретическое и гипотензивное действия гидрохлоротиазида ослабляются НПВС.

Всасывание гидрохлоротиазида ослабляется при применении колестипола или колестирамина.

Действие недеполяризующих миорелаксантов (например тубокурарин) может быть усилено гидрохлоротиазидом.

Тиазидные диуретические средства могут вызывать повышение уровня кальция в крови в связи с уменьшением его экскреции. При необходимости приема кальцийсодержащих пищевых добавок или витамина D следует контролировать уровень кальция в плазме крови и при необходимости скорректировать дозу.

Тиазиды усиливают гипергликемическое действие бета-адреноблокаторов и диазоксида.

Антихолинергические средства (например атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность мочегонных средств на основе тиазидов вследствие снижения моторики ЖКТ.

Тиазиды могут увеличить риск неблагоприятного действия амантадина.

Тиазиды могут замедлить выведение цитостатических средств (таких как циклофосфамид, метотрексат) из организма и усилить их миелоподавляющее действие.

Риск гипокалиемии может увеличиться при сопутствующем приеме стероидных ЛС или адренокортикотропного гормона.

На фоне приема препарата может увеличиваться частота развития ортостатической гипотензии при приеме алкоголя, барбитуратов или общих анестетиков.

Лечение тиазидами может снижать толерантность к глюкозе. Может потребоваться подбор дозы противодиабетических препаратов, в т.ч. инсулина.

Гидрохлоротиазид может уменьшить влияние сосудосуживающих аминов, например эпинефрина (адреналин).

Гидрохлоротиазид может увеличить риск развития острой почечной недостаточности, особенно в совокупности с большими дозами йодированного наполнителя.

Значительное взаимодействие гидрохлоротиазида с пищей не обнаружено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* анализ фармакологических свойств препарата позволяет предположить, что основным проявлением передозировки может быть клинически выраженное снижение АД и головокружение. Были описаны отдельные случаи передозировки препарата (до 672 мг кандесартана), закончившиеся выздоровлением пациентов без тяжелых последствий.

Основным проявлением передозировки гидрохлоротиазидом является острая потеря жидкости и электролитов. Также наблюдались такие симптомы как головокружение, снижение АД, сухость во рту, тахикардия, желу-

дочковая аритмия, потеря сознания и мышечные судороги.

Лечение: при развитии клинически выраженного снижения АД необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента на спину и приподнять ноги. При необходимости следует увеличить ОЦК например путем в/в введения изотонического раствора хлорида натрия. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические средства. Выведение кандесартана и гидрохлоротиазида с помощью гемодиализа маловероятно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Нарушение функции почек*

В данной ситуации использование петлевых диуретиков предпочтительнее тиазидных. Для пациентов с почечной недостаточностью при использовании Атаканд® Плюс рекомендуется постоянно контролировать уровень калия, креатинина и мочевой кислоты.

Пересадка почки

Данные о применении Атаканда® Плюс у пациентов, недавно перенесших пересадку почки, отсутствуют.

Стеноз почечной артерии

Другие препараты, влияющие на РААС, например ингибиторы АПФ, могут привести к повышению содержания мочевины в крови и уровня креатинина в сыворотке пациентов с двухсторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки. Аналогичного эффекта следует ожидать и от антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Снижение ОЦК

У пациентов с дефицитом интраваскулярного объема и/или натрия возможно развитие симптоматической гипотензии, как описано для других препаратов, влияющих на РААС. Поэтому не рекомендуется применять Атаканд® Плюс до исчезновения данных симптомов.

Общая анестезия и хирургическое вмешательство

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время анестезии и при хирургических вмешательствах может развиться артериальная гипотензия в результате блокады ренин-ангиотензиновой системы. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей в/в введения жидкости и/или вазопрессоров.

Печеночная недостаточность

Пациентам, с нарушением функции печени или прогрессирующей болезнью печени, следует применять тиазиды с осторожностью в виду того, что незначительные колебания объема жидкости и электролитного состава могут вызвать печеночную кому. Данные о применении Атаканд® Плюс у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Стеноз аортального и митрального клапана (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия)

При назначении Атаканда® Плюс, как и других вазодилататоров, пациентам с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии антигипертензивными средствами, влияющими на РААС. В связи с этим не рекомендуется назначать таким пациентам Атаканд® Плюс.

Нарушение водно-солевого баланса

Как и во всех случаях приема препаратов, обладающих мочегонным действием, следует контролировать электролиты в плазме крови.

Препараты на основе тиазидов, обладающие мочегонным действием, способны уменьшить выделение ионов кальция с мочой и могут вызвать скачкообразные изменения и незна-

чительное увеличение концентрации ионов кальция в плазме крови.
Тиазиды, в т.ч. и гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушения водно-солевого баланса (гиперкальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия и гипохлоремический алкалоз).
Выявленная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гипертиреоза. Прием тиазидных средств следует прекратить до получения результатов анализов исследования паращитовидной железы.
Гидрохлоротиазид дозозависимо увеличивает выделение калия, что может стать причиной гипокалиемии. Подобное действие гидрохлоротиазида проявляется меньше, если применять его в сочетании с кандесартана цилексетилом. Риск гипокалиемии оказывается повышенным у пациентов, страдающих циррозом печени, с повышенным диурезом, у пациентов, принимающих жидкость с пониженным содержанием солей, и проходящих параллельно курс лечения кортикостероидами или принимающих АКТГ.
На основании опыта применения препаратов, влияющих на РААС, параллельное применение Атаканд® Плюс и увеличивающих выделение калия мочегонных средств можно компенсировать применением пищевых добавок, содержащих калий, или других препаратов, способных повысить содержание калия в плазме крови.
Применение Атаканд® Плюс с ингибиторами АПФ или рецептора ангиотензина II может вызвать гипокалиемию, особенно если пациент страдает от сердечной недостаточности или почечной недостаточности, хотя подобные случаи документально не зарегистрированы.
Показано, что тиазиды увеличивают выделение магния, что может вызвать гипомагниемию.
Влияние на метаболизм и эндокринную систему
Лечение тиазидами может нарушить уровень глюкозы в крови. Может потребоваться подбор дозы гипогликемических средств, в т.ч. инсулина. Во время терапии тиазидом возможно проявление латентно протекающего сахарного диабета. С лечением тиазидом также связывают увеличение уровня холестерина и триглицеридов. Однако при использовании Атаканд® Плюс, содержащего дозу гидрохлоротиазида 12,5 мг, наблюдалось минимальное количество либо отсутствие подобных эффектов. Тиазидные диуретики увеличивают концентрацию мочевой кислоты в плазме крови и могут способствовать возникновению подагры у предрасположенных больных.
Общие
Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности РААС (например больные с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на РААС. Назначение подобных препаратов сопровождается у этих больных резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и реже – острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II. Резкое снижение АД у больных с ишемической кардиопатией или цереброваскулярными заболеваниями ишемического генеза, при использовании любых антигипертензивных средств, может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.
Проявление реакций повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду возможно и у пациентов, не имевших ранее аллергии или бронхиальной астмы, но оно более вероятно для пациентов, имевших подобные симптомы.

При использовании тиазидных диуретиков отмечены случаи обострения или появления симптомов себоре и.
Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам, страдающим от редких наследственных заболеваний, проявляющихся в отсутствии толерантности к лактозе, дефиците лактазы или нарушении всасывания глюкозы и лактозы.
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Влияние на способность управлять автомобилем или работать с техникой не изучалось, но фармакодинамические свойства препарата указывают на то, что подобное влияние отсутствует. Пациентам следует быть осторожными при управлении автотранспортом или работе с техникой, поскольку во время лечения может возникать головокружение и может наблюдаться повышенная усталость.
ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки.* По 14 табл. в блистере из ПВХ/алюминия; по 2 блистера в картонной пачке.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АТЕРОКЛЕФИТ®

Эвалар ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Экстракт для приема внутрь жидкий
для получения 1000 мл препарата используют
активный компонент:
клевера трава. . . . . 500 г
вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый) 40% — достаточное количество для получения 1000 мл препарата

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Жидкость от светло- до темно-коричневого цвета со специфическим запахом. При хранении допускается появление осадка.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Атероклефит® представляет собой жидкий экстракт из травы клевера красного, полученный путем двойной экстракции сырья 40% этанолом. Согласно результатам проведенных доклинических исследований, жидкий экстракт травы клевера красного обладает умеренным гиполипидемическим действием: способствует снижению концентрации общего холестерина, концентрации ЛПНП и повышению концентрации ЛПВП.
Механизм действия жидкого экстракта травы клевера красного связан с перераспределением холестерина из ЛПНП в ЛПВП, в составе которых холестерин быстрее метаболизируется и выводится из организма. Жидкий экстракт травы клевера красного также способствует снижению интенсивности перекисного окисления липидов, в результате чего уменьшается перекисная модификация липопротеидов и нормализуется проницаемость сосудистой стенки.
ФАРМАКОКИНЕТИКА. Данные отсутствуют.

экстр. жидк. для приема внутрь, бут. темн. стекл. 100 мл, пач. картон. 1
Атероклефит®

ПОКАЗАНИЯ. Гиперлипидемия IIа типа по Фредериксону, слабовыраженная.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- возраст до 18 лет;
- черепно-мозговая травма;
- заболевания головного мозга;
- заболевания печени;
- выраженные нарушения функции почек;
- алкоголизм.

С осторожностью: при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести.

Лицам, имеющим хронические заболевания, перед применением препарата обязательно проконсультироваться с врачом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 1 ч.ложке препарата, предварительно разведенного в 1/3 стакана воды, 3 раза в день за 30 мин до приема пищи. Курс лечения — 3–6 мес. Проведение повторного курса лечения возможно по рекомендации врача.

Перед назначением препарата пациент должен быть переведен на гипохолестеринемическую диету, которую необходимо соблюдать в течение всего периода терапии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции (кожный зуд, сыпь), а также тошнота, головная боль, ощущение горечи во рту.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В настоящее время нет данных о взаимодействии препарата Атероклефит® с другими лекарственными препаратами, в частности гиполипидемическими.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При применении препарата в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, возможно появление симптомов алкогольной интоксикации.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Содержание этанола в препарате составляет не менее 35%. Разовая доза препарата (1 ч.ложка) содержит 1,58 г абсолютного спирта, максимальная суточная доза (3 ч.ложки) содержит 4,74 г абсолютного спирта.

В период терапии препаратом Атероклефит® необходим контроль активности печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы, контроль функции почек.

Женщины детородного возраста при применении препарата должны использовать надежные методы контрацепции.

Не следует превышать указанную суточную дозу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. В период лечения препаратом Атероклефит® необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Экстракт для приема внутрь жидкий*. По 30, 50 или 100 мл в бутылках из коричневого или оранжевого стекла для ЛС, укупоренных крышками навинчиваемыми с уплотняющим элементом и контролем первого вскрытия. Каждую бутылку помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Аторвастатин (Atorvastatinum)*

Синонимы

Аторис®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 135

Липримар®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*..... 431

АТОРИС® (ATORIS)

Аторвастатин **135**

KRKA (Словения)

табл. п.п.о. 20 мг, бл. 10, пач. картон. 9
Аторис®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... . . 1 табл.
активное вещество:
аторвастатин кальция . . . 10,36 мг 20,72 мг
(эквивалентно 10 или 20 мг аторвастатина соответственно)
вспомогательные вещества: повидон; натрия лаурилсульфат; кальция карбонат; МКЦ; лактозы моногидрат; натрия кроскармеллоза; магния стеарат
оболочка пленочная: Opadry II HP 85F28751 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (Е171), макрогол 3000, тальк)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... . . 1 табл.
активное вещество:
аторвастатин кальция . . . 31,08 мг
(эквивалентно 30 мг аторвастатина) 61,16 мг
(эквивалентно 60 мг аторвастатина) 82,88 мг
(эквивалентно 80 мг аторвастатина)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; МКЦ; гипролоза; кроскармеллоза натрия; кросповидон, тип А; полисорбат 80; натрия гидроксид; магния стеарат
оболочка пленочная: Opadry II HP 85F28751 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (Е171), макрогол 3000, тальк)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... . . 1 табл.
активное вещество:
аторвастатин кальция . . . 41,44 мг
(эквивалентно 40 мг аторвастатина)
вспомогательные вещества: повидон; натрия лаурилсульфат; кальция карбонат; МКЦ; лактозы моногидрат; натрия кроскармеллоза; кросповидон; магния стеарат
оболочка: Opadry White Y-1-7000 (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 400)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки по 10 или 20 мг:* круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. Вид на изломе: белая масса с шероховатой поверхностью.
Таблетки по 30 мг: круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с фаской.
Таблетки по 40 мг: круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Аторвастатин — гиполипидемическое средст-

во из группы статинов. Основным механизмом действия аторвастатина является ингибирование активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А- (ГМГ-КоА-) редуктазы — фермента, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Это превращение является одним из ранних этапов в цепи синтеза холестерина в организме. Подавление аторвастатином синтеза холестерина приводит к повышению реактивности рецепторов ЛПНП в печени, а также во внепеченочных тканях. Эти рецепторы связывают частицы ЛПНП и удаляют их из плазмы крови, что приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП в крови.

Антиатеросклеротический эффект аторвастатина является следствием воздействия препарата на стенки сосудов и компоненты крови. Препарат подавляет синтез изопреноидов, являющихся факторами роста клеток внутренней оболочки сосудов. Под действием аторвастатина улучшается эндотелийзависимое расширение кровеносных сосудов. Аторвастатин снижает содержание холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов. Вызывает повышение содержания холестерина ЛПВП и аполипопротеина А. Аторвастатин повышает сывороточные уровни Хс-ЛПВН и снижает значения соотношений Хс-ЛПНП / Хс-ЛПВП и общего холестерина / Хс-ЛПВП.

Аторвастатин снижает вязкость плазмы крови и активность некоторых факторов свертывания и агрегации тромбоцитов. Благодаря этому он улучшает гемодинамику и нормализует состояние свертывающей системы. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы также оказывают действие на метаболизм макрофагов, блокируют их активацию и предупреждают разрыв атеросклеротической бляшки.

Препарат назначается при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения.

Как правило, терапевтический эффект Аториса® развивается после 2 нед приема препарата, а максимальный эффект достигается через 4 нед.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция аторвастатина высокая, примерно 80% всасывается из ЖКТ. Время наступления C_{max} в среднем — 1–2 ч. У женщин C_{max} выше на 20%, а показатель AUC ниже на 10%. Различия фармакокинетики у пациентов по возрасту и полу незначительные и не требуют коррекции дозы.

У больных с алкогольным циррозом печени T_{max} в 16 раз выше нормы. Вследствие интенсивного метаболизма при первом прохождении через печень биодоступность аторвастатина низкая (12%).

Средний объем распределения аторвастатина равен 381 л. Более 98% аторвастатина связывается с белками плазмы крови. Аторвастатин не проникает через ГЭБ. Метаболизируется преимущественно в печени под действием цитохрома P450 3A4 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированные метаболиты, продукты бета-окисления). Это активные метаболиты, которые обусловливают примерно 70% ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, которая сохраняется 20–30 ч.

$T_{1/2}$ аторвастатина равняется 14 ч. Выводится в основном с желчью (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции, не выводится в ходе гемодиализа). Примерно 46% аторвастатина выводится через кишечник и менее 2% — почками.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (II тип по Фредериксону);

- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону);
- дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете);
- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;
- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

- первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития: возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий уровень Хс-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч.на фоне дислипидемии;

- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной стадии (в т.ч. активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит);
- печеночная недостаточность;
- цирроз печени любой этиологии;
- повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- заболевания скелетных мышц;
- беременность и период лактации, а также применение у женщин репродуктивного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- галактоземия (т.к. препарат содержит лактозу) или синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы, дефицит лактазы.

С осторожностью: алкоголизм, заболевания печени в анамнезе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Аторвастатин противопоказан к применению у беременных и кормящих матерей. Препарат назначают женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности у них очень низкая, а пациентка информирована о возможном риске для плода. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции.

При необходимости назначения Аториса® следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. До начала лечения Аторисом® больной должен быть переведен на гиполипидемическую диету, которую необходимо соблюдать во время терапии препаратом.

Внутрь, независимо от приема пищи, однократно (в любое время дня, но в одно и тоже время), каждый день.

Рекомендуемая начальная доза — 10 мг ежедневно. Доза препарата варьирует от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и подбирается с учетом исходного уровня Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального терапевтического эффекта.

Терапевтический эффект Аториса® развивается через 2 нед приема препарата, а максимальный эффект достигается через 4 нед. Поэтому дозу не следует изменять раньше чем через 4 нед после начала приема препарата.

При первичной (гетерозиготной наследственной и полигенной) гиперхолестеринемии (тип IIa) и смешанной гиперлипидемии (тип IIb) лечение начинают с начальной дозы 10 мг 1 раз в сутки, которую увеличивают через 4 нед в зависимости от реакции пациента. Максимальная суточная доза — 80 мг.

При гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии начальная доза подбирается индивидуально, в зависимости от выраженности заболевания. При использовании максимальной суточной дозы 80 мг (однократно) отмечался наиболее оптимальный эффект.

Аторис® применяют в качестве дополнительной терапии к другим методам лечения (плазмаферез) или в качестве основного лечения, если терапия другими методами невозможна.

Для пациентов пожилого возраста, а также с заболеваниями почек коррекции дозы не требуется.

Пациентам с нарушениями функции печени препарат назначают с осторожностью в связи с замедлением выведения его из организма. В данной ситуации необходим контроль клинических и лабораторных показателей, и при выявлении значительных патологических изменений доза должна быть уменьшена, или лечение должно быть прекращено.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* головная боль, головокружение, астенический синдром, бессонница или сонливость, кошмарные сновидения, амнезия, парестезии, периферическая нейропатия, недомогание.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, назофарингит, носовое кровотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, вазодилатация, мигрень, постуральная гипотензия, повышение АД, флебит, аритмия.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диспепсия, запор или диарея, метеоризм, гастралгия, абдоминальная боль, анорексия или повышение аппетита, панкреатит, холестатическая желтуха, повышение активности печеночных ферментов, гепатит, нарушение вкусового восприятия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия, боль в спине, припухлость суставов, миопатия, судороги мышц, миозит, рабдомиолиз, тендопатия.

Со стороны мочеполовой системы: импотенция, вторичная почечная недостаточность.

Со стороны кожных покровов: алопеция.

Аллергические реакции: кожный зуд, кожная сыпь, контактный дерматит, редко крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия, мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Лабораторные показатели: гипергликемия, гипогликемия, повышение сывороточной КФК, повышение активности АЛТ, АСТ.

Прочие: периферические отеки, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, лихорадка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение аторвастатина с циклоспорином, антибиотиками (эритромицин, кларитромицин, квинупристин/далфопристин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (индинавир, ритонавир), противогрибковыми средствами (флуконазол, итраконазол, кетоконазол) или с нефазодоном может приводить к повышению содержания аторвастатина в сыворотке крови, что повышает риск возникновения миопатии с рабдомиолизом и почечной недостаточности. Сходное взаимодействие возможно при сочетанном приеме

Аториса® с производными фиброевой кислоты (фибратами) и ниацином (никотиновой кислотой).

Одновременный прием аторвастатина с фенитоином и рифампицином может приводить к уменьшению эффективности аторвастатина. При совместном приеме антациды (суспензия гидроксидов магния и алюминия) снижают содержание аторвастатина в плазме крови.

При одновременном приеме аторвастатина с колестиполом концентрация аторвастатина в плазме понижается на 25%, но терапевтический эффект комбинации выше, чем эффект одного аторвастатина.

Одновременное применение с ЛС, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т.ч. циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

У больных, одновременно получающих 80 мг аторвастатина и дигоксин, содержание дигоксина в плазме возрастает примерно на 20%. Больных, получающих аторвастатин с дигоксином, следует наблюдать.

При совместном приеме аторвастатина с пероральными контрацептивами (норэтиндрон и этинилэстрадиол) возможно усиление всасывания контрацептивов и повышение их концентрации в плазме крови. Следует контролировать выбор контрацептивов у женщин, получающих аторвастатин.

Одновременный прием аторвастатина с варфарином может усиливать в первые дни действие варфарина на показатели свертывания крови (уменьшение ПВ). Этот эффект исчезает после 15 дней совместного приема указанных препаратов.

Циметидин — клинически значимого взаимодействия нет.

Одновременный прием с ингибиторами протеаз ведет к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Употребление сока грейпфрута в течение лечения Аторисом® может приводить к повышению концентрации препарата в плазме крови. В связи с этим больные, принимающие Аторис®, должны избегать употребления этого сока более 1,2 л в день.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при развитии миопатии с последующим рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью (редкий, но тяжелый побочный эффект) препарат должен быть немедленно отменен.

Лечение: больному необходимо ввести диуретик и раствор натрия гидрокарбоната. При необходимости следует провести гемодиализ. Рабдомиолиз может приводить к гиперкалиемии, для устранения которой требуется внутривенное введение кальция хлорида или кальция глюконата, инфузия глюкозы с инсулином, использование обменников ионов калия или, в тяжелых случаях, проведение гемодиализа. Поскольку аторвастатин в значительной степени связан с белками плазмы крови, гемодиализ является относительно малоэффективным способом удаления этого вещества из организма.

Общие мероприятия: мониторинг и поддержание жизненных функций и предупреждение дальнейшего всасывания препарата (промывание желудка, назначение активированного угля или слабительных средств).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом терапии Аторисом® больному необходимо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен соблюдать во время всего периода лечения.

Повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови может наблюдаться в течение лечения Аторисом®. Это повышение, как правило, небольшое и не имеет клинического значения. Однако рекомендуется контроль активности печеночных ферментов в сыворотке крови до ле-

чения, через 6 и 12 нед и при увеличении дозы аторвастатина. Если отмечается трехкратное относительно верхних границ нормы повышение активности АСТ и/или АЛТ, лечение Аторисом® должно быть прекращено. Аторвастатин может вызвать повышение активности креатинфосфокиназы и аминотрансфераз.

У женщин репродуктивного возраста, не использующих надежную контрацепцию, использование Аториса® не рекомендуется. Если пациентка планирует беременность, она должна прекратить прием Аториса®, по крайней мере, за месяц до запланированной беременности.

Лечение Аторисом® может вызвать миопатию, которая иногда сопровождается рабдомиолизом, приводящим к острой почечной недостаточности. Риск этого осложнения возрастает при одновременном приеме с Аторисом® одного или нескольких из следующих лекарственных препаратов: производные фиброевой кислоты, ниацин, циклоспорин, нефазодон, некоторые антибиотики, противогрибковые средства из группы азолов, ингибиторы ВИЧ-протеаз.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. О неблагоприятном влиянии Аториса® на способность управлять автомобилем и работу с механизмами не сообщалось.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг.* По 10 шт. в блистере. 3 или 9 блистеров в картонной пачке.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг и 40 мг. По 10 шт. в блистере. 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ацетилсалициловая кислота (Acidum acetylsalicylicum)

Синонимы

Аспирин® Кардио: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 107

Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел (Acidum acetylsalicylicum+Clopidogrelum)*

Синонимы

Коплавикс®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 355

Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид (Acidum acetylsalicylicum+Magnesii hydroxydum)

Синонимы

Кардиомагнил®: табл. п.п.о. *(Takeda)* 297

Бенциклан (Bencyclanum)*

Синонимы

Галидор®: р-р для в/в и в/м введ., табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 241

БЕТАЛОК® ЗОК (BETALOC® ZOK)

Метопролол* **476**

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

активное вещество:

метопролола сукцинат. . . 23,75 мг
47,5 мг
95 мг

(соответствует 19,5, 39 и 78 мг метопролола или 25, 50 и 100 мг метопролола тартрата соответственно)

вспомогательные вещества: этилцеллюлоза — 21,5/23/46 мг; гипролоза — 6,13/7/13 мг; гипромеллоза — 5,64/6,2/9,8 мг; МКЦ — 94,9/120/180 мг; парафин — 0,06/0,1/0,2 мг; макрогол — 1,41/1,6/2,4 мг; кремния диоксид — 14,6/12/24 мг; натрия стеарилфумарат — 0,241/0,3/0,5 мг; титана диоксид — 1,41/1,6/2,4 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Беталок® ЗОК, 25 мг:* овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, покрытые оболочкой; с насечкой на обеих сторонах и гравировкой «А/β» на одной стороне.

Беталок® ЗОК, 50 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, покрытые оболочкой; с насечкой на одной стороне и гравировкой «А/mo» на другой стороне.

Беталок® ЗОК, 100 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, покрытые оболочкой; с насечкой на одной стороне и гравировкой «А/ms» на другой стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Метопролол — β_1-адреноблокатор, блокирующий β_1-рецепторы в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования β_2-рецепторов.

Метопролол обладает незначительным мембраностабилизирующим эффектом и не проявляет активности частичного агониста.

Метопролол снижает или ингибирует агонистическое действие, которое оказывают на сердечную деятельность катехоламины, выделяющиеся при нервных и физических стрессах. Это означает, что метопролол обладает способностью препятствовать увеличению ЧСС, минутного объема и усилению сократимости сердца, а также повышению АД, вызываемых резким выбросом катехоламинов.

табл. п.п.о. замедл. высв. 50, 100 мг, фл. пластик. 30, пач. картон. 1
Беталок® ЗОК

В отличие от обычных таблетированных лекарственных форм селективных β_1-адреноблокаторов (включая метопролола тартрат), при применении препарата Беталок® ЗОК наблюдается постоянная концентрация препарата в плазме крови и обеспечивается устойчивый клинический эффект (β_1-блокада) в течение более чем 24 ч.

Вследствие отсутствия явных пиковых концентраций в плазме, клинически Беталок® ЗОК характеризуется лучшей β_1-селективностью по сравнению с обычными таблетированными формами β_1-адреноблокаторов. Кроме того, в значительной степени уменьшается потенциальный риск побочных эффектов, наблюдаемых при пиковых концентрациях препарата в плазме, например брадикардия и слабость в ногах при ходьбе.

Пациентам с симптомами обструктивных заболеваний легких при не-

обходимости можно назначать Беталок® ЗОК в сочетании с β_2-адреномиметиками. При совместном использовании с β_2-адреномиметиками Беталок® ЗОК в терапевтических дозах в меньшей степени влияет на вызываемую β_2-адреномиметиками бронходилатацию, чем неселективные β-адреноблокаторы. Метопролол в меньшей степени, чем неселективные β-адреноблокаторы, влияет на продукцию инсулина и углеводный метаболизм. Влияние препарата на реакцию ССС в условиях гипогликемии значительно менее выражено по сравнению с неселективными β-адреноблокаторами.

Применение препарата Беталок® ЗОК при артериальной гипертензии приводит к значительному снижению АД в течение более чем 24 ч, как в положении лежа и стоя, так и при нагрузке. В начале терапии метопрололом отмечается увеличение сосудистого сопротивления. Однако при длительном приеме возможно снижение АД вследствие уменьшения сосудистого сопротивления при неизменном сердечном выбросе.

В исследовании *MERIT-HF* (исследование выживаемости при хронической сердечной недостаточности (класс II–IV по классификации *NYHA*) и сниженной фракции сердечного выброса (≤0,4), включавшее 3991 пациента) Беталок® ЗОК показал повышение выживаемости и снижение частоты госпитализаций. При длительном лечении пациенты достигали общего улучшения симптомов (по классам *NYHA*). Также терапия с применением Беталок® ЗОК показала повышение фракции выброса левого желудочка, снижение конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка.

Качество жизни в период лечения препаратом Беталок® ЗОК не ухудшается или улучшается. Улучшение качества жизни при лечении препаратом Беталок® ЗОК наблюдали у пациентов после инфаркта миокарда.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При контакте с жидкостью таблетки быстро распадаются, при этом происходит диспергирование активного вещества в ЖКТ. Скорость высвобождения активного вещества зависит от кислотности среды. Длительность терапевтического эффекта после приема препарата Беталок® ЗОК в лекарственной форме таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой, составляет более 24 ч, при этом достигается постоянная скорость высвобождения активного вещества в течение 20 ч. $T_{1/2}$ составляет в среднем 3,5 ч.

Беталок® ЗОК полностью абсорбируется после приема внутрь. Системная биодоступность после приема внутрь однократной дозы составляет приблизительно 30–40%.

Метопролол подвергается окислительному метаболизму в печени. Три основных метаболита метопролола не обнаруживали клинически значимого β-блокирующего эффекта. Около 5% пероральной дозы препарата выводится с мочой в неизмененном виде, остальная часть препарата выводится в виде метаболитов. Связь с белками плазмы крови низкая, примерно 5–10%.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- стенокардия;
- стабильная симптоматическая хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению хронической сердечной недостаточности);
- снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда;
- нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилля-

ции предсердий и желудочковых экстрасистолах;
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- профилактика приступов мигрени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- известная повышенная чувствительность к метопрололу и его компонентам или к другим β-адреноблокаторам;
- AV блокада II и III степени;
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- постоянная или интермиттирующая терапия инотропными препаратами, действующими на β-адренорецепторы;
- клинически значимая синусовая брадикардия;
- синдром слабости синусного узла;
- кардиогенный шок;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения, в т.ч. при угрозе гангрены;
- артериальная гипотензия;
- подозрение на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 уд./мин, интервале PQ более 0,24 с или сАД менее 100 мм рт. ст.;
- в/в введение БКК типа верапамила;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: AV блокада I степени; стенокардия Принцметала; бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь легких; сахарный диабет; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; совместное назначение с сердечными гликозидами.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Как и большинство препаратов, Беталок® ЗОК не следует назначать во время беременности и в период грудного кормления, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка. Как и другие антигипертензивные средства, β-адреноблокаторы могут вызывать побочные эффекты, например брадикардию у плода, новорожденных или детей, находящихся на грудном вскармливании.

Количество метопролола, выделяющееся в грудное молоко, и β-блокирующее действие у ребенка, находящегося на грудном вскармливании (при приеме матерью метопролола в терапевтических дозах), являются незначительными.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Беталок® ЗОК предназначен для ежедневного приема 1 раз в сутки, рекомендуется принимать препарат утром. Таблетку Беталок® ЗОК следует проглатывать, запивая жидкостью. Таблетки (или таблетки, разделенные пополам) не следует разжевывать или крошить. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При подборе дозы необходимо избегать развития брадикардии.

Артериальная гипертензия. По 50–100 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 100 мг/сут или добавить другое антигипертензивное средство, предпочтительнее диуретик и кальция антагонист дигидропиридинового ряда.

Стенокардия. По 100–200 мг Беталок® ЗОК 1 раз в сутки. При необходимости к терапии может быть добавлен другой антиангинальный препарат.

Стабильная симптоматическая хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка. Пациенты должны находиться в стадии стабильной хронической сердечной недостаточности без эпизодов обострения в течение последних 6 нед и без изменений в основной терапии в течение последних 2 нед.

Терапия сердечной недостаточности β-адреноблокаторами иногда может

привести к временному ухудшению симптоматической картины. В некоторых случаях возможно продолжение терапии или снижение дозы, в ряде случаев может возникнуть необходимость отмены препарата.

Стабильная хроническая сердечная недостаточность, II функциональный класс. Рекомендуемая начальная доза Беталок® ЗОК в первые 2 нед — 25 мг 1 раз в сутки. После 2 нед терапии доза может быть увеличена до 50 мг 1 раз в сутки и далее может удваиваться каждые 2 нед.

Поддерживающая доза для длительного лечения — 200 мг Беталок® ЗОК 1 раз в сутки.

Стабильная хроническая сердечная недостаточность, III–IV функциональный класс. Рекомендуемая начальная доза в первые 2 нед — 12,5 мг Беталок® ЗОК (половина таблетки 25 мг) 1 раз в сутки. Доза подбирается индивидуально. В период увеличения дозы пациент должен находиться под наблюдением, т.к. у некоторых пациентов симптомы сердечной недостаточности могут ухудшиться.

Через 1–2 нед доза может быть увеличена до 25 мг Беталок® ЗОК 1 раз в сутки. Затем, по прошествии 2 нед, доза может быть увеличена до 50 мг 1 раз в сутки. Пациентам, которые хорошо переносят препарат, можно удваивать дозу каждые 2 нед до достижения максимальной дозы — 200 мг Беталок® ЗОК 1 раз в сутки.

В случае артериальной гипотензии и/или брадикардии может понадобиться уменьшение сопутствующей терапии или снижение дозы Беталок® ЗОК. Артериальная гипотензия в начале терапии не обязательно указывает, что данная доза Беталок® ЗОК не будет переноситься при дальнейшем длительном лечении. Однако доза не должна повышаться до тех пор, пока состояние не стабилизируется. Может потребоваться контроль функции почек.

Нарушения сердечного ритма. По 100–200 мг Беталок® ЗОК 1 раз в сутки.

Поддерживающее лечение после инфаркта миокарда. По 200 мг Беталок® ЗОК 1 раз в сутки.

Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией. По 100 мг Беталок® ЗОК 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг/сут.

Профилактика приступов мигрени. По 100–200 мг Беталок® ЗОК 1 раз в сутки.

Нарушение функции почек. Нет необходимости корректировать дозу у пациентов с нарушением функции почек.

Нарушение функции печени. Обычно из-за низкой степени связи с белками плазмы коррекция дозы метопролола не требуется. Однако при тяжелом нарушении функции печени (у пациентов с тяжелой формой цирроза печени или портокавальным анастомозом) может потребоваться снижение дозы.

Пожилой возраст. Нет необходимости корректировать дозу у пациентов пожилого возраста.

Дети. Опыт применения препарата Беталок® ЗОК у детей ограничен.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Беталок® ЗОК хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми.

Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%); часто (1–9,9%); нечасто (0,1–0,9%); редко (0,01–0,09%); очень редко (<0,01%).

Со стороны ССС: часто — брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей, ощущение сердцебиения; нечасто — временное усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда, отеки, боли в области сердца; редко — другие нарушения проводимости,

аритмии; очень редко — гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения.

Со стороны ЦНС: очень часто — повышенная утомляемость; часто — головокружение, головная боль; нечасто — парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко — повышенная нервная возбудимость, тревожность; очень редко — амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, боли в области живота, диарея, запор; нечасто — рвота; редко — сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны печени: редко — нарушения функции печени; очень редко — гепатит.

Со стороны кожных покровов: нечасто — кожная сыпь (по типу псориазоподобной крапивницы), повышенное потоотделение; редко — выпадение волос; очень редко — фотосенсибилизация, обострение псориаза.

Со стороны органов дыхания: часто — одышка при физической нагрузке; нечасто — бронхоспазм; редко — ринит.

Со стороны органов чувств: редко — нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко — звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений.

Со стороны скелетно-мышечной системы: очень редко — артралгия.

Со стороны обмена веществ: нечасто — увеличение массы тела.

Со стороны системы крови: очень редко — тромбоцитопения.

Прочие: редко — импотенция/сексуальная дисфункция.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Метопролол является субстратом CYP2D6, в связи с чем препараты, ингибирующие CYP2D6 (хинидин, тербинафин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, целекоксиб, пропафенон и дифенгидрамин), могут влиять на плазменную концентрацию метопролола.

Следует избегать совместного применения Беталок® ЗОК со следующими ЛС.

Производные барбитуровой кислоты. Барбитураты (исследование проводилось с пентобарбиталом) усиливают метаболизм метопролола вследствие индукции ферментов.

Пропафенон. При назначении пропафенона четырем пациентам, получавшим лечение метопрололом, отмечалось увеличение плазменной концентрации метопролола в 2–5 раз, при этом у двух пациентов отмечались побочные эффекты, характерные для метопролола. Данное взаимодействие было подтверждено в ходе исследования данных 8 добровольцев. Вероятно, взаимодействие обусловлено ингибированием пропафеноном, подобно хинидину, метаболизма метопролола посредством системы цитохрома P450 2D6. Принимая во внимание тот факт, что пропафенон обладает свойствами β-адреноблокатора, совместное назначение метопролола и пропафенона не представляется целесообразным.

Верапамил. Комбинация β-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол и пиндолол) и верапамила может вызывать брадикардию и приводить к снижению АД. Верапамил и β-адреноблокаторы имеют взаимодополняющий ингибирующий эффект на AV проводимость и функцию синусного узла.

Комбинация препарата Беталок® ЗОК со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы.

Амиодарон. Совместное применение амиодарона и метопролола может приводить к выраженной синусовой брадикардии. Принимая во внимание крайне длительный $T_{1/2}$ амиодарона (50 дней), следует учитывать возможное взаимодействие спустя продолжительное время после отмены амиодарона.

Антиаритмические средства I класса. Антиаритмические средства I класса и β-адреноблокаторы могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта, который может приводить к серьезным гемодинамическим побочным эффектам у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Также следует избегать подобной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусного узла и нарушением AV проводимости. Взаимодействие описано на примере дизопирамида.

НПВС. НПВС ослабляют антигипертензивный эффект β-адреноблокаторов. Данное взаимодействие документировано для индометацина. Вероятно, описанное взаимодействие не будет отмечаться при взаимодействии с сулиндаком. Отрицательное взаимодействие было отмечено в исследованиях с диклофенаком.

Дифенгидрамин. Дифенгидрамин уменьшает клиренс метопролола до α-гидроксиметопролола в 2,5 раза. Одновременно наблюдается усиление действия метопролола.

Дилтиазем. Дилтиазем и β-адреноблокаторы взаимно усиливают ингибирующий эффект на AV проводимость и функцию синусного узла. При комбинации метопролола с дилтиаземом отмечались случаи выраженной брадикардии.

Эпинефрин (адреналин). Сообщалось о 10 случаях выраженной артериальной гипертензии и брадикардии у пациентов, принимавших неселективные β-адреноблокаторы (включая пиндолол и пропранолол) и получавших эпинефрин (адреналин). Взаимодействие отмечено и в группе здоровых добровольцев. Предполагается, что подобные реакции могут наблюдаться и при применении эпинефрина совместно с местными анестетиками при случайном попадании в сосудистое русло. Предполагается, что этот риск гораздо ниже при применении кардиоселективных β-адреноблокаторов.

Фенилпропаноламин. Фенилпропаноламин (норэфедрин) в разовой дозе 50 мг может вызывать повышение дАД до патологических значений у здоровых добровольцев. Пропранолол в основном препятствует повышению АД, вызываемому фенилпропаноламином. Однако β-адреноблокаторы могут вызывать реакции парадоксальной артериальной гипертензии у пациентов, получающих высокие дозы фенилпропаноламина. Сообщалось о нескольких случаях развития гипертонического криза на фоне приема фенилпропаноламина.

Хинидин. Хинидин ингибирует метаболизм метопролола у особой группы пациентов с быстрым гидроксилированием (в Швеции примерно 90% населения), вызывая, главным образом, значительное увеличение плазменной концентрации метопролола и усиление β-блокады. Полагают, что подобное взаимодействие характерно и для других β-адреноблокаторов, в метаболизме которых участвует цитохром P450 2D6.

Клонидин. Гипертензивные реакции при резкой отмене клонидина могут усиливаться при совместном приеме β-адреноблокаторов. При совместном применении, в случае отмены клонидина, прекращение приема β-адреноблокаторов следует начинать за несколько дней до отмены клонидина.

Рифампицин. Рифампицин может усиливать метаболизм метопролола, уменьшая плазменную концентрацию метопролола.

Пациенты, одновременно принимающие метопролол и другие β-адреноблокаторы (глазные капли) или ингибиторы МАО, должны находиться под тщательным наблюдением. На фоне приема β-адреноблокаторов ингаляционные анестетики усиливают кардиодепрессивное действие. На

фоне приема β-адреноблокаторов пациентам, получающим гипогликемические средства для приема внутрь, может потребоваться коррекция дозы последних.

Плазменная концентрация метопролола может повышаться при приеме циметидина или гидралазина.

Сердечные гликозиды при совместном применении с β-адреноблокаторами могут увеличивать время AV проводимости и вызывать брадикардию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Токсичность:* метопролол в дозе 7,5 г у взрослого вызвал интоксикацию с летальным исходом. У 5-летнего ребенка, принявшего 100 мг метопролола, после промывания желудка не отмечалось признаков интоксикации. Прием 450 мг метопролола подростком 12 лет привел к умеренной интоксикации. Прием 1,4 и 2,5 г метопролола взрослыми вызвал умеренную и тяжелую интоксикацию соответственно. Прием 7,5 г взрослым привел к крайне тяжелой интоксикации.

Симптомы: при передозировке метопролола наиболее серьезными являются симптомы со стороны ССС, однако иногда, особенно у детей и подростков, могут преобладать симптомы со стороны ЦНС и подавление легочной функции, брадикардия, AV блокада I–III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабая периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок; угнетение функции легких, апноэ, а также повышенная усталость, нарушение сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезии, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен эзофагеальный спазм, гипогликемия (особенно у детей) или гипергликемия, гиперкалиемия; воздействие на почки; транзиторный миастенический синдром; сопутствующий прием алкоголя, антигипертензивных средств, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Первые признаки передозировки могут наблюдаться через 20 мин — 2 ч после приема препарата.

Лечение: назначение активированного угля, в случае необходимости — промывание желудка.

ВАЖНО! Атропин (0,25–0,5 мг в/в для взрослых, 10–20 мкг/кг — для детей) должен быть назначен до промывания желудка (из-за риска стимулирования блуждающего нерва). При необходимости — поддержание проходимости дыхательных путей (интубация) и адекватная вентиляция легких. Восполнение ОЦК и инфузии глюкозы. Контроль ЭКГ. Атропин — 1–2 мг в/в, при необходимости повторяют введение (особенно в случае вагусных симптомов). В случае подавления (депрессии) миокарда показано инфузионное введение добутамина или допамина. Можно также применять глюкагон 50–150 мкг/кг в/в с интервалом в 1 мин. В некоторых случаях может быть эффективно добавление к терапии адреналина. При аритмии и обширном желудочковом (*QRS*) комплексе инфузионно вводят растворы натрия (хлорид или бикарбонат). Возможна установка искусственного водителя ритма. При остановке сердца вследствие передозировки могут понадобиться реанимационные мероприятия в течение нескольких часов. Для купирования бронхоспазма может применяться тербуталин (инъекционно или с помощью ингаляций). Проводится симптоматическое лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам, принимающим β-адреноблокаторы, не следует вводить в/в БКК типа верапамила.

Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ должна быть назначена сопутствующая терапия β_2-адреномиметиком. Необходимо назначать минимально эффективную дозу препарата Беталок® ЗОК, при этом мо-

жет потребоваться увеличение дозы β_2-адреномиметика.

Не рекомендуется назначать неселективные β-адреноблокаторы пациентам со стенокардией Принцметала. Данной группе пациентов β-селективные адреноблокаторы следует назначать с осторожностью.

При применении β_1-адреноблокаторов риск их влияния на углеводный обмен или возможность маскирования симптомов гипогликемии значительно меньше, чем при применении неселективных β-адреноблокаторов.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации необходимо добиться стадии компенсации как до, так и во время лечения препаратом.

Очень редко у пациентов с нарушением AV проводимости может наступать ухудшение (возможный исход — AV блокада). Если на фоне лечения развилась брадикардия, дозу препарата необходимо уменьшить или следует постепенно отменить препарат.

Беталок® ЗОК может усугублять течение имеющихся нарушений периферического кровообращения, в основном вследствие снижения АД.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, при метаболическом ацидозе, одновременном применении с сердечными гликозидами.

У пациентов, принимающих β-адреноблокаторы, анафилактический шок протекает в более тяжелой форме. Применение эпинефрина (адреналин) в терапевтических дозах не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта на фоне приема метопролола. Пациентам с феохромоцитомой одновременно с препаратом Беталок® ЗОК следует назначать α-адреноблокатор.

Резкая отмена β-адреноблокаторов опасна, особенно у пациентов группы высокого риска, в связи с чем ее следует избегать. При необходимости отмены препарата, ее следует производить постепенно, в течение по крайней мере 2 нед, с двукратным снижением дозы препарата на каждом этапе, до достижения конечной дозы 12,5 мг (1/2 табл. по 25 мг), которую следует принимать как минимум 4 дня до полной отмены препарата. При появлении симптомов (например усиление симптомов стенокардии, повышение АД) рекомендуется более медленный режим отмены.

Резкая отмена β-адреноблокатора может привести к утяжелению течения хронической сердечной недостаточности и повышению риска инфаркта миокарда и внезапной смерти.

В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает Беталок® ЗОК. Пациентам, которым предстоит хирургическое вмешательство, не рекомендуется прекращение терапии β-адреноблокаторами. Следует избегать назначения высоких доз без предварительной титрации доз препарата у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска, подвергающихся некардиологическим операциям, в связи с повышенным риском брадикардии, артериальной гипотензии и инсульта, в т.ч. с летальным исходом.

Данные клинических исследований по эффективности и безопасности у пациентов с тяжелой стабильной симптоматической хронической сердечной недостаточностью (IV класс по классификации *NYHA*) ограничены. Лечение таких пациентов должно проводиться врачами, обладающими специальными знаниями и опытом.

Пациенты с симптоматической сердечной недостаточностью в сочетании с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией исключались из исследований, на основании которых определялись показания к назначению. Эффективность и

безопасность препарата для данной группы пациентов не описана. Применение при нестабильной сердечной недостаточности в стадии декомпенсации противопоказано.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. При вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении Беталок® ЗОК может наблюдаться головокружение и усталость.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой, 25 мг, 50 мг и 100 мг.*

Таблетки 25 мг: по 14 табл. в блистере (алюминий/ПВХ); по 1 блистеру в картонной пачке.

Таблетки 50 мг и 100 мг: по 30 табл. в пластиковом флаконе с завинчивающейся пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия; по 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Бивалирудин (Bivalirudinum)*

Синонимы

Ангиокс®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. *(Райфарм ООО)* 81

БИЛОБИЛ® (BILOBIL®)

Гинкго двулопастного листьев экстракт **245**

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

♣**Капсулы** ..... **..1 капс.**

активное вещество:

гинкго двулопастного листьев экстракт сухой*, стандартизированный (с содержанием флавоновых гликозидов 24%, терпеновых лактонов 6%)..... .... 40 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 66 мг; крахмал кукурузный — 30 мг; тальк — 8 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 2 мг; магния стеарат — 2 мг; декстроза жидкая (декстроза, олиго- и полисахариды) — 2 мг

состав твердой желатиновой капсулы (корпус и крышечка): титана диоксид (Е171) — 0,7417%; индиготин (Е132) — 0,0181%; краситель азорубин (Е122) — 0,0382%; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,334%; краситель железа оксид черный (Е172) — 0,245%; желатин — до 100%

* Гинкго двулопастного листьев экстракт сухой из гинкго двулопастного листьев *(Ginkgo biloba L., семейства гинкговые (Ginkgoaceae), folium)*

Соотношение количества растительного сырья к количеству исходного экстракта: 35 — 67:1

Экстрагент — ацетон/вода.

капс. 40 мг, бл. 10, пач. картон. 6
Билобил®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Твердые желатиновые капсулы размером №4, корпус и крышечка — фиолетово-коричневого цвета, непрозрачные.

Содержимое капсулы — порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с частицами более темного цвета. Допускается наличие комочков.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Билобил® содержит биологически активные вещества экстракта листьев гинкго билоба (флавоновые гликозиды, терпеновые лактоны), которые способствуют укреплению и повышению эластичности сосудистой стенки, улучшают реологические свойства крови; вследствие чего улучшается микроциркуляция, снабжение мозга и периферических тканей кислородом и глюкозой. Препарат нормализует обмен веществ в клетках, повышает устойчивость к гипоксии, препятствует агрегации эритроцитов, тормозит фактор активации тромбоцитов. Оказывает дозозависимое регулирующее влияние на сосудистую систему, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, регулирует кровенаполнение сосудов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Флавоновые гликозиды всасываются в тонкой кишке. C_{max} в плазме крови достигается через 2 ч, $T_{1/2}$ составляет 2–4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии (развивающаяся вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы, в пожилом возрасте), сопровождающаяся: снижением внимания, ослаблением памяти, снижением интеллектуальных способностей, нарушением сна;
- нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей), синдром Рейно;
- нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипоакузия);
- старческая дегенерация желтого пятна;
- диабетическая ретинопатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- пониженная свертываемость крови;
- эрозивный гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);
- галактоземия, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. в состав препарата Билобил® входит лактоза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Билобил® не рекомендуется принимать в период беременности и грудного вскармливания в связи с отсутствием достаточного количества клинических данных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи.

Дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии. Принимать по 1–2 капс. 3 раза в день.

Нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей), синдром Рейно. Взрослым принимать по 1 капс. 3 раза в день.

Нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипоакузия); старческая дегенерация желтого пятна; диабетическая ретинопатия. Взрослым принимать по 1 капс. 3 раза в день.

Первые признаки улучшения обычно появляются через 1 мес. Курс лечения не менее 3 мес (особенно для пациентов пожилого возраста). Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто — ≥1/10; часто — от ≥1/100 до <1/10; нечасто от ≥1/1000 до <1/100; редко от ≥1/10000 до <1/1000; очень редко — от <1/10000, включая отдельные сообщения.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко — тошнота, рвота, диарея.

Со стороны нервной системы: очень редко — головная боль, головокружение, бессонница.

Аллергические реакции: очень редко — покраснение кожи, припухлость, кожный зуд.

Со стороны системы гемостаза: очень редко — снижение свертываемости крови.

Имеются сообщения о возникновении (при длительном применении препаратов гинкго билоба) кровотечений у пациентов, одновременно принимавших средства, снижающие свертываемость крови.

В случае возникновения каких-либо нежелательных явлений прием препарата следует прекратить и обратиться к лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не рекомендуется применение препарата у пациентов, постоянно принимающих препараты, снижающие свертываемость крови (например антикоагулянты (прямого и непрямого действия), ацетилсалициловая кислота и другие НПВС). Одновременное применение с этими препаратами может увеличить риск развития кровотечений вследствие удлинения времени свертываемости.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата Билобил® не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При развитии реакции повышенной чувствительности применение препарата необходимо прекратить. Перед хирургическим вмешательством необходимо сообщить врачу о применении препарата Билобил®.

При повторном появлении головокружения и шума в ушах необходимо обратиться к врачу. В случае внезапного ухудшения или потери слуха нужно незамедлительно обратиться к врачу. Пациентам с кровоточивостью (геморрагический диатез) и пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, необходимо проконсультироваться с врачом перед началом терапии препаратом Билобил®.

Препарат Билобил® содержит краситель азорубин (Е122), который может вызвать аллергическую реакцию.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими техническими устройствами. В период приема препарата следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 40 мг.* По 10 капс. в блистере (контурной ячейковой упаковке) из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 или 6 блистеров (контурных ячейковых упаковок) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ (BILOBIL® FORTE)

Гинкго двулопастного листьев экстракт **245**

KRKA (Словения)

капс. 80 мг, бл. 10, пач. картон. 2
Билобил® форте

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
гинкго двулопастного листьев экстракт сухой стандартизированный* . . . . 80 мг
(в 100 мг экстракта содержится 19,2 мг суммы флавоновых гликозидов и 4,8 мг суммы терпеновых лактонов (гинкголиды и билобалиды)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 132 мг; крахмал кукурузный — 60 мг; тальк — 16 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 4 мг; магния стеарат — 4 мг
состав оболочки капсулы: титана диоксид (Е171) — 1%; краситель «Солнечный закат» желтый (Е110) — 0,0059%; краситель пунцовый (Понсо 4R) (Е124) — 0,0452%; краситель бриллиантовый черный (Е151) — 0,0015%; краситель синий патентованный (Е131) — 0,0027%; метилпарагидроксибензоат — 0,2945%; пропилпарагидроксибензоат — 0,1241%; желатин — до 100%
* Гинкго двулопастного листьев экстракт сухой из гинкго двулопастного листьев *(Ginkgo biloba L., семейства гинкговые (Ginkgoaceae), folium)*
Соотношение количества растительного сырья к количеству исходного экстракта: 35 — 67:1
Экстрагент — ацетон/вода

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Твердые желатиновые капсулы размером №2, корпус и крышечка — розового цвета, непрозрачные.
Содержимое капсулы — порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с частицами более темного цвета. Допускается наличие комочков.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Билобил® форте содержит биологически активные вещества экстракта листьев гинкго билоба (флавоновые гликозиды, терпеновые лактоны), которые способствуют укреплению и повышению эластичности сосудистой стенки, улучшают реологические свойства крови; вследствие чего улучшается микроциркуляция, снабжение мозга и периферических тканей кислородом и глюкозой. Препарат нормализует обмен веществ в клетках, повышает устойчивость к гипоксии, препятствует агрегации эритроцитов, тормозит фактор активации тромбоцитов. Оказывает дозозависимое регулирующее влияние на сосудистую систему, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, регулирует кровенаполнение сосудов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Флавоновые гликозиды всасываются в тонкой

кишке. C_{max} в плазме крови достигается через 2 ч, $T_{1/2}$ составляет 2–4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии (развивающаяся вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы, в пожилом возрасте), сопровождающаяся: снижением внимания, ослаблением памяти, снижением интеллектуальных способностей, нарушением сна;
- нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей), синдром Рейно;
- нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипоакузия);
- старческая дегенерация желтого пятна;
- диабетическая ретинопатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- пониженная свертываемость крови;
- эрозивный гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);
- галактоземия, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. в состав препарата Билобил® форте входит лактоза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Билобил® форте не рекомендуется принимать в период беременности и грудного вскармливания в связи с отсутствием достаточного количества клинических данных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи.

Дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии. Принимать по 1 капс. 2–3 раза в день.

Нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей), синдром Рейно. Взрослым принимать по 1 капс. 2 раза в день (утром и вечером).

Нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипоакузия); старческая дегенерация желтого пятна; диабетическая ретинопатия. Взрослым принимать по 1 капс. 2 раза в день (утром и вечером).

Первые признаки улучшения обычно появляются через 1 мес. Курс лечения не менее 3 мес (особенно для пациентов пожилого возраста). Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто — ≥1/10; часто — от ≥1/100 до <1/10; нечасто от ≥1/1000 до <1/100; редко от ≥1/10000 до <1/1000; очень редко — от <1/10000, включая отдельные сообщения.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко — тошнота, рвота, диарея.

Со стороны нервной системы: очень редко — головная боль, головокружение, бессонница.

Аллергические реакции: очень редко — покраснение кожи, припухлость, кожный зуд.

Со стороны системы гемостаза: очень редко — снижение свертываемости крови.

Имеются сообщения о возникновении (при длительном применении препаратов гинкго билоба) кровотечений у пациентов, одновременно принимавших средства, снижающие свертываемость крови.

В случае возникновения каких-либо нежелательных явлений прием препарата следует прекратить и обратиться к лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не рекомендуется применение препарата у пациентов, постоянно принимающих препараты, снижающие свертываемость крови (например антикоагулянты (прямого и непрямого действия), ацетилсалициловая кислота и другие НПВС). Одновременное применение с этими препаратами может увеличить риск развития кровотечений вследствие удлинения времени свертываемости.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата Билобил® форте не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При развитии реакции повышенной чувствительности применение препарата необходимо прекратить. Перед хирургическим вмешательством необходимо сообщить врачу о применении препарата Билобил® форте.

При повторном появлении головокружения и шума в ушах необходимо обратиться к врачу. В случае внезапного ухудшения или потери слуха нужно незамедлительно обратиться к врачу. Пациентам с кровоточивостью (геморрагический диатез) и пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, необходимо проконсультироваться с врачом перед началом терапии препаратом Билобил® форте.

Препарат Билобил® форте содержит краситель азорубин (Е122), который может вызвать аллергическую реакцию.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими техническими устройствами. В период приема препарата следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 80 мг.* По 10 капс. в блистере (контурной ячейковой упаковке) из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 или 6 блистеров (контурных ячейковых упаковок) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БИНЕЛОЛ® (BINELOL®)

Небиволол* **480**

BELUPO d.d. (Республика Хорватия)

табл. 5 мг, бл. 14, пач. картон. 1
Бинелол®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
активное вещество:
небиволол (в форме небиволола гидрохлорида) . . . . . 5 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; кросповидон (тип А); полоксамер 188; повидон К30; МКЦ; магния стеарат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, с крестообразной насечкой на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Небиволол является липофильным, кардиоселективным β_1-адреноблокатором третьего поколения с вазодилатирующими свойствами. Оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Снижает повышенное АД в покое, при физическом напряжении и стрессе. Конкурентно и избирательно блокирует синаптические и постсинаптические β_1-адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов, модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора — оксида азота (NO).

Небиволол представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: SRRR-небиволол (D-небиволол) и RSSS-небиволол (L-небиволол), сочетающий два фармакологических действия:

- D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокатором β_1-адренорецепторов (сродство к β_1-адренорецепторам в 293 раза выше, чем к β_2-адренорецепторам);
- L-небиволол оказывает мягкое сосудорасширяющее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора (NO) из эндотелия сосудов.

Гипотензивный эффект развивается на 2–5-й день лечения, стабильное действие отмечается через 1 мес. Антигипертензивный эффект сохраняется при длительном лечении.

Гипотензивное действие обусловлено также уменьшением активности ренин-ангиотензиновой системы (прямо не коррелирует с изменением активности ренина в плазме крови).

Применение небиволола улучшает показатели системной и внутрисердечной гемодинамики. Небиволол урежает ЧСС и АД в покое и при физической нагрузке, уменьшает конечное диастолическое давление левого желудочка, снижает ОПСС, улучшает диастолическую функцию сердца (снижает давление наполнения), увеличивает фракцию выброса.

табл. 5 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Бинелол®

Снижая потребность миокарда в кислороде (урежение ЧСС, снижение преднагрузки и постнагрузки), уменьшает количество и тяжесть приступов стенокардии и повышает переносимость физической нагрузки.

Антиаритмическое действие обусловлено подавлением патологического автоматизма сердца (в т.ч. в патологическом очаге) и замедлением AV проводимости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* После приема внутрь небиволол быстро абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи не влияет на абсорбцию, поэтому небиволол можно принимать независимо от приема пищи. Биодоступность составляет в среднем 12% у пациентов с быстрым метаболизмом и является почти полной у пациентов с медленным метаболизмом. Эффективность небиволола не зависит от скорости метаболизма.

Распределение. Клиренс в плазме крови у большинства пациентов (с быстрым метаболизмом) достигается в течение 24 ч, а для гидроксиметаболитов — через несколько суток. Концентрация в плазме крови (1–30 мкг/л) пропорциональна дозе.

Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) для D-небиволола составляет 98,1%, а для L-небиволола — 97,9%.

Метаболизм. Небиволол активно метаболизируется, частично с образованием активных гидроксиметаболитов. Скорость метаболизма небиволола путем ароматического гидроксилирования генетически определена окислительным полиморфизмом и зависит от изофермента CYP2D6.

Выведение. Через неделю после введения 38% (количество неизмененного активного вещества составляет менее 0,5%) дозы выводится почками и 48% — через кишечник.

У пациентов с быстрым метаболизмом значения $T_{1/2}$ энантиомеров небиволола из плазмы крови составляют в среднем 10 ч. У пациентов с «медленным» метаболизмом эти значения в 3–5 раз увеличиваются.

У пациентов с быстрым метаболизмом значения $T_{1/2}$ гидроксиметаболитов обоих энантиомеров из плазмы крови составляют в среднем 24 ч, у пациентов с медленным метаболизмом эти значения приблизительно в 2 раза увеличиваются.

На фармакокинетику небиволола не влияют возраст и пол пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (профилактика приступов стенокардии напряжения);
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к небивололу или одному из компонентов препарата;
- выраженные нарушения функции печени;
- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих инотропным эффектом);
- кардиогенный шок;
- синдром слабости синусного узла, включая синоаурикулярную блокаду;
- AV блокада II и III степени (без искусственного водителя ритма);
- бронхоспазм и бронхиальная астма;
- нелеченная феохромоцитома;
- депрессия;
- метаболический ацидоз;
- выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд./мин);
- выраженная артериальная гипотензия (сАД <90 мм рт.ст.);
- тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно);
- миастения;
- возраст до 18 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; AV блокада I степени; стенокардия Принцметала; хроническая обструктивная болезнь легких; пациенты старше 65 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. При беременности препарат назначают только по строгим показаниям, когда польза для матери превышает риск для плода (в связи с возможным развитием у новорожденного брадикардии, артериальной гипотен-

зии, гипогликемии и паралича дыхания). Лечение необходимо прерывать за 48–72 ч до родов. В тех случаях, когда это невозможно, необходимо обеспечивать строгое наблюдение за новорожденным в течение 48–72 ч после родоразрешения.

Исследования на животных показали, что небиволол экскретируется с грудным молоком. Если применение препарата в период лактации необходимо, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, в одно и то же время суток независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости.

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии и ИБС составляет 2,5–5 мг (1/2–1 табл.) 1 раз в сутки. Возможно применение препарата в монотерапии или в составе комбинированной терапии.

У больных с почечной недостаточностью, а также у пациентов в возрасте старше 65 лет начальная доза составляет 2,5 мг/сут (1/2 табл. по 5 мг).

При необходимости суточную дозу можно увеличить до 10 мг (2 табл. по 5 мг) в один прием.

Хроническая сердечная недостаточность. Лечение хронической сердечной недостаточности должно начинаться с постепенного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы.

Подбор дозы в начале лечения необходимо осуществлять по следующей схеме, выдерживая недельные интервалы и основываясь на переносимости этой дозы пациентом: доза, составляющая 1,25 мг препарата (1/4 табл.) 1 раз в сутки, может быть увеличена сначала до 2,5–5 мг (1/2–1 табл.), а затем — до 10 мг (2 табл.) 1 раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии (от 1 до 10%); в очень редких случаях — депрессия, снижение способности к концентрации внимания, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации, психоз, судороги.

Со стороны ЖКТ: тошнота, запор, метеоризм, диарея, сухость во рту (более 1%).

Со стороны ССС: брадикардия, острая сердечная недостаточность, AV блокада, ортостатическая гипотензия, обострение перемежающейся хромоты, одышка; в очень редких случаях — нарушения ритма сердца, синдром Рейно, периферические отеки, кардиалгии.

Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь эритематозного характера.

Прочие: бронхоспазм (в т.ч. при отсутствии обструктивных заболеваний легких в анамнезе), фотодерматоз, гипергидроз, ринит, обострение течения псориаза, нарушение зрения, сухость глаз.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении β-адреноблокаторов с БМКК (верапамил и дилтиазем) усиливается отрицательное действие на сократимость миокарда и AV проводимость. Противопоказано в/в введение верапамила на фоне приема небиволола. При сочетании с гипотензивными средствами, нитроглицерином или БМКК может развиться выраженная артериальная гипотензия (особая осторожность необходима при сочетании с празозином).

При одновременном применении с антиаритмическими средствами I класса и амиодароном возможно усиление отрицательного инотропного действия и удлинение времени проведения возбуждения по предсердиям.

При одновременном применении небиволола с сердечными гликозидами

не выявлено усиления влияния на замедление AV проводимости.
Одновременное применение небиволола и препаратов для общей анестезии может вызывать подавление рефлекторной тахикардии и увеличивать риск развития артериальной гипотензии.
Клинически значимого взаимодействия небиволола и НПВС не установлено. Ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства может применяться одновременно с небивололом.
Одновременное применение трициклических антидепрессантов, барбитуратов и производных фенотиазина может усиливать гипотензивное действие небиволола.
Фармакокинетическое взаимодействие
При одновременном применении с препаратами, ингибирующими обратный захват серотонина, или другими средствами, биотрансформирующимися с участием изофермента CYP2D6, метаболизм небиволола замедляется.
При одновременном применении небиволол не оказывал влияния на фармакокинетические параметры дигоксина.
При одновременном применении с циметидином концентрация небиволола в плазме крови увеличивается (данные о влиянии на фармакологические эффекты препарата отсутствуют). Одновременное применение ранитидина не оказывало влияния на фармакокинетические параметры небиволола.
При одновременном применении небиволола с никардипином концентрация активных веществ в плазме крови несколько увеличивается, однако это не имеет клинического значения.
Одновременный прием этанола, фуросемида или гидрохлоротиазида не влияет на фармакокинетику небиволола.
Не установлено клинически значимого взаимодействия небиволола и варфарина.
При одновременном применении симпатомиметические средства подавляют активность небиволола.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* снижение АД, тошнота, рвота, цианоз, синусовая брадикардия, AV блокада, бронхоспазм, кардиогенный шок, потеря сознания, кома, остановка сердца.
Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля. В случае выраженного снижения АД необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, при необходимости — в/в введение жидкости и вазопрессоров; в качестве последующих мер возможно назначение 1–10 мг глюкагона. При брадикардии вводят в/в 0,5–2 мг атропина, при отсутствии положительного эффекта возможна постановка трансвенозного или внутрисердечного электростимулятора. При AV блокаде II–III степени рекомендуется в/в введение β-адреностимуляторов, при их неэффективности следует рассмотреть вопрос о постановке искусственного водителя ритма. При сердечной недостаточности лечение начинают с введения сердечных гликозидов и диуретиков, при отсутствии эффекта целесообразно введение допамина, добутамина или вазодилататоров. При бронхоспазме назначают в/в β-адреномиметики. При желудочковой экстрасистолии — лидокаин (нельзя вводить антиаритмические средства класса IA). При судорогах — в/в диазепам.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Отмену β-адреноблокаторов следует проводить постепенно, в течение 10 дней (до 2 нед у пациентов с ИБС).
Контроль АД и ЧСС в начале приема препарата должен быть ежедневным. У пожилых пациентов необходим контроль функции почек (1 раз в 4–5 мес).
При стенокардии напряжения доза препарата должна обеспечить ЧСС в покое в пределах 55–60 уд./мин, при нагрузке — не более 110 уд./мин.

β-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию: дозу следует снизить, если ЧСС менее 50–55 уд./мин (см. «Противопоказания»).

При решении вопроса о назначении препарата Бинелол® пациентам с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения псориаза.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне применения β-адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости.

При проведении хирургических вмешательств следует предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает β-адреноблокаторы.

Небиволол не влияет на уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при лечении этих пациентов, поскольку Бинелол® может маскировать определенные симптомы гипогликемии (например тахикардию), вызванные применением гипогликемических средств.

Контроль содержания глюкозы в плазме крови следует проводить 1 раз в 4–5 мес (у больных с сахарным диабетом).

β-адреноблокаторы следует применять с осторожностью у пациентов с ХОБЛ, поскольку может усилиться бронхоспазм.

β-адреноблокаторы могут повысить чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций.

Эффективность β-адреноблокаторов у курильщиков ниже, чем у некурящих пациентов.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Исследовательские работы показали, что небиволол не оказывает влияния на скорость психомоторных реакций. Пилотам летного состава с мягкой степенью артериальной гипертензии, допущенным к летной работе, препарат назначают в начальной дозе 2,5 мг. В дальнейшем (не ранее чем через 2 нед) при хорошей переносимости лечения и недостаточном контроле АД возможно повышение дозы на 2,5 мг. Рекомендуемая доза – 5 мг/сут. У некоторых пациентов могут возникать побочные эффекты, чаще всего головокружение, из-за пониженного АД. При возникновении подобных эффектов пациенту не следует управлять транспортными средствами или заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими особого внимания и быстроты психомоторных реакций. Данные эффекты возникают чаще всего сразу после начала лечения или при повышении дозы.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 5 мг.* По 14 табл. в ПВХ/ПЭ/ПВДХ/алюминиевом блистере. 1 или 2 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БИПРОЛ (BIPROL)

Бисопролол* **170**

STADA CIS (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . . 1 табл.

активное вещество:

бисопролола фумарат . . . . . 5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: МКЦ; лудипресс (лактозы моногидрат 93%, повидон 3,5%, кросповидон 3,5%); крахмал кукурузный; кремния диоксид коллоидный (аэросил); кросповидон (коллидон CL); магния стеарат

оболочка: титана диоксид; макрогол-4000 (полиэтиленгликоль 4000); гипромеллоза (гидроксип-

табл. п.о. 10 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3

Бипрол

ропилметилцеллюлоза); тальк; краситель тропеолин-О

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки по 5 мг:* таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, двояковыпуклой формы.

Таблетки по 10 мг: таблетки, покрытые оболочкой темно-желтого цвета, двояковыпуклой формы.

На поперечном разрезе видны 2 слоя: внутренний — белого или белого с едва заметным кремоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Селективный бета$_1$-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина плазмы, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает ЧСС в покое и при нагрузке. Оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах бета$_1$-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда).

При увеличении дозы оказывает бета$_2$-адреноблокирующее действие. Общее периферическое сосудистое сопротивление в начале применения препарата, в первые 24 ч, увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции бета$_2$-адренорецепторов), через 1–3 сут возвращается к исходному, а при длительном назначении — снижается. Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности барорецепторов в ответ на снижение АД и влиянием на ЦНС. При артериальной гипертензии эффект наступает через 2–5 дней, стабильное действие — через 1–2 мес.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС и снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением AV проведения (преимущественно в антероградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через AV узел) и проведение по дополните-

льным путям. При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие бета$_2$-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия (Na^+) в организме; выраженность атерогенного действия не отличается от действия пропранолола. При применении в больших дозах (200 мг и более) оказывает блокирующий эффект и на подтип бета$_2$-адренорецепторов, главным образом, в бронхах и гладких мышцах сосудов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция — 80–90%, прием пищи не влияет на абсорбцию. C_{max} в плазме крови наблюдается через 1–3 ч, связывание с белками плазмы крови — около 30%. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер — низкая, секреция с грудным молоком — низкая.

Метаболизируется в печени, $T_{1/2}$ — 10–12 ч.

Выводится почками: 50% — в неизменном виде; менее 2% — с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ИБС: профилактика приступов стенокардии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим бета-адреноблокаторам;
- шок (в т.ч. кардиогенный), коллапс, отек легких;
- острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- AV блокада II–III ст., синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла;
- выраженная брадикардия;
- стенокардия Принцметала;
- кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности);
- артериальная гипотензия (сАД — менее 100 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда);
- бронхиальная астма и ХОБЛ в анамнезе;
- одновременный прием ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО-В);
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения, болезнь Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного использования альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, миастения, тиреотоксикоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, депрессия (в т.ч. в анамнезе), псориаз, пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение при беременности и в период лактации возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* утром натощак, не разжевывая, 5 мг однократно. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 20 мг/сут. У пациентов с нарушением функции почек при Cl креатинина <20 мл/мин или с выраженными нарушениями функции печени максимальная суточная доза — 10 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС:* повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, расстройства сна, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, галлюцинации, астения, миастения, парестезии в конечностях (у больных с «перемежающейся» хромотой и синдромом Рейно), тремор.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, конъюнктивит.
Со стороны ССС: синусовая брадикардия, сердцебиение, нарушение проводимости миокарда, AV блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, ослабление сократимости миокарда, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности (отечность лодыжек, стоп, одышка), снижение АД, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди.
Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, запоры или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), изменения вкуса.
Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, затруднение дыхания, при назначении в высоких дозах (утрата селективности) и/или у предрасположенных пациентов ларинго- и бронхоспазм.
Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.
Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь, крапивница.
Со стороны кожных покровов: усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза.
Лабораторные показатели: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения, изменение активности ферментов печени (повышение АЛТ, АСТ), уровня билирубина, триглицеридов.
Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.
Прочие: боль в спине, артралгия, ослабление либидо, снижение потенции, синдром «отмены» (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у больных, получающих бисопролол.

Йодосодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства для внутривенного введения повышают риск развития анафилактических реакции.

Фенитоин при внутривенном введении, лекарственные средства для ингаляционной общей анестезии (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения АД.

Изменяет эффективность инсулина и пероральных гипогликемических ЛС, маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардию, повышение АД). Снижает клиренс лидокаина и ксантинов (кроме дифиллина) и повышает их концентрацию в плазме, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения.

Гипотензивный эффект ослабляют НПВС (задержка Na^+ и блокада синтеза ПГ почками), ГКС и эстрогены (задержка ионов Na^+).

Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, БКК (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические ЛС повышают риск развития или усугубления брадикардии, AV блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Нифедипин может приводить к значительному снижению АД.

Диуретики, клонидин, симпатолитики, гидралазин и другие гипотензив-

ные ЛС могут привести к чрезмерному снижению АД.

Удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумаринов.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические ЛС (нейролептики), этанол, седативные и снотворные ЛС усиливают угнетение ЦНС.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами МАО вследствие значительного усиления гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и бисопролола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Эрготамин повышают риск развития нарушений периферического кровообращения; сульфасалазин повышает концентрацию бисопролола в плазме; рифампицин укорачивает период полувыведения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, AV блокада, выраженное снижение АД, хроническая сердечная недостаточность, цианоз ногтей пальцев или ладоней, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморочные состояния, судороги.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих ЛС; симптоматическая терапия: при развившейся AV блокаде — назначение в/в 1–2 мг атропина, эпинефриа или постановка временного кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты 1а класса не применяются); при снижении АД — больной должен находиться в положении Тренделенбурга; если нет признаков отека легких — в/в плазмозамещающие растворы, при неэффективности — введение эпинефрина, дофамина, добутамина (для поддержания хроно- и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД); при сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при судорогах — в/в диазепам; при бронхоспазме — ингаляционно бета$_2$-адреностимуляторы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Контроль за больными, принимающими Бипрол, должен включать измерение ЧСС и АД, проведение ЭКГ, определение глюкозы крови у больных сахарным диабетом. У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек. Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд/мин.

Перед началом лечения рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания у больных с отягощенным бронхолегочным анамнезом. Примерно у 20% больных стенокардией бета-адреноблокаторы неэффективны. Основные причины — тяжелый коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд/мин) и повышение конечного диастолического объема левого желудочка, нарушающего субэндокардиальный кровоток.

У «курильщиков» эффективность бета-адреноблокаторов ниже.

Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При использовании у больных с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная альфа-адреноблокада).

При тиреотоксикозе Бипрол может замаскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например тахикардию). Резкая отмена у больных с тиреотоксикозом проти-

вопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.
При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в крови до нормального уровня.
При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены Бипрола.
Возможно усиление выраженности реакции повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.
В случае необходимости проведения планового хирургического лечения отмену препарата проводят за 48 ч до начала общей анестезии. Если больной принял препарат перед операцией, ему следует подобрать ЛС для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием.
Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить внутривенным введением атропина (1–2 мг).
ЛС, снижающие запасы катехоламинов (в т.ч. резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания ЛС, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления выраженного понижения АД или брадикардии.
Больным с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные адреноблокаторы в случае непереносимости и /или неэффективности других гипотензивных ЛС. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.
В случае выявления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд/мин), выраженного понижения АД (сАД ниже 100 мм рт.ст.), AV блокады необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.
Рекомендуется прекратить терапию при развитии депрессии.
Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 нед и более (снижают дозу на 25% в 3–4 дня). Следует отменять перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилилминдальной кислоты; титров антинуклеарных антител.
В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой; по 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок в пачке картонной.
В банках полимерных по 100 шт.; в пачке картонной 1 банка.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БИСОГАММА® (BISOGAMMA®)

Бисопролол* **170**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.
активное вещество:
бисопролола гемифумарат . . . . . 5 мг
вспомогательные вещества: кросповидон; крахмал прежелатинизированный; МКЦ; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат; макрогол 6000; титана диоксид (Е171); тальк; краситель же-

табл. п.о. 5 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Бисогамма®

леза (III) оксид желтый (Е172); гипромеллоза (ГПМС)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.
активное вещество:
бисопролола гемифумарат . . . . . 10 мг
вспомогательные вещества: кросповидон; крахмал прежелатинизированный; МКЦ; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат; макрогол 6000; полисорбат 20; титана диоксид (Е171); кальция карбонат (Е170); тальк; краситель железа (III) оксид желтый (Е172); гипромеллоза (ГПМС 5); гипромеллоза (ГПМС 50)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 5 мг:* круглые, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета, с одной стороны — выпуклые, с другой — риска, поверхность скошена к риске.

Таблетки 10 мг: круглые, покрытые пленочной оболочкой, от желтого до оранжевого цвета, с одной стороны — выпуклые, с другой — риска, поверхность скошена к риске.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Селективный бета$_1$-адреноблокатор (кардиоселективный) без внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующих свойств.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Селективный бета$_1$-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина плазмы крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, урежает ЧСС (в покое и при нагрузке). Оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах бета$_1$-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие.

При увеличении дозы выше терапевтической оказывает бета$_2$-адреноблокирующее действие.

ОПСС в начале применения препарата, в первые 24 ч, увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции бета-адренорецепторов), которое через 1–3 сут возвращается к исходному, а при длительном назначении — снижается.

Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности барорецепторов в ответ на изменение АД и влиянием на ЦНС. При артериальной гипертензии эффект наступает через 2–5 дней, стабильное действие — через 1–2 мес.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате уре-

жения ЧСС и снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением AV проведения (преимущественно в антероградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через AV узел) и по дополнительным путям.

При применении в средних терапевтических дозах, в отличии от неселективных бета-адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие бета2-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен, не вызывает задержку ионов натрия (Na^+) в организме; выраженность атерогенного действия не отличается от действия пропранолола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция — 80–90%, прием пищи не влияет на абсорбцию. C_{max} в плазме крови наблюдается через 1–3 ч, связывание с белками плазмы крови — около 30%. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер — низкая, секреция с грудным молоком — низкая.

50% дозы метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, 50% — выводится почками в неизменном виде. $T_{1/2}$ — 10–12 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (профилактика приступов стенокардии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим бета-адреноблокаторам;
- шок (в т.ч. кардиогенный); коллапс;
- отек легких, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- AV блокада II–III ст., синоатриальная блокада, синдром слабости синусного узла;
- выраженная брадикардия;
- стенокардия Принцметала;
- кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности);
- артериальная гипотензия (сАД <100 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и другие обструктивные заболевания дыхательных путей;
- одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (за исключением ингибиторов МАО-В);
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения, болезнь Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного использования альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- депрессия;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: печеночная недостаточность; хроническая почечная недостаточность; миастения; тиреотоксикоз; сахарный диабет; AV блокада I степени; депрессия в анамнезе; псориаз; аллергические реакции в анамнезе; пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение при беременности и в период лактации возможно в том случае, если польза для матери превы-

шает риск развития побочных эффектов у плода и ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* утром натощак, не разжевывая. По 5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 20 мг/сут.

У пациентов с нарушением функции почек при Cl креатинина <20 мл/мин или с выраженными нарушениями функции печени максимальная суточная доза — 10 мг.

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС:* повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, расстройства сна, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, галлюцинации, астения, миастения, парестезии в конечностях (у больных с перемежающейся хромотой и синдромом Рейно), тремор, судороги.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, конъюнктивит.

Со стороны ССС: синусовая брадикардия, сердцебиение, нарушение проводимости миокарда, AV блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), ослабление сократимости миокарда, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности (отечность лодыжек, стоп; одышка), снижение АД, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, запор или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), изменения вкуса.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, затруднение дыхания, ларинго- и бронхоспазм при назначении в высоких дозах (утрата селективности) у предрасположенных пациентов.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.

Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны кожных покровов: усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза, алопеция.

Лабораторные показатели: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения, изменение активности ферментов печени (повышение АЛТ, АСТ), уровня билирубина, триглицеридов.

Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Прочие: боль в спине, артралгия, судороги в икроножных мышцах, ослабление либидо, снижение потенции, синдром отмены (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у больных, получающих бисопролол.

Йодосодержащие рентгеноконтрастные ЛС для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Фенитоин при в/в введении, ЛС для ингаляционной общей анестезии (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрес-

сивного действия и вероятность снижения АД.

Изменяет эффективность инсулина и пероральных гипогликемических ЛС, маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардию, повышение АД). Снижает клиренс лидокаина и ксантинов (кроме дифиллина) и повышает их концентрацию в плазме, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения.

Гипотензивный эффект ослабляют НПВС (блокада синтеза ПГ почками, задержка Na^+), ГКС и эстрогены (задержка ионов Na^+).

Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, БКК (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические ЛС повышают риск развития или усугубления брадикардии, AV блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Нифедипин может приводить к значительному снижению АД.

Диуретики, клонидин, симпатолитики, гидралазин и другие гипотензивные ЛС могут привести к чрезмерному снижению АД.

Удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумаринов.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические ЛС (нейролептики), этанол, седативные и снотворные ЛС усиливают угнетение ЦНС.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами МАО вследствие значительного усиления гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и бисопролола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Сульфасалазин повышает концентрацию бисопролола в плазме; рифампицин укорачивает период полувыведения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, AV блокада, выраженное снижение АД, хроническая сердечная недостаточность, цианоз ногтей пальцев или ладоней, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморочные состояния, судороги.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих ЛС; симптоматическая терапия: при развившейся AV блокаде — в/в введение 1–2 мг атропина, эпинефрина или постановка временного кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты IA класса не применяются); при снижении АД — больной должен находиться в положении Тренделенбурга; при отсутствии признаков отека легких — в/в введение плазмозамещающих растворов, при неэффективности — введение эпинефрина, допамина, добутамина (для поддержания хроно- и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД); при сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при судорогах — в/в диазепам; при бронхоспазме — бета$_2$-адреностимуляторы ингаляционно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Контроль за больными, принимающими бисопролол, должен включать измерение ЧСС и АД (в начале лечения — ежедневно, затем — 1 раз в 3–4 мес), проведение ЭКГ, определение уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4–5 мес). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес).

Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС <50 уд./мин.

Перед началом лечения рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания у больных с отягощенным бронхолегочным анамнезом.

Примерно у 20% больных стенокардией бета-адреноблокаторы неэффективны. Основные причины — тяжелый коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС <100 уд/мин) и повышенный конечный диастолический объем левого желудочка, нарушающий субэндокардиальный кровоток.

У курильщиков эффективность бета-адреноблокаторов ниже.

Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При использовании у больных с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная альфа-адреноблокада).

При тиреотоксикозе бисопролол может замаскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например тахикардию). Резкая отмена у больных с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.

При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в крови до нормального уровня.

При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены бисопролола.

Возможно усиление выраженности реакции повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.

В случае необходимости проведения планового хирургического лечения отмену препарата проводят за 48 ч до начала общей анестезии. Если больной принял препарат перед операцией, ему следует подобрать ЛС для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием.

Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить в/в введением атропина (1–2 мг).

ЛС, снижающие запасы катехоламинов (в т.ч. резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания ЛС, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления выраженного понижения АД или брадикардии.

Больным с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных ЛС. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.

В случае выявления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (<50 уд./мин), выраженного понижения АД (сАД <100 мм рт. ст.), AV блокады необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

Рекомендуется прекратить терапию при развитии депрессии.

Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 нед и более (на 25% в 3–4 дня). Следует отменять перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилилминдальной кислоты, титров антинуклеарных антител.

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

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 и 10 мг.* По 10 табл. в блистере из ПВХ пленки и алюминиевой фольги. По 3 или 5

блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Бисопролол (Bisoprololum)*

Синонимы

Бипрол: табл. п.о. *(STADA CIS)* 159
Бисогамма®: табл. п.п.о. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)* 164
Конкор®: табл. п.п.о. *(Takeda)* 341
Конкор® Кор: табл. п.п.о. *(Takeda)* 348
Нипертен: табл. п.п.о. *(KRKA)* 480

Бисопролол + Гидрохлоротиазид* (Bisoprololum+ Hydrochlorothiazidum)*

Синонимы

Лодоз: табл. п.о. *(Takeda)*... 441

Бозентан (Bosentanum)*

Синонимы

Траклир®: табл. п.о. *(Actelion Pharmaceuticals)* 649

БРИЛИНТА® (BRILINTA®)

Тикагрелор* *649*

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.
активное вещество:
тикагрелор .... 90 мг
вспомогательные вещества: маннитол — 126 мг; кальция гидрофосфат — 63 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 9 мг; гипролоза — 9 мг; магния стеарат — 3 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза 2910 — 5,6 мг; титана диоксид (Е171) — 1,7 мг; тальк — 1 мг; макрогол 400 — 0,6 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «90/Т» на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*

Препарат Брилинта® содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$-рецептора к АДФ и может предотвращать АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор активен при приеме внутрь и обратимо взаимодействует с $P2Y_{12}$-АДФ-рецептором тромбоцитов. Тикагрелор не взаимодействует с местом связывания самого АДФ, но его взаимодей-

табл. п.п.о. 90 мг, бл. 14, пач. картон. 4, 12
Брилинта®

ствие с $P2Y_{12}$-рецептором тромбоцитов к АДФ предотвращает трансдукцию сигналов.

Начало действия

У пациентов со стабильным течением ИБС на фоне применения ацетилсалициловой кислоты тикагрелор начинает действовать быстро, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0,5 ч после приема нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ — 89% — достигается через 2–4 ч после приема препарата и поддерживается в течение 2–8 ч. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ — более 70% — достигается через 2 ч после приема препарата.

Конец действия

При планировании аортокоронарного шунтирования (АКШ) риск кровотечений возрастает, если применение тикагрелора прекращают менее чем за 96 ч до процедуры.

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела на тикагрелор приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4%, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5%. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта.

Клиническая эффективность

В исследовании *PLATO* (*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes* — Ингибирование тромбоцитов и исходы у пациентов) участвовало 18624 пациента, у которых за последние 24 ч развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которые лечились консервативно или посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), или АКШ (см. «Показания»). В этом исследовании на фоне ежедневной терапии ацетилсалициловой кислотой тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг 1 раз в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Нагрузочная доза составляла 300 мг клопидогрела (доза 600 мг также допускалась при проведении ЧКВ) или 180 мг тикагрелора.

Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30-й день снижение абсолютного риска (САР) на 0,6% и снижение относительного риска (СОР) на 12%), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 мес, что приводило к САР на 1,9% и СОР на 16% в течение года.

Брилинта® снижает относительный риск комбинированной конечной точки (совокупность сердечно-сосудистых смертей, инфаркта и инсульта) у пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на 16% (отношение рисков (ОР) 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,92; p=0,0003), сердечно-сосудистой смерти на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91; p=0,0013), инфаркта миокарда на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,75–0,95; p=0,0045).

Эффективность препарата Брилинта® показана у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, наличия в анамнезе сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки или негеморрагического инсульта, реваскуляризации, сопутствующей терапии (включая гепарин, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (см. «Взаимодействие»), окончательного диагноза (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST,

инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и нестабильная стенокардия) и лечения, запланированного при рандомизации (инвазивное или консервативное).

Дополнительный анализ позволил предположить наличие возможной связи с дозой ацетилсалициловой кислоты, которая выражалась в том, что пониженная эффективность наблюдалась при приеме препарата Брилинта® в комбинации с повышенными дозами ацетилсалициловой кислоты. Рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты для постоянного приема в сочетании с препаратом Брилинта® — 75–150 мг (см. «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Брилинта® продемонстрировала статистически значимое СОР по совокупному критерию: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт — у пациентов с острым коронарным синдромом, которым запланировано инвазивное вмешательство (СОР 16%, САР 1,7%, p=0,0025). В поисковом анализе Брилинта® также продемонстрировала СОР по первичной конечной точке у пациентов с острым коронарным синдромом, которым назначалась консервативная терапия (СОР 15%, САР 2,3%, номинальное p=0,0444). У пациентов после стентирования при применении тикагрелора отмечалось снижение частоты тромбоза стентов (СОР 32%, САР 0,6%, номинальное p=0,0123).

Брилинта® вызывала статистически значимое СОР на 16% (САР 2,1%) по такому совокупному критерию, как смерть от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт.

СОР смерти от всех причин на приеме препарата Брилинта® составляло 22% при номинальном уровне значимости p=0,0003 и САР — 1,4%.

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт или большое кровотечение по определению исследования *PLATO*) подтверждает, что в течение 12 мес после острого коронарного синдрома положительный эффект тикагрелора не нейтрализуется случаями больших кровотечений (СОР 8%, САР 1,4%, ОР 0,92; p=0,0257).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, и экспозиция тикагрелора и активного метаболита (*AR-C124910XX*) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.

Абсорбция

Тикагрелор быстро абсорбируется со средним T_{max} примерно 1,5 ч. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита *AR-C124910XX* (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средним T_{max} примерно 2,5 ч. После приема натощак тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляет 529 нг/мл и AUC — 3451 нг·ч/мл.

Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Прием жирной пищи не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC активного метаболита, но приводит к повышению на 21% AUC тикагрелора и снижению на 22% C_{max} активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому тикагрелор можно назначать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

V_{ss} тикагрелора составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит активно связываются с белками плазмы крови (>99%).

Метаболизм

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингиби-

рования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp).

Основным метаболитом тикагрелора является *AR-C124910XX*, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с $P2Y_{12}$-рецептором АДФ тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30–40% от экспозиции тикагрелора.

Экскреция

Основной путь выведения тикагрелора — через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем примерно 57,8% радиоактивности выделяется с фекалиями, 26,5% — с мочой. Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний $T_{1/2}$ тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8,5 ч соответственно.

Особые популяции больных

Пожилые пациенты. У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) отмечена более высокая экспозиция тикагрелора (C_{max} и AUC примерно на 25% выше) и активного метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. «Способ применения и дозы»).

Дети. Нет данных по применению тикагрелора у детей.

Пол. У женщин отмечена более высокая экспозиция тикагрелора и активного метаболита по сравнению с мужчинами. Эти различия не считаются клинически значимыми.

Этнические группы. Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у европеоидов. Биодоступность препарата Брилинта® на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с больными европеоидной расы.

Почечная недостаточность. Экспозиция тикагрелора и активного метаболита примерно на 20% ниже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (см. «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность. C_{max} и AUC тикагрелора были на 12 и 23% выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью, и его использование у этих пациентов противопоказано (см. «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

ПОКАЗАНИЯ. Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата;
- активное патологическое кровотечение;
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
- умеренная или тяжелая печеночная недостаточность;
- совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир);

- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов).

С осторожностью: предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. «Особые указания»); пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. НПВС, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 ч до приема препарата Брилинта®; пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например больные с синдромом слабости синусного узла без кардиостимулятора, с AV блокадой II или III степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. «Особые указания»); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию; пациенты с бронхиальной астмой и ХОБЛ (если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости лечение тикагрелором должно быть прекращено); на фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. «Побочные действия», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину; пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе.

В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг).

При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (ЧСС и, при наличии клинических показаний, также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови).

Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами P-gp (например верапамил, хинидин и циклоспорин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. «Взаимодействие»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные о применении препарата Брилинта® у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у матери, снижение жизнеспособности новорожденного и его массы тела, замедление роста. Брилинта® не рекомендована во время беременности.

Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Не рекомендуется применять препарат Брилинта® в период кормления ребенка грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Препарат Брилинта® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Применение препарата Брилинта® следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (2 табл. по 90

мг) и затем продолжать прием по 90 мг 2 раза в сутки.

Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту от 75 до 150 мг при постоянном приеме (см. «Фармакодинамика»), если отсутствуют специфические противопоказания.

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Брилинта®, должен принять только 1 табл. 90 мг (следующая доза) в намеченное время.

При необходимости пациенты, принимающие клопидогрел, могут быть переведены на прием препарата Брилинта® (см. «Фармакодинамика»).

Рекомендуется проводить терапию препаратом Брилинта® в течение 12 мес, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. «Фармакодинамика»). Данные о применении тикагрелора более 12 мес ограничены. У пациентов с острым коронарным синдромом досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Брилинта®, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда в результате основного заболевания (см. «Особые указания»). Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.

Пожилые пациенты. Не требуется коррекция дозы (см. «Фармакокинетика»).

Пациенты с почечной недостаточностью. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью (см. «Фармакокинетика»). Отсутствует информация о применении препарата Брилинта® у пациентов на гемодиализе, поэтому его применение у этих пациентов не показано.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с легкой печеночной недостаточностью. Не проводились исследования препарата Брилинта® у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому его использование у этих пациентов противопоказано (см. «Фармакокинетика», «Противопоказания»).

Дети. Безопасность и эффективность препарата Брилинта® у детей младше 18 лет по одобренному у взрослых показанию не установлена.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. По данным исследования *PLATO*, самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития и классу системы органов. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000).

Описание некоторых нежелательных реакций

Кровотечение

В исследовании *PLATO* использовались следующие определения кровотечения:

- *большое летальное/угрожающее жизни кровотечение:* летальное или внутричерепное кровоизлияние, или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца, или геморрагический шок, или тяжелая гипотония, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов или проведения оперативного вмешательства, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина более чем на 50 г/л или требующее трансфузии 4 или более единиц цельной крови или эритроцитов;
- *большое иное кровотечение:* вызывающее существенную недееспособность больного (например внутри-

Б

Таблица

Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов (*SOC*)

Система органов	Часто	Нечасто	Редко
Метаболизм и питание			гиперурикемия[a]
Нервная система		внутричерепное кровоизлияние[b], головная боль, головокружение	парестезия, спутанность сознания
Органы зрения		кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные)	
Органы слуха			кровоизлияние в ухо, вертиго
Дыхательная система	одышка[c], носовое кровотечение[d]	кровохарканье	
Пищеварительная система	желудочно-кишечные кровотечения[d]	рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ[e], геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия	ретроперитониальное кровотечение, запор
Кожа и подкожные ткани	подкожные или кожные геморрагии[f], синяки[g]	сыпь, зуд	
Опорно-двигательная система			гемартроз
Мочевыводящая система		кровотечение из мочевыводящих путей[h]	
Репродуктивная система		вагинальные кровотечения (включая метроррагии)	
Отклонения лабораторных показателей			увеличение концентрации креатинина в крови
Прочие	кровотечение на месте проведения процедуры[i]	кровотечение после процедуры	кровотечение из раны, травматическое кровотечение

[a] Гиперурикемия, повышение концентрации мочевой кислоты в крови; см. *«Отклонения в значениях лабораторных показателей»* ниже.
[b] Кровоизлияние в мозг, внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт.
[c] Одышка, одышка при нагрузке, одышка в покое, ночная одышка.
[d] Желудочно-кишечное кровотечение, ректальное кровотечение, кишечное кровотечение, мелена, положительный анализ на скрытую кровь.
[e] Кровотечение из язвы ЖКТ, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, кровотечение из пептической язвы.
[f] Подкожная гематома, кожные и подкожные геморрагии, петехии.
[g] Ушиб, гематома, экхимоз, повышенная тенденция к синякам, травматическая гематома.
[h] Гематурия, кровотечение из мочевыводящих путей.
[i] Кровотечение из места пункции сосуда, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение из места инъекции, кровотечение из места пункции, кровотечение из места катетеризации.

глазное кровоизлияние с необратимой потерей зрения) или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30–50 г/л или требующее трансфузии 2–3 единиц цельной крови или эритроцитов;

- *малое кровотечение:* требует медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения (например носовое кровотечение, требующее посещения больницы для тампонады носа).

Брилинта® и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом по критериям *PLATO* (11,6%/год и 11,2%/год соответственно), летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям *PLATO* (5,8%/год в обеих группах). Однако частота совокупности больших и малых кровотечений по критериям *PLATO* была выше в группе тикагрелора (16,1%) по сравнению с клопидогрелом (14,6%, p=0,0084).

Возраст, пол, масса тела, раса, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и транзиторную ишемическую атаку, не влияли на частоту больших кровотечений в целом и не связанных с процедурами по критериям *PLATO*. Не было выявлено групп с повышенным риском кровотечений.

Кровотечение, связанное с АКШ. В исследовании *PLATO* у 42% больных из 1584 (12% из когорты), подвергнутых АКШ, развивались большие летальные/угрожающие жизни больного кровотечения без значимых различий в обеих группах лечения. Летальное кровотечение, связанное с АКШ, отмечалось у 6 пациентов в каждой группе лечения.

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами. Брилинта® и клопидогрел не отличались по частоте случаев большого летального/угрожающего жизни кровотечения, не связанного с АКШ по критериям *PLATO*, но при применении препарата Брилинта® чаще развивались большие кровотечения в целом по определению исследования *PLATO* (4,5%/год по сравнению с 3,8%/год; p=0,0264). Если удалить случаи развития кровотечений, связанных с АКШ, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений (3,1%/год), чем в группе клопидогрела (2,3%/год; p=0,0058). Прекращение лечения вследствие кровотечений, не связанных с процедурой, было более частым на фоне тикагрелора (2,9%) по сравнению с клопидогрелом (1,2%, p<0,001).

Внутричерепное кровоизлияние. В группе тикагрелора развивалось больше внутричерепных кровоизлияний, не связанных с процедурами (n=27 кровотечений у 26 пациентов, 0,3%), чем в группе клопидогрела (n=14 кровотечений, 0,2%), из которых 11 кровотечений на фоне тикагрелора и 1 на фоне клопидогрела были фатальными. Однако не было значимых различий по общему числу фатальных кровотечений.

Одышка

Нежелательные явления в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) в комбинации развивались у 13,8% больных, получавших препарат Брилинта®, и у 7,8% пациентов, принимавших клопидогрел. Исследователи посчитали, что у 2,2% пациентов из группы тикагрелора одышка была связана с терапией. Большинство случаев одышки были слабыми или умеренными по своей интенсивности и представляли собой однократные эпизоды сразу после начала терапии.

Примерно 30% от всех случаев одышки разрешились в течение 7 дней. Чаще одышка развивалась у пожилых больных, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или бронхиальной астмой в начале иссле-

дования. Прием препарата Брилинта® 0,9% пациентов прекращали из-за одышки. Одышка не была связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или легких (см. «Особые указания»).

Препарат Брилинта® не влияет на показатели функции внешнего дыхания.

Отклонения в значениях лабораторных показателей

Сывороточная концентрация креатинина повышалась более чем на 30% у 25,5% пациентов и больше чем на 50% у 8,3% пациентов, получающих препарат Брилинта®. Повышение креатинина более чем на 50% чаще встречалось у пациентов старше 75 лет, пациентов с тяжелой почечной недостаточностью при включении в исследование и пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Общее число почечных нежелательных явлений составляло 4,9% у пациентов на тикагрелоре, однако исследователи связывали их с приемом препарата в 0,6% случаев.

Сывороточная концентрация мочевой кислоты увеличивалась выше ВГН у 22% пациентов, получающих препарат Брилинта®. Нежелательные явления, связанные с гиперурикемией, отмечались в 0,5% случаев на фоне тикагрелора, из них исследователи связывали с приемом тикагрелора 0,05% случаев. Подагрический артрит наблюдался у 0,2% пациентов на фоне тикагрелора, ни один из этих случаев не был расценен исследователем как связанный с приемом препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Воздействие других лекарственных препаратов на препарат Брилинта®

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4

Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита понижается на 89 и 56% соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому их совместное применение с препаратом Брилинта® противопоказано (см. «Противопоказания», «Особые указания»).

Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69%, а AUC в 2,7 раза и снижает C_{max} активного метаболита на 38%, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например амиренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) можно назначать одновременно с препаратом Брилинта®.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение рифампицина с тикагрелором снижает C_{max} и AUC тикагрелора на 73 и 86% соответственно. C_{max} активного метаболита не меняется, а AUC понижается на 46%. Другие индукторы CYP3A4 (например дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, будут снижать экспозицию препарата Брилинта®. Мощные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность препарата Брилинта®.

Другие

По результатам фармакологических исследований взаимодействия, сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и ацетилсалициловой кислотой или десмопрессином не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих на гемостаз, они должны использоваться с осторожностью в комбинации с пре-

паратом Брилинта® (см. «Противопоказания», *С осторожностью*).

Нет данных о совместном применении препарата Брилинта® с мощными ингибиторами P-gp (например верапамил, хинидин и циклоспорин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. «Противопоказания», *С осторожностью*, «Особые указания»).

Влияние препарата Брилинта® на другие ЛС

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

Симвастатин: сопутствующее применение тикагрелора и симвастатина повышает C_{max} и AUC симвастатина на 81 и 56% соответственно и увеличивает C_{max} и AUC симвастатиновой кислоты на 64 и 52% соответственно, при этом в некоторых случаях эти показатели повышаются в 2–3 раза. Совместное применение симвастатина в дозе выше 40 мг/сут с тикагрелором может приводить к развитию побочных эффектов симвастатина, и необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Не рекомендуется совместное применение препарата Брилинта® с симвастатином и ловастатином в дозе свыше 40 мг.

Аторвастатин: сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает C_{max} и AUC метаболитов аторвастатиновой кислоты на 23 и 36% соответственно. Подобное увеличение значений C_{max} и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически незначимыми.

Сходные эффекты со статинами, метаболизирующимися CYP3A4, не могут быть исключены. В исследовании *PLATO* пациенты, получавшие тикагрелор, принимали различные статины при отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93% пациентов, принимавших эту группу препаратов.

Тикагрелор – умеренный ингибитор CYP3A4. Совместное применение препарата Брилинта® и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например цизаприд или алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, т.к. тикагрелор может увеличивать экспозицию этих препаратов.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

Сопутствующее применение тикагрелора и толбутамида не меняло плазменные концентрации ни одного из этих препаратов, что говорит о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP2C9, и маловероятно, что он влияет на CYP2C9-опосредованный метаболизм препаратов, подобных варфарину и толбутамиду.

Оральные контрацептивы

Совместное применение тикагрелора, левоноргестрела и этинилэстрадиола увеличивает экспозицию этинилэстрадиола примерно на 20%, но не влияет на фармакокинетику левоноргестрела. Не ожидается клинически значимого воздействия на эффективность контрацепции при одновременном применении левоноргестрела, этинилэстрадиола и препарата Брилинта®.

Субстраты P-gp (включая дигоксин и циклоспорин)

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышает C_{max} и AUC дигоксина на 75 и 28% соответственно. При совместном приеме с тикагрелором в среднем самый низкий уровень дигоксина увеличивался на 30%, в некоторых индивидуальных случаях в два раза. C_{max} и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном примене-

нии препарата Брилинта® и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина и циклоспорина.

Другая сопутствующая терапия

При совместном применении препарата Брилинта® с препаратами, способными вызвать брадикардию, должна соблюдаться осторожность. Однако в исследовании *PLATO* не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении с одним или более препаратами, способными вызвать брадикардию (например 96% — β-адреноблокаторы, 33% — антагонисты кальция, включая дилтиазем и верапамил, и 4% — дигоксин).

В исследовании *PLATO* Брилинта® преимущественно назначалась совместно с ацетилсалициловой кислотой, ингибиторами протонной помпы, статинами, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина в рамках длительного приема, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для в/в введения в рамках краткосрочной терапии. По результатам этих исследований не выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Совместное применение препарата Брилинта® с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не оказывало влияние на АЧТВ, активированное время свертывания и исследование фактора Xa, однако вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия требуется соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

В связи с сообщениями о подкожных кровоизлияниях на фоне селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например пароксетин, сертралин и циталопрам) рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с препаратом Брилинта®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе препарата до 900 мг.

Симптомы: в единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное воздействие на ЖКТ было дозолимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными явлениями, которые могли наблюдаться при передозировке, были одышка и желудочковые паузы.

В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение на предмет этих нежелательных явлений и проводить мониторирование ЭКГ.

Лечение: при передозировке следует проводить симптоматическую терапию в соответствии с локальными стандартами. Брилинта® не выводится при гемодиализе (см. «Особые указания»), антидот неизвестен.

В связи с ингибированием тромбоцитов увеличение продолжительности кровотечения является предполагаемым фармакологическим действием передозировки препаратом Брилинта®, поэтому при развитии кровотечения необходимо проводить соответствующие поддерживающие мероприятия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Риск развития кровотечения*

У пациентов с острым коронарным синдромом, получавших терапию препаратом Брилинта® и ацетилсалициловой кислотой, отмечался повышенный риск несвязанных с АКШ больших кровотечений и кровотечений, требующих повышенного медицинского внимания, таких как большие + малые кровотечения по определению *PLATO*, но не увеличился риск летальных/угрожающих жизни кровотечений (см. «Побочные действия»).

При назначении препарата Брилинта® следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических событий и риска у пациен-

тов с повышенным риском развития кровотечений.

При наличии клинических показаний Брилинта® должна использоваться с осторожностью в следующих группах пациентов:

- предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением). Использование препарата Брилинта® противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью;

- сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например НПВС, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 ч до приема препарата Брилинта®).

Отсутствуют данные о гемостатической эффективности трансфузий тромбоцитов при применении препарата Брилинта®; Брилинта® может ингибировать трансфузированные тромбоциты в крови. Так как при сопутствующем применении препарата Брилинта® и десмопрессина не уменьшалось стандартизированное время кровотечения, то маловероятно, что десмопрессин будет эффективно купировать кровотечение.

Антифибринолитическая терапия (аминокапроновая кислота или транексамовая кислота) и/или рекомбинантный фактор VIIa могут усиливать гемостаз. После установления причины кровотечения и его купирования можно возобновить терапию препаратом Брилинта®.

Хирургические операции

Перед запланированной операцией или началом приема новых препаратов пациенту следует проинформировать врача о том, он принимает препарат Брилинта®.

У пациентов, подвергающихся АКШ, частота развития больших кровотечений при применении препарата Брилинта® была такой же, как при применении клопидогрела во все дни после отмены терапии, кроме первого дня, когда частота развития больших кровотечений была выше при приеме препарата Брилинта® (см. «Побочные действия»).

Если пациент подвергается плановой операции и нежелателен антитромботический эффект, то терапию препаратом Брилинта® следует прекратить за 7 дней до операции.

Пациенты с риском развития брадикардии

В связи с выявлением в ранее проведенном клиническом исследовании, в основном бессимптомных пауз, пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например больные без кардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусного узла, AV блокада сердца II или III степени; обморок, связанный с брадикардией) не были включены в основное исследование для оценки безопасности и эффективности препарата Брилинта®. Поэтому в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у этих больных, рекомендуется с осторожностью назначать препарат Брилинта® таким пациентам (см. «Фармакодинамика»).

Дополнительная предосторожность должна соблюдаться при совместном применении препарата Брилинта® с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако не отмечалось клинически значимых побочных эффектов при совместном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например 96% — β-адреноблокаторы, 33% — БКК, включая дилтиазем и верапамил, и 4% — дигоксин) (см. «Взаимодействие»).

В ходе подисследования с использованием суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом больше пациентов в острой фазе острого коронарного синдрома (ОКС) имели желудочковые паузы >3 с. Повышение числа желудочковых пауз, зарегистрированных с помощью суточного мониторирования по Холтеру, на фоне приема тикагрелора отмечалось чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не в первый месяц. Паузы у этих пациентов не сопровождались последующими нежелательными клиническими последствиями (обмороки и установка кардиостимулятора).

Одышка

Одышка при применении препарата Брилинта®, обычно слабая или умеренная по своей интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с бронхиальной астмой/ХОБЛ могут иметь повышенный абсолютный риск одышки на приеме препарата Брилинта® (см. «Побочные действия»). У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор должен использоваться с осторожностью. Механизм одышки на приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Брилинта®, то необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости прием препарата следует прекратить.

Повышение уровня креатинина

При приеме препарата Брилинта® уровень креатинина может увеличиться (см. «Побочные действия»). Механизм этого эффекта неизвестен. Оценку почечной функции необходимо производить через месяц от начала приема препарата, а в последующем — в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью и получающих терапию антагонистами рецепторов ангиотензина.

Повышение уровня мочевой кислоты

Пациенты на фоне тикагрелора имели более высокий риск гиперурикемии, чем принимавшие клопидогрел (см. «Побочные действия»). Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Другие

На основании наблюдаемого взаимодействия между поддерживающей дозой ацетилсалициловой кислоты и эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом совместное применение высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг) и препарата Брилинта® не рекомендуется (см. «Фармакодинамика», «Противопоказания», *С осторожностью*).

Совместное применение препарата Брилинта® с мощными ингибиторами CYP3A4 (например кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) противопоказано (см. «Противопоказания»), т.к. оно может привести к значительному повышению экспозиции препарата Брилинта® (см. «Взаимодействие»).

Совместное применение препарата Брилинта® с мощными индукторами CYP3A4 (например рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) не рекомендуется, т.к. их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. «Взаимодействие»).

Совместное применение препарата Брилинта® и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например цизаприд и алкалоиды спорыньи) не рекомендовано, т.к. ти-

кагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов.

Совместное применение препарата Брилинта® с симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (ЧСС и, при наличии клинических показаний, также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови).

Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами P-gp (например верапамил, хинидин и циклоспорин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. «Противопоказания», *С осторожностью*, «Взаимодействие»).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не проводилось исследований влияния препарата Брилинта® на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Брилинта® не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортом и механизмами. Во время терапии острого коронарного синдрома сообщалось о головокружении и спутанности сознания. В случае развития данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг.* По 14 табл. в блистере из алюминия/ПВХ/ПВДХ; по 1, 4 или 12 блистеров в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БРИТОМАР (BRITOMAR)

Торасемид* 649

Takeda

табл. пролонг. 5 мг, уп. контурн. яч. 15, пач. картон. 2
Бритомар

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия . . . . . 1 табл.
активное вещество:
торасемид . . . . . 5 мг
вспомогательные вещества: камедь гуаровая — 3,4 мг; крахмал кукурузный — 30,77 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,42 мг; стеарат магния — 0,25 мг; лактозы моногидрат — до 85 мг

Таблетки пролонгированного действия . . . . . 1 табл.
активное вещество:
торасемид . . . . . 10 мг
вспомогательные вещества: камедь гуаровая — 6,8 мг; крахмал кукурузный — 61,54 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,85 мг; стеарат магния — 0,51 мг; лактозы моногидрат — до 170 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «SN» на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Торасемид является петлевым диуретиком. Основной механизм действия препарата обусловлен обратимым связыванием торасемида с котранспортером натрия/хлора/калия, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате чего снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия и уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды. Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом он проявляет бóльшую активность и его действие более продолжительно.

Диуретический эффект развивается примерно через час после приема препарата внутрь, достигая максимума через 3–6 ч, и длится от 8 до 10 ч. Снижает сАД и дАД в положении лежа и стоя.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Препарат Бритомар в лекарственной форме таблеток пролонгированного действия обеспечивает постепенное высвобождение торасемида, снижая колебания его концентрации в крови, по сравнению с препаратами торасемида в лекарственной форме таблеток с обычным высвобождением.

табл. пролонг. 10 мг, уп. контурн. яч. 15, пач. картон. 2
Бритомар

Всасывание. После приема нескольких доз препарата относительная биодоступность пролонгированной формы, по сравнению с обычной лекарственной формой, составляет около 102%. Активное вещество всасывается в ЖКТ с ограниченным эффектом первого прохождения через печень и C_{max} в плазме крови достигается в течение 1,5 ч после приема внутрь. Прием пищи не оказывает значительного влияния на абсорбцию препарата. Нарушение функции почек и/или печени не влияет на всасывание препарата.

Распределение. Более 99% торасемида связывается с белками плазмы крови.

V_d у здоровых добровольцев и у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью или хронической сердечной недостаточностью — от 12 до 15 л. У пациентов с циррозом печени V_d увеличивается вдвое.

Метаболизм. Метаболизируется под действием изофермента CYP2C9 цитохрома P450 в печени с образованием 3 метаболитов. Основной метаболит — это производное карбоновой кислоты, является фармакологически неактивным. Два других метаболита, которые в организме образуются в незначительном количестве, обладают некоторой диуретической активностью, но их концентрации слишком мало, чтобы оказывать какое-либо значимое клиническое действие.

Выведение. $T_{1/2}$ торасемида у здоровых добровольцев составляет 4 ч. Около 80% от принятой внутрь дозы выводится почками в виде метаболитов и около 20% в неизменном виде (у пациентов с нормальной функцией почек).

Общий клиренс торасемида составляет 41 мл/мин и почечный клиренс — около 10 мл/мин, что соответствует примерно 25% от общего.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации снижен печеночный и почечный клиренс препарата. У таких пациентов общий клиренс торасемида на 50% меньше, чем у здоровых добровольцев, а $T_{1/2}$ и общая биодоступность, соответственно, выше.

У пациентов с почечной недостаточностью почечный клиренс торасемида заметно снижен, но это не отражается на общем клиренсе препарата. Диуретический эффект при почечной недостаточности может быть достигнут применением больших доз препарата. Общий клиренс торасемида и $T_{1/2}$ остаются на том же уровне в случае сниженной функции почек, за счет метаболизма в печени.

У пациентов с циррозом печени V_d, $T_{1/2}$ и почечный клиренс препарата повышены, но общий клиренс остается неизменным.

Фармакокинетический профиль торасемида у пожилых пациентов схож с таковым у молодых пациентов, за тем исключением, что имеет место снижение почечного клиренса препарата из-за характерного возрастного нарушения снижения функции почек у пожилых пациентов. Общий клиренс и $T_{1/2}$ при этом не меняются.

ПОКАЗАНИЯ

- отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, и почек;
- артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды (сульфаниламидные противомикробные средства или препараты сульфонилмочевины) может отмечаться перекрестная аллергия на торасемид;
- анурия;
- печеночная кома и прекома;
- рефрактерная гипокалиемия; рефрактерная гипонатриемия;
- дегидратация;
- резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии (включая одностороннее поражение мочевыводящих путей);
- дигиталисная интоксикация;
- острый гломерулонефрит;
- синоатриальная и AV блокада II–III степени;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у детей не изучены);
- беременность;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсобция.

С осторожностью: артериальная гипотензия; гиповолемия (с артериальной гипотензией или без нее); нарушения оттока мочи (ДГПЖ, сужение мочеиспускательного канала или гидронефроз); желудочковая аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда (увеличение риска развития кардиогенного шока); диарея; панкреатит; сахарный диабет (снижение толерантности к глюкозе); заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, аминогликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или АКТГ; гипокалемия; гипонатриемия, период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Торасемид не обладает тератогенным эффектом и фетотоксичностью, проникает через плацентарный барьер, вызывая нарушения водно-электролитного обмена и тромбоцитопению у плода.

Препарат Бритомар не рекомендуется применять во время беременности. Неизвестно, проникает ли торасемид в грудное молоко. Препарат Бритомар в период лактации (грудного вскармливания) должен назначаться с осторожностью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая жидкостью. Таблетки можно принимать в любое удобное постоянное время, независимо от приема пищи.

Отечный синдром при хронической сердечной недостаточности. Обычная начальная доза составляет 10–20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта.

Отечный синдром при заболевании почек. Обычная начальная доза составляет 20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта.

Отечный синдром при заболевании печени. Обычная начальная доза составляет 5–10 мг внутрь 1 раз в день вместе с препаратами — антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза препарата Бритомар может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг, т.к. ее действие не изучено. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков.

Артериальная гипертензия. Обычная начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день.

При отсутствии адекватного снижения АД в течение 4–6 нед дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Если эта доза не дает требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пропуск дозы: в случае пропуска очередной дозы нельзя принимать двойную дозу препарата. Следует сразу же принять забытую дозу. Следующую дозу принимают в обычное время на следующий день.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация нежелательных побочных реакций (НПР) по частоте развития: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (1/10000, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто — гиперхолестеринемия (возрастание уровня холестерина в крови), гипертриглицеридемия (возрастание уровня триглицеридов в крови), полидипсия (усиленная жажда).

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль, сонливость; нечасто — судороги мышц нижних конечностей; частота не известна — спутанность сознания, обморок, парестезии в конечностях (ощущение онемения, «ползания мурашек» и покалывания).

Со стороны ССС: нечасто — экстрасистолия (нарушение ритма сердца), тахикардия (увеличение ЧСС), усиленное сердцебиение, покраснение лица; частота не известна — чрезмерная артериальная гипотензия, тромбоз глубоких вен (образование сгустков крови), тромбоэмболия, гиповолемия (уменьшение ОЦК).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — носовые кровотечения.

Со стороны пищеварительной системы: часто — диарея; нечасто — боль в животе, метеоризм; частота не известна — тошнота, рвота, потеря аппетита, панкреатит, диспепсические расстройства.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — увеличение частоты мочеиспускания, полиурия (увеличенное образование мочи), никтурия (учащение мочеиспускания по ночам); нечасто — учащенные позывы к мочеиспусканию; частота не известна — задержка мочи (у пациентов с обструкцией мочевыводящих путей), повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — астения (истощение), жажда, слабость, повышенная утомляемость, гиперактивность, нервозность.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто — увеличение числа тромбоцитов; частота не известна — гипергликемия (повышение концентрации глюкозы в крови), гиперурикемии (повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови), гипокалиемия (снижение содержания калия в крови), снижение концентрации клеточных компонентов крови (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), небольшое повышение концентрации ЩФ в крови, повышение активности некоторых печеночных ферментов (например ГГТ), гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз.

Со стороны органа зрения: частота не известна — нарушения зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота не известна — звон в ушах и потеря слуха (носит, как правило, обратимый характер).

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота не известна — кожные реакции (кожный зуд, сыпь, фотосенсибилизация).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или были замечены любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Торасемид повышает токсичность сердечных гликозидов.

При одновременном приеме с минерало- и глюкокортикоидами, слабительными средствами возможно увеличение выведения калия.

Торасемид усиливает действие гипотензивных препаратов.

Торасемид, особенно в высоких дозах, может усилить нефротоксическое и ототоксическое действие аминогликозидов, антибиотиков, препаратов платины (Pt), цефалоспоринов.

Торасемид может усиливать действие курареподобных миорелаксантов и теофиллина.

При применении салицилатов в высоких дозах их токсическое действие может усиливаться.

Торасемид ослабляет действие гипогликемических препаратов.

Последовательный или одновременный прием торасемида с ингибиторами АПФ может приводить к кратковременному падению АД. Этого можно избежать, уменьшив начальную дозу ингибитора АПФ или снизив дозу торасемида (или временно отменив его).

НПВС и пробенецид могут уменьшать мочегонное и гипотензивное действие торасемида.

Биодоступность и, как следствие, эффективность торасемида может быть снижена при совместной терапии с колестирамином.

Торасемид может повышать токсичность препаратов лития (Li^+) и ототоксичность этакриновой кислоты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* чрезмерно повышенный диурез, сопровождающийся снижением ОЦК и нарушением электролитного баланса крови, с последующим выраженным снижением АД, сонливостью и спутанностью сознания, коллапсом. Могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства.

Лечение: специфического антидота нет. Провокация рвоты, промывание

желудка, активированный уголь. Лечение симптоматическое, снижение дозы или отмена препарата и одновременное восполнение ОЦК и коррекция показателей водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния под контролем сывороточных концентраций электролитов, гематокрита.

Гемодиализ неэффективен, т.к. выведение торасемида и его метаболитов не ускоряется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применять строго по назначению врача.

Пациенты с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам и производным сульфонилмочевины могут иметь перекрестную чувствительность к препарату Бритомар.

У пациентов, особенно в начале лечения препаратом Бритомар и лиц пожилого возраста, рекомендуется проводить контроль электролитного баланса и ОЦК.

При длительном лечении препаратом Бритомар рекомендуется проводить регулярный контроль электролитного баланса (особенно уровня калия), глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, липидов и клеточных компонентов крови.

Пациентам, получающим высокие дозы препарата Бритомар, во избежание развития гипонатриемии и метаболического алкалоза нецелесообразно ограничивать потребление поваренной соли.

Риск гипокалиемии наибольший у пациентов с циррозом печени, выраженным диурезом, при недостаточном потреблении электролитов с пищей, а также при одновременном лечении КС или АКТГ.

Повышенный риск развития нарушений водно-электролитного баланса отмечается у больных с почечной недостаточностью. В ходе курсового лечения необходимо периодически контролировать концентрацию электролитов плазмы крови (в т.ч. натрий, кальций, калий, магний), кислотно-основное состояние, уровень остаточного азота, креатинина, мочевой кислоты и проводить при необходимости соответствующую коррекционную терапию (с большей кратностью у больных с частой рвотой и на фоне парентерально вводимых жидкостей).

У пациентов с развившимися водно-электролитными расстройствами, гиповолемией или преренальной азотемией данные лабораторных анализов могут включать: гипер- или гипонатриемию, гипер- или гипохлоремию, гипер- или гипокалиемию, нарушения кислотно-щелочного баланса и повышение уровня мочевины крови. При возникновении этих расстройств необходимо прекратить прием препарата Бритомар до восстановления нормальных значений, а затем возобновить лечение препаратом Бритомар в меньшей дозе. При появлении или усилении азотемии и олигурии у больных с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями почек рекомендуется приостановить лечение.

Подбор режима доз больным с асцитом на фоне цирроза печени нужно проводить в стационарных условиях (нарушения водно-электролитного баланса могут повлечь развитие печеночной комы). Данной категории пациентов показан регулярный контроль электролитов плазмы крови.

Для профилактики гипокалиемии рекомендуется применение препаратов калия и калийсберегающих диуретиков (прежде всего спиронолактона), а также соблюдать диету, богатую калием.

Применение препарата Бритомар может обуславливать обострение подагры.

У больных сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе требуется периодический контроль концентрации глюкозы в крови и моче.

У больных с гиперплазией предстательной железы, сужением мочеточни-

ков необходим контроль диуреза в связи с возможностью острой задержки мочи.
У пациентов с заболеваниями ССС, особенно принимающих сердечные гликозиды, вызванная диуретиками гипокалиемия может стать причиной развития аритмий.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. В период лечения следует избегать занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки пролонгированного действия, 5 мг и 10 мг:* в блистерах из ПВХ/ПВДХ/фольга алюминиевая по 15 шт.; в пачке картонной 1 или 2 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВАЗИЛИП® (VASILIP)

Симвастатин* **649**

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.
активное вещество:
симвастатин. . . . . 10 мг
20 мг
40 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал прежелатинизированный; бутилгидроксианизол; лимонная кислота безводная; аскорбиновая кислота; крахмал кукурузный; МКЦ; магния стеарат
оболочка пленочная: гипромеллоза; тальк; пропиленгликоль; титана диоксид

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 10 и 20 мг:* круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, со скошенными краями.
Таблетки 40 мг: круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, со скошенными краями и риской на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Активным веществом препарата Вазилип® является симвастатин, основным эффектом которого является снижение содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП в плазме крови. Он является ингибитором 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А (ГМГ-КоА) редуктазы — фермента, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту (ранний этап синтеза холестерина). Симвастатин снижает концентрацию общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов. Содержание холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) также снижается, в то время как содержание холестерина ЛПВП умеренно повышается. Снижает содержание общего холестерина и ЛПНП в случаях гетерозиготной семейной и несемейной

табл. п.п.о. 40 мг, бл. 7, пач. картон. 4
Вазилип®

форм гиперхолестеринемии, при смешанной гиперлипидемии, когда повышенное содержание холестерина является фактором риска. Препарат снижает уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с ИБС, снижая риск инфаркта миокарда и летального исхода для этих больных.

Симвастатин существенно уменьшает содержание аполипопротеина В, умеренно повышает концентрации холестерина ЛПВП и снижает плазменные концентрации триглицеридов (ТГ). В результате этих эффектов симвастатина уменьшается соотношение общего холестерина (ОХ) к холестерину ЛПВП (ОХ/ЛПВП) и холестерина ЛПНП к холестерину ЛПВН (ЛПНП/ЛПВП).

Антиатеросклеротический эффект симвастатина является следствием воздействия препарата на стенки сосудов и компонентов крови. Симвастатин изменяет метаболизм макрофагов, угнетая активацию макрофагов и разрушение атеросклеротических бляшек. Препарат подавляет синтез изопреноидов, являющихся факторами роста при пролиферации гладкомышечных клеток внутренней оболочки сосудов. Под действием симвастатина улучшается эндотелийзависимое расширение кровеносных сосудов.

Терапевтический эффект наступает через 2 нед, максимальный эффект наблюдается через 4–6 нед лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Симвастатин представлен в неактивной лактонной форме, которая относительно хорошо абсорбируется из ЖКТ (61–85%). После приема внутрь C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч и снижается на 90% через 12 ч. Одновременный прием пищи не влияет на всасываемость препарата. При длительном приеме кумуляции препарата в организме не происходит. Связывание с белками плазмы крови — 98%.

Симвастатин является субстратом CYP3A4. Метаболизируется в печени, имеет эффект «первого прохождения» через печень (в основном гидролизуется в свою активную форму — бета-гидроксикислоту). $T_{1/2}$ активных метаболитов составляет 1,9 ч.

В основном выводится кишечником (60%) в виде метаболитов. Около 13% выводится почками в неактивной форме.

ПОКАЗАНИЯ

• гиперхолестеринемия:

- первичная гиперхолестеринемия типов IIa и IIb, включая полигенную гиперхолестеринемию, гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию и смешанную гиперлипидемию. Препарат применяется в виде монотерапии в тех случаях, когда соблюдение диеты и других методов лечения оказалось недостаточным.

• сердечно-сосудистая профилактика:

- уменьшение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с клиническими проявлениями атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний или сахарным диабетом; при нормальном или повышенном уровне холестерина и в качестве дополнительной меры к коррекции других факторов риска и кардиопротективной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к симвастатину и другим компонентам препарата;
- заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение активности печеночных трансаминаз неясной этиологии;
- одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (например итраконазол, кетоконазол, ингибиторы протеаз ВИЧ, эритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон);
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не изучены).

С осторожностью: злоупотребление алкоголем до начала терапии, заболевания печени в анамнезе, тяжелые нарушения электролитного баланса, выраженные эндокринные и метаболические нарушения, артериальная гипотензия, тяжелые острые инфекции (сепсис), миопатия, неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травма, дефицит лактазы, галактоземия или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (т.к. препарат содержит лактозу), одновременный прием с гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой (более 1 г/сут), амиодароном, верапамилом, дилтиаземом, фенофибратом, грейпфрутовым соком.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности. Не доказано увеличение частоты врожденных пороков у детей, матери которых принимали симвастатин или другой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. При приеме беременной женщиной симвастатина возможно снижение у плода уровней мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Отмена гиполипидемических средств при беременности не оказывает существенного влияния на результаты краткосрочного риска, связанного с первичной гиперхолестеринемией.

Симвастатин не следует применять у беременных, женщин, планирующих беременность или при подозрении на беременность. Если в процессе лечения наступила беременность, препарат должен быть отменен, а женщина предупреждена о возможной опасности для плода.

Не известно экскретируется ли препарат в грудное молоко, поэтому терапия препаратом Вазилип® в период грудного вскармливания противопоказана.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, однократно, вечером.

Рекомендуемая доза симвастатина варьирует от 5 до 80 мг 1 раз в день вечером. Наиболее часто начальная доза препарата Вазилип® — 10 мг. Изменения (подбор) дозы следует проводить с интервалами не менее чем через 4 нед. Максимальная суточная доза — 80 мг. Эта доза рекомендуется только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией или высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Длительность применения препарата определяется лечащим врачом индивидуально.

Гиперхолестеринемия

Пациент должен соблюдать стандартную гипохолестериновую диету на протяжении всего периода лечения препаратом Вазилип®. Рекомендуемая начальная доза — 10 мг. С целью более выраженного снижения уровня холестерина ЛПНП (более чем на 45%) лечение может быть начато с 20–40 мг/сут (однократно вечером).

У больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемая суточная доза — 40 мг вечером или 80 мг в 3 приема (20 мг утром, 20 мг днем и 40 мг вечером); этим пациентам Вазилип® рекомендуется применять в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например аферезом ЛПНП).

Сердечно-сосудистая профилактика

У пациентов с высоким риском ИБС, гиперлипидемией или без нее эффективные дозы препарата Вазилип® — 20–40 мг в день. Поэтому рекомендуемая начальная доза у таких больных — 20 мг в день. Изменения (подбор) дозы следует проводить с интервалами в 4 нед, при необходимости дозу можно увеличить до 40 мг в день. Если содержание ЛПНП — менее 75 мг/дл (1,94 ммоль/л), общего холестерина — менее 140 мг/дл (3,6 ммоль/л), дозу препарата необходимо уменьшить.

Сопутствующая терапия

Препарат Вазилип® эффективен в монотерапии или в комбинации с секве-

странтами желчных кислот (например колестирамином и колестиполом). У больных, получающих лечение циклоспорином, гемфиброзилом, другими фибратами или никотиновой кислотой (более 1 г/сут), рекомендуемая начальная доза — 5 мг, максимальная суточная доза — 10 мг. Дальнейшее повышение дозы в таких ситуациях не рекомендуется. У пациентов, одновременно получающих амиодарон или верапамил, суточные дозы препарата Вазилип® не должны превышать 20 мг.

У больных пожилого возраста и больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью изменений дозировки препарата не требуется. У больных с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Вазилип® не должна превышать 10 мг в день. При необходимости увеличения дозы необходимо тщательное наблюдение за такими больными.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100–<1/10; нечасто — ≥1/1000–<1/100; редко — ≥1/10000–<1/1000; очень редко — от <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны ЖКТ, печени: редко — запор, абдоминальные боли, метеоризм, диспепсия, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, гепатит, желтуха, повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, креатинфосфокиназы (КФК).

Со стороны ЦНС, периферической нервной системы и органов чувств: редко — головная боль, парестезии, головокружение, периферическая нейропатия, астения, бессонница, судороги, расплывчатость зрения, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — миопатия, рабдомиолиз, миалгия, мышечная слабость.

Аллергические и иммунопатологические реакции: развернутый синдром повышенной чувствительности (ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), артрит, артралгия, крапивница, фотосенсибилизация, лихорадка, приливы крови к лицу, одышка и выраженная слабость).

Дерматологические реакции: редко — кожная сыпь, кожный зуд, алопеция.

Прочие: редко — анемия; сердцебиение, острая почечная недостаточность (вследствие рабдомиолиза), снижение потенции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакодинамическое*

Одновременное применение симвастатина с фибратами, никотиновой кислотой (более 1 г/сут) увеличивает риск развития миопатии, включая рабдомиолиз (при одновременном применении с фенофибратом — не доказано увеличение риска развития миопатии в сравнении с монотерапией каждым препаратом в отдельности). Одновременное применение с гемфиброзилом может приводить к повышению концентрации симвастатина в сыворотке крови.

Фармакокинетическое

Ингибиторы цитохрома CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы протеаз ВИЧ и нефазодон), участвующего в метаболическом превращении симвастатина в печени, повышают риск развития миопатии и рабдомиолиза на фоне терапии симвастатином. Одновременное применение с этими препаратами противопоказано. С осторожностью — при одновременном применении с менее сильными ингибиторами CYP3A4: циклоспорином, верапамилом и дилтиаземом. Суточная доза симвастатина при одновременном приеме с циклоспори-

ном не должна превышать 10 мг. Суточная доза симвастатина на фоне одновременного приема амиодарона или верапамила не должна превышать 20 и 40 мг — на фоне одновременного приема дилтиазема, если только ожидаемая польза явно не превосходит потенциальный риск развития миопатии и рабдомиолиза.

Симвастатин в дозе 20–40 мг/сут у добровольцев и пациентов с гиперхолестеринемией потенцирует эффекты кумариновых антикоагулянтов (например варфарина), в частности увеличение ПВ, МНО. Поэтому у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, ПВ и МНО необходимо определять перед началом терапии симвастатином, в начальном периоде лечения, при изменении дозы симвастатина или отмене препарата. При достижении стабильного показателя ПВ и МНО, дальнейший контроль необходимо проводить с интервалами, рекомендуемыми для пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. Терапия симвастатином не вызывает изменений ПВ и риска кровотечений у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

Грейпфрутовый сок подавляет активность CYP3A4. Одновременный прием большого количества грейпфрутового сока (более 1 л в день) и симвастатина приводит к значительному увеличению концентрации в плазме крови симвастатиновой кислоты. Поэтому во время терапии симвастатином следует избегать употребления грейпфрутового сока.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* имеются данные о нескольких случаях передозировки симвастатина. Максимальная принятая доза составляла 3,6 г.

Лечение: в случае передозировки проводится симптоматическое лечение; необходимо проводить общие мероприятия: мониторинг и поддержание жизненных функций, предотвращение дальнейшего всасывания лекарства (промывание желудка, прием активированного угля или слабительных средств). Рекомендуется контроль функции печени и КФК. Специфического антидота не существует.

При развитии миопатии с рабдомиолизом (редкий, но тяжелый побочный эффект) следует немедленно прекратить прием препарата, ввести больному диуретик и натрия гидрокарбонат (в/в инфузия). Рабдомиолиз может вызывать гиперкалиемию, которую можно устранить в/в введением кальция хлорида и кальция глюконата, инфузией глюкозы с инсулином, использованием калиевых ионообменников или, в тяжелых случаях, с помощью гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов со сниженной функцией щитовидной железы (гипотиреоз) или при наличии некоторых заболеваний почек (нефротический синдром) при повышении уровня холестерина следует сначала проводить терапию основного заболевания.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью лечение проводят под контролем функции почек.

В период лечения препаратом Вазилип® женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные средства контрацепции.

Лечение симвастатином, как и другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, может вызывать миопатию, иногда приводящую к рабдомиолизу с развитием или без почечной недостаточности, вследствие миоглобинурии. Риск развития миопатии повышается при увеличении дозы симвастатина и у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

При лечении симвастатином возможно возрастание содержания сывороточной КФК, что следует учитывать при дифференциальной диагностике болей за грудиной и после интенсивных физических нагрузок.

Перед началом терапии препаратом Вазилип® или увеличением его дозы пациенты должны быть проинформированы о риске развития миопатии и необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления необъяснимой боли, напряжения или слабости в мышцах, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой.

Исходный уровень КФК перед началом терапии необходимо определять в следующих ситуациях:

- у пожилых пациентов;
- при поражении почек;
- при декомпенсированном гипотиреозе;
- при отягощенном семейном анамнезе по наследственным заболеваниям мышц;
- при наличии в анамнезе токсического воздействия на мышцы статинов или фибратов;
- при злоупотреблении алкоголем.

В этих случаях необходимо оценить возможный риск и ожидаемую пользу, рекомендуется клинический мониторинг на фоне терапии. Если исходно уровень КФК значительно повышен (более 5 раз относительно верхней границы нормы), измерение необходимо повторить через 5–7 дней для подтверждения результатов. При подтверждении значительного исходного повышения уровня КФК (более 5 раз относительно верхней границы нормы) препарат назначать не рекомендуется.

До начала и во время курса лечения пациент должен находиться на гипохолестериновой диете.

Во время лечения препаратом Вазилип® при появлении боли в мышцах, слабости или судорог необходимо определить уровень КФК. Критерием отмены препарата служит увеличение содержания КФК в сыворотке крови более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы. Если мышечные симптомы сильно выражены и причиняют дискомфорт, даже при уровне КФК в 5 раз ниже верхней границы нормы, возможно, следует прекратить лечение. При подозрении на миопатию терапию необходимо прекратить, вне зависимости от причины миопатии.

Если симптомы исчезают и содержание КФК вернулось к нормальному уровню, возможно повторное назначение статина или альтернативного препарата того же класса в минимальной клинически эффективной дозе и под тщательным медицинским наблюдением.

Терапию препаратом Вазилип® необходимо временно прекратить за несколько дней до крупных хирургических вмешательств.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью лечение проводят под контролем функции почек.

Меры по снижению риска миопатии, вызванной лекарственными взаимодействиями

Риск миопатии и рабдомиолиза значительно возрастает при одновременном применении симвастатина и мощных ингибиторов CYP3A4 (например итраконазола, кетоконазола, эритромицина, кларитромицина, телитромицина, ингибиторов протеаз ВИЧ, нефазодона), гемфиброзила или циклоспорина (см. раздел «Взаимодействие»). Риск миопатии и рабдомиолиза также увеличивается при совместном использовании фибратов и высоких доз никотиновой кислоты (>1 г/сут) или при одновременной терапии амиодароном или верапамилом с высокими дозами симвастатина (см. раздел «Взаимодействие»). Риск также несколько увеличивается при одновременном назначении дилтиазема и высоких доз симвастатина (80 мг).

Следовательно, применение симвастатина одновременно с итраконазолом, кетоконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибиторами протеаз ВИЧ и нефазодоном противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Если нельзя отказаться от терапии перечисленны-

ми ингибиторами CYP3A4, следует воздержаться от назначения симвастатина. Симвастатин также необходимо с осторожностью комбинировать с некоторыми другими, менее сильными ингибиторами CYP3A4: циклоспорином, верапамилом и дилтиаземом (см. раздел «Взаимодействие»).

Следует избегать одновременного приема симвастатина и грейпфрутового сока.

У пациентов, принимающих циклоспорин, гемфиброзил или высокие дозы никотиновой кислоты (>1 г/сут), суточная доза симвастатина не должна превышать 10 мг.

Одновременное назначение симвастатина и гемфиброзила возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза существенно превышает потенциальный риск такой лекарственной комбинации. Преимущества комбинированного применения симвастатина 10 мг/сут и других фибратов (кроме фенофибрата), никотиновой кислоты (>1 г/сут) или циклоспорина должны быть тщательно взвешены с учетом потенциального риска таких комбинаций.

Существует риск развития миопатии при назначении по отдельности фенофибрата и симвастатина, поэтому необходима осторожность при одновременном приеме данной комбинации.

При приеме симвастатина в дозах, превышающих 20 мг/сут, необходимо избегать одновременного назначения амиодарона или верапамила, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превосходит потенциальный риск миопатии.

Влияние на печень

Лечение симвастатином может вызывать повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови. Это повышение обычно незначительно и клинически несущественно. После отмены препарата уровни трансаминаз обычно медленно снижаются до исходного уровня. Тем не менее, перед началом лечения и в дальнейшем необходимо проводить исследование функции печени (контролировать активность печеночных трансаминаз каждые 6 нед в течение первых 3 мес, затем каждые 8 нед в течение оставшегося первого года и затем 1 раз в полгода). При необходимости повышения дозы до 80 мг обязателен контроль функции печени перед повышением дозы, через 3 мес после повышения и затем периодически (например 1 раз в 6 мес) в течение первого года лечения. При стойком увеличении активности АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови в 3 раза относительно верхних границ нормы, лечение симвастатином должно быть прекращено.

С осторожностью назначают лицам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевание печени.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.

О неблагоприятном влиянии препарата Вазилип® на способность управлять автомобилем и работу с механизмами не сообщалось. Тем не менее, следует учитывать, что при постмаркетинговом применении симвастатина отмечены единичные случаи головокружения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 40 мг.* По 7 табл. в блистере; в картонной пачке 2 или 4 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВАЗОМАГ (VAZOMAG)

Мельдоний*. **476**

Олайнфарм (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для инъекций . . . . . 1 мл

активное вещество:

мельдония дигидрат . . . . . 100 мг

р-р д/ин. 100 мг/мл, амп. 5 мл, пач. картон. 10
Вазомаг

вспомогательные вещества: вода для инъекций до 1 мл
5 мл раствора (1 ампула) содержат 500 мг мельдония дигидрата (500 мг/5 мл)

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
мельдония дигидрат . . . . . 250 мг
вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 18.125 мг; кремния диоксид коллоидный — 5,5 мг; кальция стеарат — 1,375 мг
состав капсулы: титана диоксид Е171 — 2%; желатин — до 100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор для инъекций:* прозрачная бесцветная жидкость.
Капсулы: твердые желатиновые капсулы №1 белого/белого цвета, содержащие порошок белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мельдоний — структурный аналог гамма-бутиробетаина, подавляет гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина, что приводит к уменьшению транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий; препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот, производных ацилкарнитина и ацилкофермента А, предотвращая тем самым их негативное действие.

В условиях ишемии оптимизирует процессы доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиливается синтез гамма-бутиробетаина, что приводит к повышению содержания оксида азота (II) и обусловливает эндотелийзависимую вазодилатацию. Механизм действия определяет многообразие фармакологических эффектов мельдония: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротективное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. При сердечной недостаточности повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае сосудистой и дистрофической патологии глазного дна. Характерно также тонизирующее действие на ЦНС, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервных систем при хроническом алкоголизме в период абстиненции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Раствор для инъекций*
При в/в введении биодоступность — 100%. C_{max} в плазме достигается непо-

средственно после введения. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками.

Капсулы

После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность — 78%. C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. $T_{1/2}$ при приеме внутрь зависит от дозы и составляет 3–6 ч.

ПОКАЗАНИЯ. *Раствор для инъекций*

- в комбинированной терапии при ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, стабильная стенокардия), хроническая сердечная недостаточность; кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда;
- в комбинированной терапии нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт мозга, хронические нарушения кровообращения головного мозга);
- в комбинированной терапии сосудистой патологии глазного дна и сетчатки различной этиологии (гемофтальм и кровоизлияние в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетическая и гипертоническая ретинопатия);
- физические перегрузки, послеоперационный период для ускорения реабилитации;
- абстинентный алкогольный синдром (в комбинации со специфической терапией).

Капсулы

- в неврологии в комплексной терапии: ишемический инсульт, геморрагический инсульт в восстановительном периоде, преходящие нарушения мозгового кровообращения, хроническая недостаточность мозгового кровообращения;
- в кардиологии в комплексной терапии: ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность, дисгормональная кардиомиопатия;
- пониженная работоспособность; физическое перенапряжение, в т.ч. у спортсменов; послеоперационный период для ускорения реабилитации;
- абстинентный алкогольный синдром (в комбинации со специфической терапией).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока и опухолях головного мозга);
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: хронические заболевания печени и почек.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Раствор для инъекций*

В/в, в/м, парабульбарно, ретробульбарно, субконъюнктивально.

Ввиду возможного возбуждающего эффекта рекомендуется применять препарат в первой половине дня.

капс. 250 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 4
Вазомаг

В комбинированной терапии при ИБС:
- нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда: в/в струйно по 500–1000 мг (1–2 ампулы) 1 раз в сутки в течение первых 3–4 дней, далее назначают внутрь по 250 мг 2 раза в сутки первые 3–4 дня, после чего 2 раза в неделю по 250 мг 3 раза в сутки. Курс лечения — 4–6 нед;
- стабильная стенокардия: в/в струйно по 500–1000 мг 1 раз в сутки в течение 3–4 дней, после чего назначают внутрь 2 раза в неделю по 250 мг 3 раза в сутки. Курс лечения — 4–6 нед.

Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии): в/в струйно по 500–1000 мг 1 раз в сутки или в/м по 500 мг 1–2 раза в сутки в течение 10–14 дней, после чего назначают внутрь по 500–1000 мг/сут. Курс лечения — 4–6 нед.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда (в составе комбинированной терапии): в/в струйно по 500–1000 мг 1 раз в сутки или в/м по 500 мг 1–2 раза в сутки в течение 10–14 дней, после чего назначают внутрь по 250 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — 12 дней.

Нарушения мозгового кровообращения (в составе комбинированной терапии):
- ишемический инсульт — в/в по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, после чего назначают внутрь по 500 мг в сутки. Курс лечения — 2–3 нед;
- хронические нарушения мозгового кровообращения — в/м по 500 мг 1 раз в сутки, желательно в первой половине дня. Курс лечения — 2–3 нед.

Сосудистая патология глазного дна и сетчатки различной этиологии (гемофтальм и кровоизлияние в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей): ретробульбарно или субконъюнктивально вводят по 0,5 мл раствора для инъекций 100 мг/мл в течение 10 дней, при диабетической и гипертонической ретинопатии — ретробульбарно.

Физические перегрузки, послеоперационный период для ускорения реабилитации: в/в по 500–1000 мг 1 раз в сутки или в/м по 500 мг 1–2 раза в день. Курс лечения — 10–14 дней. При необходимости лечение можно повторять через 2–3 нед.

Абстинентный алкогольный синдром (в составе комбинированной специфической терапии): в/в по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Капсулы

Внутрь.

Нарушение мозгового кровообращения: в острой фазе цереброваскулярной патологии применяют инъекционную форму препарата в течение 10 дней, после чего назначают внутрь по 500 мг/сут. Курс лечения — 4–6 нед.

Хронические нарушения мозгового кровообращения: по 500 мг 1 раз в сутки, желательно в первой половине дня. Курс лечения — 4–6 нед. Повторные курсы — 2–3 раза в год.

В кардиологии в комплексной терапии: по 500–1000 мг/сут. Курс лечения — 4–6 нед.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда: по 250 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — 12 дней.

Умственные и физические перегрузки (в т.ч. у спортсменов): взрослым по 250 мг 4 раза в сутки. Курс лечения — 10–14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2–3 нед.

По 500–1000 мг 2 раза в сутки перед тренировкой, желательно в первой половине дня. Продолжительность курса в подготовительный период — 14–21 день, в период соревнований — 10–14 дней.

Абстинентный алкогольный синдром: по 500 мг 4 раза в сутки. Курс лечения — 7–10 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко — аллергические реакции (кожный зуд, высыпания, покраснение и отек лица),

диспепсия, тахикардия, возбуждение, снижение АД, бессонница.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не применять одновременно с другими ЛС, содержащими мельдоний (риск усугубления побочных эффектов).

Усиливает действие коронародилатирующих и гипотензивных средств, сердечных гликозидов.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, бета-адреноблокаторами, гипотензивными ЛС и периферическими вазодилататорами.

Можно сочетать с антиангинальными ЛС, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими ЛС, диуретиками, бронхолитиками.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не установлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Применение во время беременности и кормления грудью* противопоказано.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Отсутствуют данные о неблагоприятном влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций, 100 мг/мл.* По 5 мл препарата в ампулах нейтрального стекла. По 10 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке в пачке из картона.

Капсулы, 250 мг. По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке. По 2, 4 контурных ячейковых упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВАЛЕМИДИН® (VALEMIDIN®)

ООО «Фармамед» (Россия)

капли для приема внутрь спирт., фл.-кап. темн. стекл. 50 мл, пач. картон. 1

Валемидин®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капли для приема внутрь спиртовые . . . . . . 50 мл

активное вещество:

валерианы настойка . . . . . 16,6 мл
пустырника настойка . . . . . 16,6 мл
боярышника плодов настойка . . . . . 8,4 мл
мяты перечной настойка . . . . . 8,4 мл
димедрол (дифенгидрамин) . . . . . 0,05 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная жидкость желто-бурого или зеленоватого цвета с характерным запахом.

При хранении допускается помутнение с последующим выпадением естественного осадка.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Комбинированный лекарственный препарат растительного происхождения.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оказывает успокаивающее действие при стрессе и тревоге, способствует устра-

нению боли в области сердца и нормализации повышенного АД. Эффективен с первых дней лечения.

ПОКАЗАНИЯ

- повышенная нервная возбудимость;
- нарушение сна;
- сердечно-сосудистые неврозы;
- вегето-сосудистая дистония.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- выраженные нарушения функции почек и печени;
- артериальная гипотензия;
- уменьшение ЧСС (<55 уд./мин);
- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* взрослым, за 30 мин до еды, предварительно развести в небольшом количестве воды — по 30–40 капель 3–4 раза в день. Курс лечения — 10–15 дней.

Проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача, но не ранее чем через 1–1,5 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции. В редких случаях возможно развитие диспептических расстройств; при длительном применении — развитие сухости слизистых оболочек ротовой полости.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении Валемидина® с препаратами, угнетающими деятельность ЦНС (седативные, снотворные средства, транквилизаторы, нейролептики), возможно взаимное усиление эффектов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат содержит димедрол (дифенгидрамин) и этанол, поэтому при применении Валемидина® следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капли для приема внутрь спиртовые. Во флаконах-капельницах темного стекла 50 мл. 1 флакон помещен в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ВАЛЕОКОР-Q10® (VALEOCOR-Q10)

Убидекаренон* **671**

ФАРМАСОФТ (Россия)

табл. жев. 50 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 1
Валеокор-Q10®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

♣**Таблетки жевательные**
50 мг . . . . 1 табл.
активное вещество:
убидекаренон . . . . . 50 мг
вспомогательные вещества: макрогол 6000 — 500,1 мг; изо-

мальт — 80,7 мг; натрия кармеллоза — 35 мг; аскорбиновая кислота — 30 мг; натрия стеарилфумарат — 3,5 мг; аспартам — 0,7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки гладкие, круглой формы, с фаской и риской, оранжевого цвета, с незначительным количеством белых вкраплений.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Убидекаренон (коэнзим Q10, убихинон) — природное вещество, являющееся витаминоподобным коферментом. Убидекаренон является эндогенным субстратом, принимает участие в переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов, процессе обмена энергии, реакции окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий клеток. Участвует в процессах клеточного дыхания, увеличивая синтез АТФ. Оказывает клинически значимое антиоксидантное действие. Убидекаренон предохраняет липиды клеточных мембран от перекисного окисления.

Сокращает зону повреждения миокарда в условиях ишемии и реперфузии.

Убидекаренон препятствует удлинению интервала QT, улучшает переносимость физической нагрузки. За счет эндогенного синтеза 100% удовлетворение потребности организма в коэнзиме Q10 происходит только до 20-летнего возраста. Концентрация коэнзима Q10 снижается у пациентов пожилого возраста, а также при различных заболеваниях, как у взрослых, так и у детей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Клинических исследований фармакокинетики препарата не проводилось. Экспериментальные исследования на животных показали, что после приема внутрь препарат быстро всасывается, C_{max} в плазме достигается через 1 ч после приема. Препарат выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 2 ч. Биологическая доступность препарата составляет 20%.

ПОКАЗАНИЯ

- Комплексная терапия следующих заболеваний и состояний:
- ишемическая болезнь сердца (в т.ч. инфаркт миокарда — период восстановительной терапии);
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- артериальная гипертензия;
- недостаточность коэнзима Q10 (профилактика и восполнение);
- повышенные физические нагрузки у спортсменов (для улучшения адаптации).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- тяжелая артериальная гипотензия (АД ниже 90/60 мм рт. ст.);
- тяжелая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- острый гломерулонефрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения);
- беременность;
- период грудного вскармливания.

С осторожностью: артериальная гипотензия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат не рекомендуется применять при беременности и в период лактации, т.к. строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата у беременных и кормящих женщин не проводилось.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Таблетки разжевывать.

В составе комплексной терапии при лечении ИБС и ХСН применяют по 3 табл. (150 мг) в сутки, разделенные на 3 приема.

В комплексной терапии артериальной гипертензии, для восполнения недостаточности коэнзима Q10 и

улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам у спортсменов применяют по 1–2 табл. (50–100 мг) в сутки.
Длительность курса применения препарата составляет 1–3 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны диспепсические явления (изжога, боль в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея), снижение АД, тахикардия. Возможны аллергические реакции (покраснение кожи, кожный зуд, отек слизистой оболочки носа, аллергический конъюнктивит).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Потенцирует фармакологические эффекты кардиотонических, антигипертензивных, антиангинальных средств. Одновременное применение гиполипидемических средств (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, фибраты), β-адреноблокаторов (атенолол, метопролол, пропранолол), варфарина, трициклических антидепрессантов может приводить к снижению концентрации убидекаренона в плазме крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки препаратом неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать другие механизмы*. Нет данных о неблагоприятном воздействии препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки жевательные, 50 мг*. В упаковках контурных ячейковых из пленки ПВХ и фольги по 10 шт.; в пачке картонной 1, 2, 3, 4 или 5 упаковок.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ВАЛОКОРДИН® (VALOCORDIN®)

Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат *682*

Krewel Meuselbach GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капли для приема внутрь ..... **1 мл**

активные вещества:
фенобарбитал ..... 18,4 мг
этилбромизовалерианат. . . 18,4 мг
вспомогательные вещества: мятное масло — 1,29 мг; хмелевое масло — 0,18 мг; этанол 96% — 469,75 мг; вода очищенная — 411,97 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость с ароматным запахом.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Валокордин® — комбинированное лекарственное средство, терапевтическое действие которого обусловлено фармакологическими свойствами компонентов, входящих в его состав. Фенобарбитал обладает седативным и мягким снотворным эффектом. Способствует снижению возбуждения ЦНС и облегчает наступление естественного сна. Этилбромизовалерианат оказывает седативное, снотворное и спазмолитическое действие.

ПОКАЗАНИЯ

- функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (в т.ч. кардиалгия, синусовая тахикардия);
- неврозы, сопровождающиеся раздражительностью, беспокойством, страхом;
- бессонница (затруднение засыпания);
- состояния возбуждения, сопровождающиеся выраженными вегетативными реакциями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- выраженные нарушения функции почек и/или печени;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: заболевания печени, алкоголизм, ЧМТ, заболевания головного мозга, т.к. препарат содержит этанол.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, до еды, с небольшим количеством жидкости.

Доза устанавливается индивидуально. Взрослым назначают обычно по 15–20 капель 3 раза в день.

При нарушенном засыпании дозу можно увеличить до 30 капель.

Длительность применения препарата устанавливается индивидуально врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Валокордин®, как правило, хорошо переносится даже при длительном применении. В отдельных случаях в дневные часы может наблюдаться сонливость и легкое головокружение.

При длительном применении больших доз возможно развитие хронического отравления бромом, проявлениями которого являются: депрессивное настроение, апатия, ринит, конъюнктивит, геморрагический диатез, нарушение координации движений.

Редко при повышенной чувствительности могут возникнуть кожные реакции.

При проявлении каких-либо побочных (необычных) эффектов, не отраженных в инструкции, необходимо сообщить о них лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении Валокордина® с седативными средствами — усиление эффекта. Одновременное применение с нейролептиками и транквилизаторами усиливает, а со стимуляторами ЦНС — ослабляет действие каждого из компонентов препарата. Алкоголь усиливает эффекты Валокордина® и может повышать его токсичность. Наличие в составе Валокордина® фенобарбитала может индуцировать микросомальные ферменты печени, и это делает нежелательным его одновременное применение с препаратами, которые метаболизируются в печени, поскольку их концентрация, и соответственно эффективность, будут изменяться в результате более ускоренного метаболизма (непрямые антикоагулянты, антибиотики, сульфаниламиды). Фенобарбитал ослабляет действие производных кумарина, ГКС, гризеофульвина, пероральных контрацептивных средств.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при легкой и среднетяжелой интоксикации наблюдаются сонливость, головокружение, психомоторные нарушения.

В тяжелых случаях — кома, снижение АД, нарушение дыхания, тахикардия, сосудистый коллапс, снижение периферических рефлексов.

Лечение: промывание желудка и назначение активированного угля. Необходим срочный вызов врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При необходимости назначения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Препарат содержит 55 об.% этанола (абсолютное содержание этанола в максимальной разовой дозе (30 капель) составляет 0,469 г) и фенобарбитал, поэтому Валокордин® даже при правильном применении может ослаблять способность больных быстро реагировать в определенных ситуациях, как, например, во время пребывания на улице или при обслуживании машин. Это особенно сильно выражается при одновременном приеме алкоголя.

При длительном применении препарата возможно формирование лекарственной зависимости; возможно накопление брома в организме и развитие отравления.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капли для приема внутрь*. По 20 или 50 мл во флаконах коричневого стекла с капельницей. Каждый флакон-капельницу помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Валсартан (Valsartanum)*

Синонимы

Валсафорс: табл. п.о. *(Промо-Мед)* 204
Вальсакор®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 209

ВАЛСАФОРС (VALSAFORCE)

Валсартан **204**

ООО «Промо-Мед» (Россия)

табл. п.о. 80 мг, уп. контурн. яч. 14, пач. картон. 1
Валсафорс

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

активное вещество:
валсартан ..... 80 мг / 160 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) — 17,7/35,4 мг; крахмал картофельный — 31,52/63,04 мг; повидон низкомолекулярный (ПВП низкомолекулярный медицинский 12600±2700) — 3,2/6,4 мг; магния стеарат — 1,6/3,2 мг; тальк — 4,8/9,6 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 3,2/6,4 мг; МКЦ — 12,8/25,6 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза (оксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза) — 1,92/3,84 мг; титана диоксид — 1,6 /3,2 мг; макрогол 4000 — 1,5/3 мг (полиэтиленгликоль 4000); тропеолин 0 — 0,16/0,32 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

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

Валсартан — специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он оказывает избирательное антагонистическое действие на рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за известные сосудистые эффекты ангиотензина II.

Следствием блокады AT_1-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные AT_2- рецепторы. Не обладает агонистической активностью в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к AT_1-рецепторам примерно в 20000 раз выше, чем к AT_2-рецепторам.

При лечении валсартаном больных с артериальной гипертензией отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением частоты пульса. Начало антигипертензивного действия отмечается через 2 ч после приема разовой дозы, а максимум — через 4–6 ч; продолжительность действия — более 24 ч. При повторных назначениях препарата максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2–4 нед и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии.

Отсутствует синдром отмены при внезапном прекращении приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь абсорбция — быстрая, однако степень всасывания варьирует в широких пределах. Средняя величина абсолютной биодоступности валсартана составляет 23%.

Фармакокинетическая кривая имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T_{1/2}$ в α-фазе — <1 ч и $T_{1/2}$ в β-фазе — около 9 ч).

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

Валсартан в значительной степени (на 94–97%) связывается с белками сыворотки крови, преимущественно с альбумином. V_{ss} — низкий (около 17 л). По сравнению с печеночным кровотоком (около 30 л/ч) плазменный клиренс валсартана происходит относительно медленно (около 2 л/ч). Выводится кишечником — 70%, почками — 30%, преимущественно в неизмененном виде.

Фармакокинетика у отдельных групп больных

Больные пожилого возраста. У некоторых больных пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выраженным, чем у больных молодого возраста, однако не было показано какой-либо клинической значимости этого.

Больные с нарушением функции почек. Не было выявлено корреляции между функцией почек и системным воздействием валсартана, что и следовало ожидать, учитывая, что для данного вещества почечный клиренс составляет только 30% от величины общего клиренса. Поэтому у больных с нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется. Однако валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови, поэтому его выведение при гемодиализе маловероятно.

Больные с нарушением функции печени. Около 70% от величины всосавшейся дозы препарата выводится с желчью, преимущественно в неизмененном виде. Валсартан не подвергается значительной биотрансформации, и, как можно ожидать, системное воздействие валсартана не коррелирует со степенью нарушений функции печени. Поэтому у больных с пе-

табл. п.о. 160 мг,
уп. контурн. яч. 14, пач. картон. 1
Валсафорс

ченочной недостаточностью небилиарного происхождения и при отсутствии холестаза не требуется корректировки дозы препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) у больных, получающих стандартную терапию, в т.ч. диуретиками, сердечными гликозидами, а также ингибиторами АПФ или β-адреноблокаторами (не одновременно). Применение каждого из перечисленных препаратов не является обязательным.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- тяжелые нарушения функции печени (билиарный цирроз, холестаз);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки; при соблюдении диеты с ограничением потребления натрия; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота); легкое и умеренное нарушение функции печени небилиарного генеза, без холестаза на фоне обструкции желчевыводящих путей; почечная недостаточность (Cl креатинина менее 10 мл/мин); гемодиализ; после трансплантации почки; гиперальдостеронизм; аортальный и митральный стеноз; гипертрофическая кардиомиопатия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата при беременности противопоказано. В случае наступления беременности во время лечения препарат следует отменить. В период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, не разжевывая, независимо от приема пищи.

При артериальной гипертензии рекомендуемая доза составляет 80 мг 1 раз в сутки. Антигипертензивный эффект развивается в течение 2 нед лечения; максимальный эффект отмечается через 4 нед. Тем больным, у которых не удается достичь адекватного снижения АД, суточная доза может быть увеличена до 160 мг или дополнительно назначены диуретические средства. Максимальная суточная доза составляет 320 мг.

Больным с нарушением функции почек или больным с печеночной недостаточностью, не сопровождающейся холестазом, изменений дозы препарата не требуется.

Валсафорс может назначаться также совместно с другими гипотензивными средствами.

При хронической сердечной недостаточности рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг 2 раза в сутки. Возможно постепенное увеличение дозы до 80 мг 2 раза в сутки, при хорошей переносимости — до 160 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 320 мг, разделенная на 2 приема. У пациентов, одновременно получающих диуретики, а также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходим регулярный контроль функции почек, АД. При появлении клинических признаков артериальной гипотензии необходимо уменьшить дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов: очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100, <1/10; нечасто — ≥1/1000, <1/100; редко — ≥1/10000, <1/1000; очень редко — <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, в т.ч. постуральное; нечасто — головная боль, вертиго, бессонница;

редко — обморок (при применении после перенесенного инфаркта миокарда).

Со стороны дыхательной системы: часто — инфекции верхних отделов дыхательных путей, фарингит, ринит, синусит; нечасто — кашель.

Со стороны ССС: часто — выраженное снижение АД и ортостатическая гипотензия; редко (при применении после перенесенного инфаркта миокарда) — сердечная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто — боль в животе, тошнота, диарея.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: редко — кожная сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — боль в спине, артралгия; частота неизвестна — миалгия, мышечная слабость, миозит, рабдомиолиз.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — снижение либидо; очень редко — нарушение функции почек.

Аллергические реакции: очень редко — ангионевротический отек, кожная сыпь, зуд; частота неизвестна — реакции повышенной чувствительности, включая сывороточную болезнь и васкулит.

Лабораторные показатели: редко — повышение содержания сывороточного азота мочевины; частота неизвестна — снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, гиперкалиемия.

Прочие: часто — общая слабость; нечасто — отеки, астения, повышенная утомляемость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Клинически значимых негативных взаимодействий с такими ЛС, как циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид не выявлено.

Поскольку валсартан не подвергается сколько-нибудь существенному метаболизму, для него маловероятны клинически значимые взаимодействия с другими ЛС на уровне метаболизма, которые являются следствием индукции или ингибирования системы цитохрома Р450.

Несмотря на то что валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови, не выявлено какого-либо значимого взаимодействия с диклофенаком, фуросемидом и варфарином.

При комбинированном применении с диуретиками (особенно в высоких дозах) возможно усиление гипотензивного эффекта. Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или солями, содержащими калий, может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови. Если такое комбинированное лечение признано необходимым, следует соблюдать осторожность.

При одновременном применении с препаратами лития (лития карбонатом) возможно обратимое повышение содержания лития в плазме крови и усиление его токсичности с развитием интоксикации литием. Следует с осторожностью применять препараты лития одновременно с препаратом Валсафорс, у таких пациентов рекомендуется контроль концентрации лития в плазме крови.

При одновременном применении валсартана с НПВС (в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2 или ацетилсалициловой кислотой в суточной дозе более 3 г/сут и другими неселективными НПВС) возможно уменьшение гипотензивного эффекта валсартана. Одновременное применение валсартана (и других антагонистов рецепторов ангиотензина II) и НПВС увеличивает риск нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность (обычно об-

ратимую) и повышение содержания калия в плазме крови (гиперкалиемию), особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек. При одновременном применении валсартана и НПВС следует соблюдать осторожность. После начала комбинированной терапии, а также в процессе лечения необходим контроль ОЦК и функции почек.

По результатам исследования *in vitro* валсартан является субстратом для печеночных белков-транспортеров OATP1B1 и MRP2. Одновременное назначение препарата Валсафорс с ингибиторами белка-транспортера OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-транспортера MRP2 (ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (C_{max} в плазме крови и AUC).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД.

Лечение: промывание желудка, в/в 0,9% раствора натрия хлорида. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Дефицит в организме натрия и/или сниженный ОЦК.* У больных с выраженным дефицитом в организме натрия и/или сниженным ОЦК, например получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале лечения Валсафорсом может возникать клинически выраженная артериальная гипотензия.

Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания в организме ионов натрия и/или ОЦК, например путем уменьшения дозы диуретика. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить на спину и, при необходимости, провести в/в инфузию физиологического раствора. После того, как АД стабилизируется, лечение можно продолжить.

Стеноз почечной артерии. Учитывая, что другие ЛС, влияющие на РААС, могут вызывать повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови у больных с двухсторонним или односторонним стенозом почечной артерии, в качестве меры предосторожности рекомендуется систематический контроль этих показателей.

Нарушения функции почек. Больным с нарушением функции почек не требуется корректировки дозы препарата. Однако при выраженных нарушениях (когда Cl креатинина составляет менее 10 мл/мин) рекомендуется соблюдать осторожность.

Нарушение функции печени. У больных с печеночной недостаточностью не требуется корректировки дозы препарата. Валсартан выводится главным образом в неизмененном виде с желчью, однако у больных с обструкцией желчевыводящих путей клиренс валсартана снижен. При назначении препарата этим больным следует соблюдать особую осторожность.

Хроническая сердечная недостаточность. Вследствие угнетения РААС у чувствительных пациентов возможны изменения функции почек. У больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью лечение ингибиторами АПФ и антагонистами ангиотензиновых рецепторов может сопровождаться олигурией и/или нарастанием азотемии и (редко) острой почечной недостаточностью и/или смертельным исходом. Поэтому необходима оценка степени нарушения функции почек у пациентов с сердечной недостаточностью.

При хронической сердечной недостаточности валсартан может назначаться как в качестве монотерапии, так и совместно с другими средствами — диуретиками, сердечными гликозидами, а также ингибиторами АПФ или β-адреноблокаторами.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью следует соблюдать осторожность при применении комбинации ингибитора АПФ, β-адреноблокатора и валсартана.

При артериальной гипертензии валсартан может назначаться как в каче-

стве монотерапии, так и совместно с другими гипотензивными средствами, в частности с диуретиками.

При гиперальдостеронизме необходимо контролировать уровень альдостерона в биологических жидкостях.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Следует применять с осторожностью во время работы, требующей повышенного внимания и быстроты двигательных и психических реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг, 160 мг.* По 28 табл. в банки из стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками или в банки из стекла с крышками натягиваемыми ПЭ, или в банки полимерные. Свободное пространство в банке при отсутствии уплотнителя пробки заполняют ватой медицинской гигроскопической.

По 10 или 14 табл. в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Каждую банку, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 10 табл. или 1, 2 контурные ячейковые упаковки по 14 табл. помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВАЛЬСАКОР® (VALSACOR®)

Валсартан* **204**

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

валсартан ....80 мг
160 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; МКЦ; повидон; кроскармеллоза натрия; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат

оболочка:

таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг: гипромеллоза, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид красный (Е172), макрогол 4000

таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 160 мг: гипромеллоза, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172), макрогол 4000

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 80 мг:* круглые, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Таблетки 160 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Валсартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1) для приема внутрь, небелковой природы.

Оказывает избирательное антагонистическое действие на рецепторы подтипа

табл. п.п.о. 80 мг, бл. 7, пач. картон. 4
Вальсакор®

AT_1 Следствием блокады AT_1-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные рецепторы подтипа AT_2, что предположительно регулирует эффекты AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Его сродство к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20000 раз больше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Валсартан не ингибирует АПФ, известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ не потенцируются эффекты брадикинина и субстанции Р, поэтому при приеме антагонистов ангиотензина II маловероятно развитие сухого кашля. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

При лечении артериальной гипертензии валсартан снижает АД, не влияя на ЧСС.

После приема внутрь разовой дозы препарата антигипертензивный эффект развивается в течение 2 ч, а максимальное снижение АД достигается в течение 4–6 ч. Антигипертензивный эффект препарата сохраняется в течение 24 ч после его приема. При повторных назначениях валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от доз, достигается через 2–4 нед и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Комбинация с гидрохлоротиазидом позволяет достичь значимого дополнительного снижения АД.

Внезапное прекращение приема валсартана не сопровождается резким подъемом АД или другими нежелательными клиническими последствиями.

Толерантность к физической нагрузке

При оценке влияния валсартана (назначавшегося дополнительно к стандартной терапии сердечной недостаточности) на переносимость физической нагрузки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов по классификации NYHA и с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40% было отмечено увеличение времени физической нагрузки по сравнению с исходными показателями.

Отсутствует синдром отмены при внезапном прекращении терапии.

Применение после острого инфаркта миокарда

Применение валсартана у пациентов спустя 12 ч до 10 дней после развития инфаркта миокарда позволяет снизить частоту сердечно-сосудистой смертности и развитие повторного инфаркта миокарда.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Валсартан быстро всасывается после приема внутрь, однако степень абсорбции варьирует в широких пределах. Средняя величина абсолютной биодоступности валсартана составляет 23%. Время, необходимое для достижения C_{max} (T_{max}) — 2 ч. После регулярного приема максимальное снижение АД наступает через 4 нед. При приеме препарата однократно в сутки накопление его незначительно.

Плазменные концентрации валсартана одинаковы у мужчин и женщин.

Валсартан активно связывается с белками сыворотки (94–97%), преимущественно с сывороточным альбумином. Равновесный объем распределения препарата небольшой, около 17 л. Плазменный клиренс относительно низкий (примерно 2 л/ч) при сравнении с печеночным кровотоком (примерно 30 л/ч). Метаболизируется ферментной системой CYP2C9. $T_{1/2}$ составляет 9 ч. Количество валсартана, выводящегося через кишечник, составляет 70% от всосавшейся после приема внутрь дозы.

С мочой выводится 30%, преимущественно в неизмененном виде.

При приеме валсартана с пищей уменьшается площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) на 48%. Тем не менее, через 8 ч после приема препарата плазменные концентрации валсартана, принятого натощак и с пищей, одинаковы. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта валсартана, поэтому препарат можно применять как до, так и после еды.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек. Учитывая, что почечный клиренс составляет только 30% величины от общего клиренса, у пациентов с нарушением функции почек не требуется коррекции доз препарата. Так как степень связывания валсартана с белками плазмы высокая, его выведение при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушением функции печени. Около 70% всосавшейся дозы валсартана выводится с желчью, преимущественно в неизмененном виде. Валсартан не подвергается существенной биотрансформации, поэтому его системное действие не коррелирует со степенью нарушения функции печени. Вследствие этого у пациентов с печеночной недостаточностью небилиарного происхождения и при отсутствии холестаза не требуется изменения дозы валсартана. У больных с билиарным циррозом печени или обструкцией желчевыводящих путей AUC валсартана увеличивается примерно в 2 раза.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) в составе комплексной терапии (на фоне стандартной терапии) и у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ.
- снижение сердечно-сосудистой смертности у стабильных пациентов, у которых развилась недостаточность/дисфункция левого желудочка вследствие перенесенного инфаркта миокарда.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к валсартану или к другим компонентам препарата, беременность и период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность валсартана у детей не доказана), непереносимость лактозы, галактоземия или синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы.

С осторожностью: артериальная гипотензия, печеночная недостаточность на фоне непроходимости желчных путей, почечная недостаточность (клиренс креатинина <10 мл/мин), в т.ч. пациенты, находящиеся на гемодиализе, гипонатриемия, диета с ограничением потребления натрия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данных по применению валсартана при беременности нет. Почечная перфузия у плода, которая зависит от развития ренин-ангиотензиновой системы, начинает функционировать в третьем триместре беременности. Риск для плода возрастает при приеме валсартана во втором и третьем триместрах. При установлении беременности терапия валсартаном должна быть немедленно прекращена. Нет данных о выделении валсартана в материнское молоко. Поэтому следует решить вопрос о прекращении кормления грудью или отмене терапии валсартаном с учетом ее важности для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* вне зависимости от приема пищи, кратность приема — 1–2 раза в сутки.

Артериальная гипертензия. Рекомендуемая доза составляет 80 мг 1 раз в сутки, независимо от возраста, пола или расы пациента. Антигипертензивный эффект развивается в течение 2 нед и достигает своего максимума через 4 нед. Максимальная суточная доза — 320

мг/сут. Пациентам с нарушенной функцией почек и печени небилиарного происхождения и без холестаза не требуется изменения доз препарата. Возможно комбинирование с другими гипотензивными препаратами.

Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая стартовая доза составляет 40 мг 2 раза в сутки. Возможно постепенное увеличение до 80 мг, при хорошей переносимости — до 160 мг 2 раза в сутки, т.е. до максимальной дозы, переносимой пациентом. Максимальная суточная доза — 320 мг, разделенные на 2 приема. У пациентов, одновременно получающих диуретики, а также у пациентов с сердечной недостаточностью необходим постоянный контроль функции почек, АД. При появлении клинических признаков артериальной гипотензии необходимо уменьшить дозы.

Применение после острого инфаркта миокарда. У клинически стабильных пациентов лечение следует начинать в течение 12 ч после развития инфаркта миокарда. После назначения начальной дозы 20 мг 2 раза в сутки (1/2 табл. по 40 мг с риской), доза препарата Вальсакор® постепенно увеличивается до 40, 80 и 160 мг 2 раза в сутки в течение нескольких недель. Максимальная суточная доза — 160 мг 2 раза в сутки. Через 2 нед после начала лечения препаратом Вальсакор® необходимо достигнуть дозы 80 мг 2 раза в сутки, а доза 160 мг 2 раза в сутки может быть достигнута через 3 мес терапии препаратом Вальсакор®. Достижение целевой дозы зависит от переносимости валсартана в период титрования доз.

При развитии симптоматической артериальной гипотензии или почечной недостаточности следует уменьшить дозу препарата.

Оценка состояния больных после инфаркта миокарда должна включать в себя контроль функции почек.

Больным с нарушением функции печени небилиарного генеза без явлений холестаза коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* часто — головная боль, головокружение, в т.ч. постуральное, вертиго; нечасто — бессонница; иногда — обморок (при применении после перенесенного инфаркта миокарда).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — кашель, инфекции верхних отделов дыхательных путей, фарингит, ринит, синусит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — выраженное снижение АД и ортостатическая гипотензия; иногда (при применении после перенесенного инфаркта миокарда) — сердечная недостаточность.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, диарея, боль в животе.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко — кожная сыпь.

Со стороны мышц, скелета и соединительной ткани: часто — боль в спине, миалгия, артралгия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — снижение либидо; очень редко — нарушение функции почек.

Аллергические реакции: очень редко — ангионевротический отек, кожная сыпь, кожный зуд, реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь и васкулит.

Со стороны лабораторных параметров: редко — снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение сывороточного азота мочевины; часто — гиперкалиемия.

Прочие: часто — общая слабость; нечасто — отеки, астения, повышенная утомляемость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с другими ЛС не отмечено. Препараты, протестированные в кли-

нических исследованиях, включали в себя циметидин, варфарин, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

Поскольку валсартан не подвергается существенному метаболизму, то не следует ожидать и значимых лекарственных взаимодействий, связанных с индукцией или ингибированием системы цитохрома Р450. Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактона, триамтерена, амилорида), калийсодержащих пищевых добавок может привести к гиперкалиемии, в связи с чем требуется соблюдать осторожность. При совместном приеме с диуретиками возможно усиление гипотензивного эффекта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* Несмотря на отсутствие достаточного количества данных, основное ожидаемое проявление передозировки препарата — выраженное снижение АД, которое может привести к коллапсу и/или шоку.

Лечение: симптоматическое, рекомендуется вызвать рвоту и промыть желудок. При развитии артериальной гипотензии в/в вводят 0,9% раствор натрия хлорида. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Сердечная недостаточность.* Применение у пациентов с сердечной недостаточностью обычно сопровождается снижением АД, однако при соблюдении рекомендаций по подбору доз лечение редко требует отмены из-за артериальной гипотензии. Терапию Вальсакором® у пациентов сердечной недостаточностью следует начинать осторожно. Вследствие подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у некоторых пациентов возможно изменение функции почек. При тяжелой сердечной недостаточности возможно развитие олигурии и/или прогрессирующей азотемии вплоть до (редко) острой почечной недостаточности и/или смерти. У пациентов с сердечной недостаточностью необходим постоянный контроль функции почек при одновременном назначении комбинации 3 классов препаратов — ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов и антагонистов рецепторов ангиотензина II AT_1. Возможно назначение в комбинации с другими ЛС, назначаемыми после перенесенного инфаркта миокарда: тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой, бета-адреноблокаторами и статинами.

Пациенты с дефицитом натрия и/или жидкости. У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и /или сниженным ОЦК (например вследствие приема больших доз диуретиков) в редких случаях в начале терапии валсартаном может развиться выраженная артериальная гипотензия. Перед началом лечения Вальсакором рекомендовано восстановить содержание электролитов и жидкости в организме, в частности путем уменьшения доз диуретиков.

При развитии артериальной гипотензии с клиническими проявлениями: пациента необходимо уложить на спину и при необходимости в/в ввести 0,9% раствор натрия хлорида. Терапию Вальсакором® можно продолжить только после стабилизации показателей АД.

Стеноз почечной артерии. У пациентов с двусторонним или односторонним стенозом почечных артерий необходимо постоянно контролировать содержание креатинина и азота мочевины в сыворотке.

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек не требуется изменения доз препарата.

Из-за отсутствия данных о применении препарата при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <10 мл/мин или 0,167 мл/с), в таких случаях рекомендуется назначать препарат с осторожностью.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени не требуется изменения доз препарата.

Вальсакор® выводится преимущественно с желчью. У пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей наблюдалось уменьшение клиренса Вальсакора®, поэтому в таких случаях препарат следует назначать с осторожностью.

Специальная информация по вспомогательным веществам. Вальсакор® содержит лактозу, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, галактоземией или синдромом нарушенного всасывания глюкозы-галактозы.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Пациентам необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими механизмами, требующими повышенного внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг и 160 мг.* По 7, 10 или 14 шт. в блистере. 2, 4, 20, 80 блистеров (по 7 табл.), или 2, 3, 20, 50 блистеров (по 10 табл.), или 1, 2, 10, 40 блистеров (по 14 табл.) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Варфарин (Warfarinum)*

Синонимы

Варфарин Никомед: табл. *(Takeda)* 214

ВАРФАРИН НИКОМЕД (WARFARIN TAKEDA)

Варфарин* *214*

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.

активное вещество:

варфарин натрия ....2,5 мг

вспомогательные вещества: лактоза; крахмал кукурузный; кальция гидрофосфата дигидрат; индигокармин; повидон 30; магния стеарат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклой формы таблетки, с крестообразной риской, светло-голубого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Блокирует в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает их концентрацию в плазме и замедляет процесс свертывания крови.

Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36–72 ч от начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5–7-й день от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течении 4–5 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Быстро всасывается из ЖКТ практически полностью. Связывание с белками плазмы – 97–99%. Метаболизируется в печени.

Варфарин представляет собой рацемическую смесь, причем R- и S-изо-

табл. 2,5 мг, фл. пластик. 50, 100
Варфарин Никомед

меры метаболизируются в печени различными путями. Каждый из изомеров преобразуется в 2 основных метаболита.

Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера варфарина является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера варфарина CYP1A2 и CYP3A4. Левовращающий изомер варфарина (S-варфарин) обладает в 2–5 раз большей антикоагулянтной активностью, чем правовращающий изомер (R-энантиомер), однако $T_{1/2}$ последнего больше. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений.

Варфарин выводится из организма с желчью в виде неактивных метаболитов, которые реабсорбируются в ЖКТ и выделяются с мочой. $T_{1/2}$ составляет от 20 до 60 ч. Для R-энантиомера $T_{1/2}$ составляет от 37 до 89 ч, а для S-энантиомера от 21 до 43 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение и профилактика тромбозов и эмболии кровеносных сосудов:

- острый и рецидивирующий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии;
- преходящие ишемические атаки и инсульты;
- вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда;
- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца;
- профилактика послеоперационных тромбозов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- острое кровотечение;
- беременность (I триместр и последние 4 нед беременности);
- тяжелые заболевания печени или почек;
- острый ДВС-синдром;
- дефицит белков C и S;
- тромбоцитопения;
- пациенты с высоким риском развития кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами;
- варикозное расширение вен пищевода;
- аневризма артерий;
- люмбальная пункция;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелые раны (включая операционные);
- бактериальный эндокардит;
- злокачественная гипертензия;
- геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Варфарин быстро проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие на плод (назальная гипоплазия и хондродисплазия, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной или частичной слепоте, задержка умственного и физического развития и микроцефалия) на 6–12-й нед беременности.

Может вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов. Препарат нельзя назначать в I триместре беременности и в течение последних 4 нед. Использование варфарина не рекомендуется в другие сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости.

Выводится с грудным молоком в неизмеряемых количествах и не влияет на свертывающую активность крови вскармливаемого ребенка. Варфарин может быть использован во время лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*
1 раз в сутки, желательно в одно и то же время суток.
Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.
Контроль во время лечения. Перед началом терапии определяют МНО. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 нед. Продолжительность лечения зависит от клинического состояния больного. Лечение можно отменять сразу.
Пациенты, которые ранее не принимали варфарин: начальная доза — 5 мг/сут (2 табл. в день) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата — 2,5–7,5 мг/сут (1–3 табл. в день).
Пациенты, которые ранее принимали варфарин: рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2 дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем. Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.
Дети: данные о применении варфарина у детей ограничены. Начальная доза обычно — 0,2 мг/кг/сут при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг/сут при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Решение о назначении варфарина и наблюдение за лечением у детей должен проводить опытный специалист — педиатр. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей (табл. 1).

Таблица 1

Подбор поддерживающей дозы варфарина в соответствии с показателями МНО

День 1	Если базовое значение МНО от 1 до 1,3, то ударная доза — 0,2 мг/кг массы тела
Дни со 2-го по 4-й, если значение МНО:	**Действия:**
от 1 до 1,3	Повторить ударную дозу
от 1,4 до 1,9	50% от ударной дозы
от 2 до 3	50% от ударной дозы
от 3,1 до 3,5	25% от ударной дозы
>3,5	Прекратить введение препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей
Поддержание, если значение МНО:	**Действия (недельная доза):**
от 1 до 1,3	Повысить дозу на 20%
от 1,4 до 1,9	Повысить дозу на 10%
от 2 до 3	Без изменений
от 3,1 до 3,5	Снизить дозу на 10%
>3,5	Прекратить введение препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой на 20% меньшей, чем предыдущая

Пожилые люди: не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у пожилых людей. Однако

пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, т.к. они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

Пациенты с печеночной недостаточностью: нарушение функций печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. У этой группы пациентов необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

Пациенты с почечной недостаточностью: пациенты с почечной недостаточностью не нуждаются в каких-либо специальных рекомендациях по подбору дозы варфарина. Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, не нуждаются в дополнительном увеличении дозы варфарина.

Плановые (элективные) хирургические вмешательства: пре-, пери- и постоперационная антикоагулянтная терапия проводится, как указано ниже (если необходима срочная отмена перорального антикоагулянтного лечения — см. «Передозировка»).

1. Определить МНО за неделю до назначенной операции.

2. Прекратить прием варфарина за 1–5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики п/к вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:

- за 5 дней до операции, если МНО >4;
- за 3 дня до операции, если МНО от 3 до 4;
- за 2 дня до операции, если МНО от 2 до 3.

3. Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5–1 мг витамина K_1 перорально или в/в, если МНО >1,8.

4. Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.

5. Продолжить п/к введение низкомолекулярного гепарина в течение 5–7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.

6. Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Очень часто (>1/10): кровоточивость.

Часто (>1/100, <1/10): повышение чувствительности к варфарину после длительного применения.

Нечасто (>1/1000, <1/100): анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея.

Редко (>1/10000, <1/1000): эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулит, выпадение волос, нефрит, уролитиаз, тубулярный некроз.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, понос.

Кровотечения. За год кровотечения наблюдаются примерно в 8% случаев среди пациентов, получающих варфарин. Из них 1% классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитонеальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0,25% как фатальные. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния — нелеченная или неконтролируемая гипертензия.

Вероятность кровотечения повышается, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО, находящемся в пределах целевого уровня, значит существуют другие сопутствующие условия, которые должны быть исследованы.

Некрозы. Кумариновый некроз — редкое осложнение при лечении вар-

фарином. Некроз обычно начинается с припухлости и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц или (реже) в других местах. Позднее поражения становятся некротическими. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день приема препарата, и этиология предполагает недостаточность антитромбического протеина С или S. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений, поэтому лечение варфарином должно начинаться малыми начальными дозами и одновременно с введением гепарина. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Ладонно-подошвенный синдром. Очень редкое осложнение при терапии варфарином, его развитие характерно для мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Как предполагают, варфарин вызывает геморрагии в области атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошв стоп, сопровождающиеся жгучими болями. После прекращения приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

Прочие: реакции гиперчувствительности, проявляющиеся в виде кожной сыпи и характеризующиеся обратимым повышением уровней энзимов печени, холестатическим гепатитом, васкулитом, приапизмом, обратимой алопецией и кальцификацией трахеи.

Независимыми факторами риска развития серьезных кровотечений при лечении варфарином являются: пожилой возраст, высокая интенсивность сопутствующей антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, наличие в анамнезе инсультов и желудочно-кишечных кровотечений.

Риск кровотечений увеличен у пациентов с полиморфизмом гена CYP2C9.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не рекомендуется начинать или прекращать прием ЛС, а также изменять дозы принимаемых препаратов без консультации с лечащим врачом.

При одновременном назначении необходимо также учитывать эффекты от прекращения индуцирования и/или ингибирования действия варфарина другими ЛС.

Риск развития тяжелых кровотечений повышается при одновременном приеме варфарина с препаратами, влияющими на уровень тромбоцитов и первичный гемостаз: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол, большинство НПВС (за исключением ингибиторов ЦОГ-2), антибиотики группы пенициллина в больших дозах.

Также следует избегать сочетанного применения варфарина с препаратами, обладающими выраженным ингибирующим действием на систему цитохрома P450, например циметидином и хлорамфениколом, при приеме которых в течение нескольких дней увеличивается опасность кровотечения. В подобных случаях циметидин можно заменить, например ранитидином или фамотидином.

Эффект варфарина может усиливаться при одновременном приеме со следующими лекарственными препаратами: ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, амиодарон, азапропазон, азитромицин, альфа- и бета-интерферон, амитриптилин, безафибрат, витамин А, витамин Е, глибенкламид, глюкагон, гемфиброзил, гепарин, грепафлоксацин, даназол, декстропропоксифен, диазоксид, дигоксин, дизопирамид, дисульфирам, зафирлукаст, индометацин, ифосфамид, итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, клофибрат, кодеин, левамизол, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконазол (в т.ч. в форме геля для полости рта), налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, оксифенбутазон, парацетамол (осо-

бенно после 1–2 нед постоянного приема), пароксетин, пироксикам, прогуанил, пропафенон, пропранолол, противогриппозная вакцина, рокситромицин, сертралин, симвастатин, сульфафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфафеназол, сульфинпиразон, сулиндак, стероидные гормоны (анаболические и/или андрогенные), тамоксифен, тегафур, тестостерон, тетрациклины, тиениловая кислота, толметин, трастузумаб, троглитазон, фенитоин, фенилбутазон, фенофибрат, фепразон, флуконазол, флуоксетин, фторурацил, флувастатин, флувоксамин, флутамид, хинин, хинидин, хлоралгидрат, хлорамфеникол, целекоксиб, цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим, циметидин, ципрофлоксацин, циклофосфамид, эритромицин, этопозид, этанол.

Препараты некоторых лекарственных растений (официальных или неофициальных) также могут как усиливать эффект варфарина: например гинкго (*Ginkgo biloba*), чеснок (*Allium sativum*), дягиль лекарственный (*Angelica sinensis*), папайя (*Carica papaya*), шалфей (*Salvia miltiorrhiza*); так и уменьшать: например женьшень (*Panax ginseng*), зверобой (*Hypericum perforatum*).

Нельзя одновременно принимать варфарин и любые препараты зверобоя, при этом следует учитывать, что эффект индуцирования действия варфарина может сохраняться в течение еще 2 нед после прекращения приема препаратов зверобоя. В том случае, если пациент принимает препараты зверобоя, следует измерить МНО и прекратить прием. Мониторирование МНО должно быть тщательным, т.к. его уровень может повыситься при отмене зверобоя. После этого можно назначать варфарин.

Также усиливать действие варфарина может хинин, содержащийся в тонизирующих напитках.

Варфарин может усиливать действие пероральных гипогликемических средств производных сульфонилмочевины.

Эффект варфарина может ослабляться при одновременном приеме со следующими лекарственными препаратами: азатиоприном, аминоглутетимидом барбитуратами, вальпроевой кислотой, витамином С, витамином К, глутетимидом, гризеофульвином, диклоксациллином, дизопирамидом, карбамазепином, колестирамином, коэнзимом Q10, меркаптопурином, месалазином, миансерином, митотаном, нафциллином, примидоном, ретиноидами, ритонавиром, рифампицином, рофекоксибом, спиронолактоном, сукральфатом, тразодоном, феназоном, хлордиазепоксидом, хлорталидоном, циклоспорином. Прием диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов. В случае сочетанного применения варфарина с другими препаратами, указанными в приведенном выше списке, необходимо проводить контроль МНО в начале и в конце лечения, и, по возможности, через 2–3 нед от начала терапии.

Пища, богатая витамином К, ослабляет действие варфарина; уменьшение абсорбции витамина К, вызванное диареей или приемом слабительных средств, потенцирует действие варфарина. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах, поэтому при лечении варфарином следует с осторожностью употреблять в пищу следующие продукты: зелень амаранта, авокадо, капусту брокколи, брюссельскую капусту, кочанную капусту, масло канолы, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречную кожуру, цикорий, плоды киви, салат-латук, мяту, зеленую горчицу, оливковое масло, петрушку, горох, фисташки, красные морские водоросли, зелень шпината, весенний лук, соевые бобы,

листья чая (но не чай-напиток), зелень репы, кресс-салат.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому у пациента могут развиваться незначительные кровотечения (например микрогематурия, кровоточивость десен и т.п.).

Лечение: в легких случаях — снижение дозы препарата или прекращение лечения на короткий срок; при незначительных кровотечениях — прекращение приема препарата до достижения МНО целевого уровня. В случае развития тяжелого кровотечения — в/в введение витамина К, назначение активированного угля, концентрата факторов свертывания или свежезамороженной плазмы.

Если пероральные антикоагулянты показаны к назначению в дальнейшем, необходимо избегать больших доз витамина К, т.к. резистентность к варфарину развивается в течение 2 нед.

Таблица 2

Схемы лечения при передозировке

Уровень МНО	Рекомендации
В случае незначительного кровотечения	
<5	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО
5–9	Пропустить 1–2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО или пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1–2,5 мг перорально
>9	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3–5 мг перорально
Показана отмена препарата	
5–9 (планируется операция)	Прекратить прием варфарина и назначать витамин К в дозах 2–4 мг перорально (за 24 ч до планируемой операции)
>20 или сильное кровотечение	Витамин К в дозах 10 мг путем медленной в/в инфузии, переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости повторное введение витамина К каждые 12 ч.

После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что $T_{1/2}$ варфарина составляет 20–60 ч.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение больным приема назначенной дозы препарата.

Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией могут быть неспособны соблюдать предписанный режим приема варфарина.

Такие состояния, как лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени, могут усиливать действие варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печеночной недостаточности эффект варфарина усиливается.

Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторирование уровня МНО.

Пациентам, получающим варфарин, в качестве обезболивающих препаратов рекомендуется назначать парацетамол, трамадол или опиаты.

Пациенты с мутацией гена, кодирующего фермент CYP2C9, имеют более длительный $T_{1/2}$ варфарина. Этим па-

циентам требуются более низкие дозы препарата, т.к. при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений.

Не следует принимать варфарин пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента лактазы, нарушением всасывания глюкозы и галактозы. В случае необходимости наступления быстрого антитромботического эффекта, рекомендуется начинать лечение с введения гепарина; затем в течение 5–7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевой уровень МНО не будет сохраняться в течение 2 дней (см. «Способ применения и дозы»).

Во избежание кумаринового некроза пациентам с наследственной недостаточностью антитромбического протеина С или S сначала должен быть введен гепарин. Сопутствующая начальная нагрузочная доза не должна превышать 5 мг. Введение гепарина должно продолжаться в течение 5–7 дней.

В случае индивидуальной резистентности к варфарину (встречается весьма редко) для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 ударных доз варфарина. Если прием варфарина у таких пациентов неэффективен, следует установить другие возможные причины — одновременный прием варфарина с другими ЛС (см. «Взаимодействие»), неадекватный пищевой рацион, лабораторные ошибки.

Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у таких больных снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 2,5 мг:* во флаконах пластиковых, укупоренных навинчивающимися крышками, под которыми вмонтированы прокладки с кольцами для отрыва, обеспечивающими контроль первого вскрытия, по 50 или 100 шт.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВЕНТАВИС (VENTAVIS®)

Илопрост*. 282

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

р-р д/ингал. 10 мкг/мл, амп. 2 мл, пач. картон. 30
Вентавис

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для ингаляции. . . . . 1 мл
активное вещество:
илопрост . . . . . 10 мкг
вспомогательные вещества: трометамол — 0,121 мг; этанол 96% — 0,81 мг; натрия хлорид — 9 мг; хлористоводородная кислота 1М — 0,51 мг; вода для инъекций — 992,849 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный, бесцветный или слабоокрашенный, свободный от частиц раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Илопрост, активный ингредиент препарата Вентавис, представляет собой синтети-

ческий аналог простациклина. Препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию тромбоцитов и реакции высвобождения растворимых молекул адгезии; расширяет артериолы и венулы; увеличивает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, вызванную такими медиаторами, как серотонин или гистамин на уровне микроциркуляторного русла; стимулирует эндогенную фибринолитическую активность; оказывает противовоспалительные эффекты, такие как ингибирование адгезии лейкоцитов после повреждения эндотелия и лейкоцитарной инфильтрации в поврежденных тканях, а также уменьшение высвобождения фактора некроза опухоли альфа.

После ингаляции препарата Вентавис наблюдается прямая вазодилатация легочного артериального русла с последующим значительным улучшением таких показателей, как давление в легочных артериях, легочное сосудистое сопротивление, сердечный выброс, а также насыщение кислородом смешанной венозной крови. Влияние на системное сосудистое сопротивление и системное АД было минимальным.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция*. При ингаляционном назначении илопроста пациентам с легочной гипертензией (доза илопроста, доставляемая через мундштук — 5 мкг) C_{max} препарата в сыворотке определялась к моменту окончания ингаляции и составляла 100–200 пг/мл. Концентрация препарата снижается по мере выведения препарата ($T_{1/2}$ составляет примерно 5–25 мин). В интервале от 30 мин до 1 ч после завершения ингаляции илопрост уже не определяется в центральной камере (предел чувствительности метода — 25 пг/мл).

Распределение. В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным применением препарата.

После в/в инфузии кажущийся V_{ss} у здоровых добровольцев составил от 0,6 до 0,8 л/кг. В диапазоне концентраций от 30 до 3000 пг/мл общее связывание илопроста с белками плазмы не зависит от концентрации и составляет примерно 60%, из которых 75% приходится на связывание с альбумином.

Метаболизм. В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным применением препарата. Результаты исследований *in vitro* указывают на сходный метаболизм илопроста в легких как после в/в, так и после ингаляционного введения. После в/в введения илопрост в большей степени подвергается метаболизму, главным образом, путем β-окисления боковой карбоксильной цепи. В неизмененной форме препарат не выводится. Главный метаболит — тетранорилопрост, который обнаруживается в моче в свободном виде и конъюгированной форме. Как показали экспериментальные исследования у животных, тетранорилопрост фармакологически неактивен.

По результатам исследований *in vitro* участие цитохрома P450 в метаболизме илопроста минимально.

Выведение. В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным применением препарата. Выведение илопроста после в/в инфузии у субъектов с нормальной функцией почек и печени в большинстве случаев характеризуется двухфазным профилем со средними $T_{1/2}$ от 3 до 5 мин и от 15 до 30 мин. Общий Cl илопроста составляет около 20 мл/кг/мин, что указывает на наличие дополнительного внепеченочного метаболизма илопроста.

Было проведено исследование баланса массы с использованием илопроста, меченного ^{3}H, у здоровых субъектов. После в/в инфузии выведение общей радиоактивности составило 81%, при этом 68% было выведено с мочой, а 12% — с фекалиями. Элиминация метаболитов происходит в две

фазы, для которых расчетные $T_{1/2}$ составляют около 2 и 5 ч (плазма) и около 2 и 18 ч (моча).

Нарушение функции почек

В исследовании с в/в введением илопроста было показано, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на периодическом диализе, Cl препарата (средний Cl = 5±2 мл/мин/кг) значительно ниже, чем у пациентов с почечной недостаточностью, не получающих периодического диализа (средний Cl =18±2 мл/мин/кг).

Нарушение функции печени

Поскольку илопрост в большей степени подвергается метаболизму в печени, изменения функции печени влияют на концентрацию препарата в плазме. Результаты исследования с в/в введением препарата включали данные 8 пациентов с циррозом печени. Средний Cl илопроста составил по расчетам 10 мл/мин/кг.

Возраст и пол

Возраст и пол не имеют клинического значения для фармакокинетики илопроста.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в следующих случаях:

- идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия;
- артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов;
- легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата;
- патологические состояния, при которых воздействие препарата Вентавис на тромбоциты может повысить риск кровотечения (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние);
- тяжелая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда в предыдущие 6 мес;
- декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии надлежащего врачебного контроля;
- тяжелые аритмии;
- подозрение на застой крови в легких;
- цереброваскулярные осложнения (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, инсульт) в предыдущие 3 мес;
- легочная гипертензия вследствие легочной вено-окклюзионной болезни;
- врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, которые не обусловлены легочной гипертензией;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (опыт применения ограничен).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- нарушение функции печени и почечная недостаточность у пациентов, нуждающихся в проведении диализа;
- артериальная гипотензия;
- ХОБЛ;
- тяжелая бронхиальная астма.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Женщины, страдающие легочной гипертензией, должны избегать наступления беременности, т.к. это может привести к угрожающему жизни обострению болезни. Имеется недостаточное количество данных о применении препарата Вентавис у беременных женщин. При наступлении

беременности Вентавис следует назначать в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Поскольку не установлено, выделяется ли илопрост и его метаболиты в грудное молоко, то при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Ингаляционно*. Готовый к применению раствор назначается через соответствующий прибор для ингаляций (небулайзер).

Предшествующую терапию следует скорректировать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (см. «Взаимодействие»). Препарат Вентавис используется для длительной терапии.

Рекомендуемые дозы

Взрослым. В начале лечения Вентависом первая ингаляционная доза илопроста должна составлять 2,5 мкг (доставляемая через мундштук ингалятора). Если пациент переносит лечение хорошо, дозу илопроста следует увеличить до 5 мкг и поддерживать ее при последующих ингаляциях. В случае плохой переносимости следует вернуться к дозе 2,5 мкг.

Ингаляции илопроста следует проводить от 6 до 9 раз в день, в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата.

В зависимости от требующейся дозы препарата, доставляемой через мундштук, и типа небулайзера продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно от 4 до 10 мин.

Пациенты с нарушением функции печени. Элиминация илопроста уменьшается у пациентов с нарушением функции печени. Во избежание нежелательного накопления препарата в течение дня, при подборе начальной дозы препарата у данных пациентов необходимо принимать специальные меры предосторожности. Рекомендуется осторожное титрование начальной дозы с интервалом между введениями 3–4 ч.

Начальная доза должна составлять 2,5 мкг с интервалом между введениями 3–4 ч (что соответствует назначению максимум 6 раз в день). Впоследствии возможно осторожное уменьшение интервалов между введениями, с учетом индивидуальной переносимости препарата. Если показано дальнейшее увеличение дозы до 5 мкг, интервалы между введениями на начальном этапе должны составлять 3–4 ч; затем они могут быть уменьшены с учетом индивидуальной переносимости. Дальнейшее накопление препарата после нескольких дней терапии представляется маловероятным благодаря ночному перерыву в использовании.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с Cl креатинина >30 мл/мин нет необходимости корригировать дозу препарата. Применение препарата Вентавис у пациентов с Cl креатинина <30 мл/мин в клинических исследованиях не изучалось. Элиминация илопроста снижается у пациентов с почечной недостаточностью, нуждающихся в проведении диализа. Рекомендации по дозированию — см. «Пациенты с нарушением функции печени».

Инструкция по введению

Для выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу препарата Вентавис. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием. Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора, предоставленные производителем устройства.

Раствор для небулайзера, не использованный для ингаляции, необходимо вылить.

В целом, небулайзеры, которые подходят для проведения ингаляционной

терапии раствором препарата Вентавис, — это сертифицированные небулайзеры компрессорного типа, ультразвуковые или небулайзеры, основанные на вибрационной технологии. Небулайзеры, подходящие для ингаляционного введения илопроста, должны обеспечивать доставку илопроста через мундштук в дозе 2,5 или 5 мкг в течение периода времени приблизительно от 4 до 10 мин. Масс-медианный аэродинамический диаметр частиц аэрозоля составляет 1–5 мкм. Чтобы минимизировать случайное воздействие препарата, рекомендуется использовать Вентавис в небулайзерах, снабженных фильтром или ингаляционно-пусковой системой, а также хорошо проветривать помещение. Переход на другой тип ингалятора следует производить под наблюдением лечащего врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Помимо местных нежелательных эффектов, являющихся результатом ингаляционного пути введения илопроста (усиливающийся кашель), нежелательные реакции на препарат обусловлены фармакологическими особенностями ПГ. Наиболее частыми нежелательными эффектами (>20%), наблюдавшимися в клинических исследованиях, были вазодилатация, головная боль и усиливающийся кашель. Наиболее серьезными нежелательными эффектами являлись гипотензия, кровотечения и бронхоспазм.

Нежелательные реакции, отмеченные при применении Вентависа, классифицированы ниже по системам органов.

Характеристика частоты нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, следующая: очень часто — более 1/10; часто — более 1/100 и менее 1/10. Для нежелательных эффектов, выявленных только в ходе пострегистрационных наблюдательных программ, и для которых не удается оценить частоту, указано «частота неизвестна». В каждой группе частоты нежелательных эффектов нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости.

Данные о нежелательных реакциях, представленных ниже, основаны на объединенных данных клинических исследований II и III фазы (количество пациентов, принимавших препарат — 131) и данных, полученных в ходе пострегистрационных наблюдательных программ.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — кровотечения**; частота неизвестна — тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна — реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — головокружение.

Нарушения со стороны сосудистой системы: очень часто — вазодилатация; часто — гипотензия*, обморок.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: очень часто — боли в грудной клетке, кашель; часто — одышка, фаринголарингеальная боль, раздражение в горле; частота неизвестна — бронхоспазм/свистящее дыхание.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота; часто — диарея, рвота, раздражение слизистой оболочки полости рта и языка, включая боль; частота неизвестна — извращение вкуса.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто — боль в челюсти/тризм; часто — боль в спине.

Для описания определенных реакций, их синонимов и связанных состояний использованы термины из медицинского словаря стандартизованной международной терминологии (MedDRA, версия 14.0).

*Данные нежелательные эффекты представляли собой угрожающие жизни и/или смертельные случаи.

**Кровотечения (главным образом в виде носовых кровотечений и кровохарканья) встречались очень часто, что является ожидаемым для популяции с высокой долей пациентов, получавших сопутствующую антикоагулянтную терапию. Риск развития кровотечений может быть повышен у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию или ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. «Взаимодействие»).

Как и ожидалось для пациентов с легочной гипертензией, часто отмечались головокружение, обмороки, однако между группами терапии значимых различий по их частоте не было (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Поскольку исследования по изучению совместимости не проводились, Вентавис не следует смешивать при введении с другими ЛС. Илопрост может усиливать антигипертензивный эффект вазодилататоров и других антигипертензивных препаратов. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении Вентависа с сосудорасширяющими и антигипертензивными препаратами, т.к. может потребоваться коррекция их дозы.

Поскольку илопрост подавляет функцию тромбоцитов, его применение совместно с антикоагулянтами (такими как гепарин, антикоагулянты из группы производных кумарина), или другими антиагрегантами (такими как ацетилсалициловая кислота, НПВС, ингибиторы фосфодиэстеразы и вазодилататоры из группы нитратов) может повышать риск кровотечения (см. «Побочные действия»). Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию или прочие ингибиторы агрегации тромбоцитов в соответствии с принятой медицинской практикой, должны находиться под постоянным контролем параметров коагуляции. Предшествующее назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе до 300 мг/сут в течение 8 дней не влияет на фармакокинетику илопроста. В исследовании у животных было выявлено, что назначение илопроста может приводить к снижению C_{ss} в плазме тканевого активатора плазминогена (ТАП). Результаты исследований у человека показывают, что инфузия илопроста не влияет на фармакокинетику дигоксина, назначаемого внутрь, и илопрост не влияет на фармакокинетику одновременно назначаемого ТАП.

В экспериментах на животных сосудорасширяющее действие илопроста ослаблялось, если предварительно были введены ГКС, в то время, как подавляющее влияние на агрегацию тромбоцитов оставалось неизменным. Значение этих данных для применения препарата Вентавис у людей неизвестно. Хотя клинические исследования не проводились, исследования *in vitro* по оценке возможного ингибирующего влияния илопроста на активность изоферментов цитохрома P450 показали, что существенное подавление метаболизма ЛС, опосредованного через эти изоферменты, под воздействием на них илопроста маловероятно.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. О случаях передозировки не сообщалось.

Симптомы: в случае передозировки можно ожидать развитие гипотензивной реакции, а также головной боли, приливов крови, тошноты, рвоты и диареи. Подъем АД, брадикардия или тахикардия, боль в конечностях или спине также могут отмечаться при передозировке препарата.

Лечение: прервать применение илопроста, мониторировать состояние пациента и проводить симптоматическую терапию. Специфический антидот неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует избегать контакта препарата Вентавис в виде раствора для небулайзера с кожными покровами и глазами, а также его проглатывания. Во время проведения ингаляции из небулайзера лицевая маска не применяется, и следует использовать только мундштук.

Риск обморока. В ходе применения препарата необходимо мониторировать показатели жизненно важных функций. Следует внимательно на-

блюдать за пациентами с низким системным АД во избежание усугубления гипотензии. Не следует назначать Вентавис пациентам с уровнем сАД менее 85 мм рт. ст. Врачи должны проявлять настороженность в отношении имеющихся у пациентов сопутствующих заболеваний или применения других ЛС, которые могут усилить риск развития обморока. Обморок является также симптомом, характеризующим течение легочной гипертензии. Пациенты, у которых наблюдаются обмороки в связи с легочной гипертензией, должны избегать любого перенапряжения, например при выполнении физических нагрузок. Проведение ингаляции перед выполнением физической нагрузки может быть полезным. Илопрост для ингаляционного применения оказывает непродолжительное (от 1 до 2 ч) сосудорасширяющее действие на легочные сосуды. Возникновение же обмороков при физической нагрузке отражает провалы в проводимой терапии; в этом случае следует рассмотреть необходимость коррекции и/или изменения выбранной терапии (см. «Побочное действие»).

Бронхоспазм. При ингаляции препарата Вентавис может повышаться риск развития бронхоспазма, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов. У пациентов с сопутствующей ХОБЛ и тяжелыми формами бронхиальной астмы положительный эффект препарата Вентавис не установлен. Пациенты с острыми инфекционными процессами в легких, ХОБЛ и тяжелой бронхиальной астмой должны находиться под тщательным постоянным наблюдением.

Легочная венозная гипертензия. Вентавис не должен использоваться как препарат первого выбора в лечении легочной гипертензии, вызванной тромбоэмболией, при возможности хирургического лечения.

Если при ингаляционном введении илопроста у пациентов с легочной гипертензией возникают симптомы отека легких, следует рассмотреть вероятность ассоциированного тромбоза легочных вен. Терапия в этом случае должна быть прекращена.

Применение препарата Вентавис не рекомендовано пациентам с нестабильной легочной гипертензией с сопутствующей тяжелой правопредсердной недостаточностью в случае усугубления правопредсердной недостаточности. При этом целесообразно рассмотреть возможность перехода на другие ЛС.

Дополнительная информация по безопасности для врачей

Данные, полученные в доклинических исследованиях (исследования фармакологической безопасности, хронической токсичности, генотоксичности и канцерогенности), не выявили какого-либо особого риска для человека. Значимые эффекты были обнаружены лишь при применении препарата в дозах, значительно превышающих максимальные допустимые дозы у человека, которые не применяются в клинической практике.

В настоящее время адекватные данные по применению препарата Вентавис у беременных отсутствуют. В исследованиях у животных было показано наличие репродуктивной токсичности. Так, в исследованиях у крыс по оценке эмбрио- и фетотоксичности, продолжительное в/в введение илопроста приводило к аномалиям отдельных фаланг пальцев на передних лапах у нескольких детенышей животных без наличия дозозависимости. Эти аномалии не рассматриваются как следствие истинного тератогенного воздействия. Наиболее вероятно, они связаны с индуцированным илопростом замедлением роста во время позднего органогенеза из-за гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе. У выращенного потомства не наблюдалось нарушений постнатального развития репродуктивной функции. Это

указывает на то, что замедление роста может быть скомпенсировано в постнатальный период развития. В сравнительных исследованиях по оценке эмбриотоксичности у кроликов и обезьян не было обнаружено аномалий пальцев или других явных структурных аномалий, даже после введения существенно более высоких доз препарата, во много раз превышавших дозы для человека.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для ингаляции*. В ампулах по 2 мл; в пачке картонной 30 амп. или в упаковке картонной 30 амп.; в пачке картонной 3 упаковки.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВОБЭНЗИМ (WOBENZYM®)

Mucos Pharma GmbH & Co, KG (Германия)

табл. п.о. раствор./кишечн., бл. 20, кор. 2
Вобэнзим

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой . . . . 1 табл.

активные вещества:
панкреатин . . . . 345 прот. ЕД ЕФ
папаин . . . . . 90 ЕД (FIP)
рутозида тригидрат. . . . . 50 мг
бромелаин . . . . . 225 ЕД (FIP)
трипсин. . . . . 360 ЕД (FIP)
липаза . . . . . 34 ЕД (FIP)
амилаза . . . . . 50 ЕД (FIP)
химотрипсин. . . . . 300 ЕД (FIP)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; магния стеарат; кислота стеариновая; вода очищенная; кремния диоксид высокодисперсный; сахароза; тальк; кальция карбонат; метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1); смола; титана диоксид; белый краситель; желто-оранжевый краситель S (E110); пунцовый краситель 4 R (E124); повидон; макрогол 6000; триэтилцитрат; ванилин; воск отбеленный; воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки двояковыпуклые круглой формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой красно-оранжевого цвета, с гладкой поверхностью и характерным запахом; допускаются колебания в окраске оболочки от красно-оранжевого до красного цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. ВОБЭНЗИМ представляет собой комбинацию высокоактивных протеолитических энзимов (протеаз) растительного и животного происхождения, проявляющих стабильную фармакологическую активность. В комбинации энзимы оказывают плейотропное (множественное) действие, обладая разнообразными эффектами на различные органы-мишени и биохимические процессы. Протеазы препарата реализуют свои системные эффекты через *иммуномодулирующее, антиагрегантное, фибринолитическое, противоотечное, тромболитическое и вторично анальгезирующее действия*. Важной способностью иммобилизованных эндо-

генными антипротеазами энзимов препарата является возможность перемещаться в сосудистом русле и присутствовать в различных органах и тканях, что имеет важное терапевтическое значение при системных воспалительных процессах и поражениях. В препарате реализована способность энзимов растительного и животного происхождения к кооперации и синергизму, за счет чего усиливается и взаимодополняется их действие.

Поступая в организм, таблетки препарата, покрытые защитной кишечнорастворимой оболочкой, проходят транзиторно верхние отделы ЖКТ, не травмируя желудок и не участвуя в пищеварении. Защитная оболочка таблеток растворяется в тонком отделе кишечника, и энзимы препарата мигрируют через стенку кишечника (эндоцитоз, пиноцитоз).

Часть протеолитических энзимов препарата всасывается путем резорбции интактных молекул и образует комплексы с транспортными белками крови — антипротеазами (α-2-макроглобулин и α-1-антитрипсин). При соединении с антипротеазами протеолитические энзимы препарата изменяют конформационную структуру транспортных макромолекул антипротеаз, вследствие чего антипротеазы переходят в активную форму, способную регулировать в сосудистом русле уровень цитокинов, факторов роста и гормонов.

Образование комплекса протеаза-антипротеаза позволяет замедлить выведение экзогенных протеолитических энзимов препарата из организма и увеличить время их циркуляции в кровотоке. В комплексе не происходит необратимой инактивации экзогенных энзимов, они сохраняют свою активность и реакционную способность по отношению к специфическим субстратам, аффинным к протеазам.

Антипротеаза (α-2-макроглобулин) маскирует антигенные детерминанты макромолекул протеаз препарата, что обеспечивает перемещение энзимов по сосудистому руслу без возникновения аллергической реакции иммунной системы и их доставку в отдаленные участки к очагу воспаления, независимо от локализации патологического процесса в организме.

Под воздействием энзимов препарата активированная форма α-2-макроглобулина приобретает способность регулировать уровень провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их сорбцию, транспортировку и клиренс. Таким образом энзимы препарата опосредованно, через активацию эндогенных антипротеаз, могут регулировать переход провоспалительного иммунного ответа в противовоспалительный. Протеолитические энзимы прерывают патологический каскад воспаления, оптимизируют ход воспаления и предупреждают переход воспалительного процесса в хроническую стадию.

Активированные антипротеазы регулируют уровень трансформирующего фактора роста β (TGF-β) в циркуляторном русле за счет его сорбции и элиминации. TGF-β имеет аутокринную природу регуляции, что затрудняет его контроль, и отвечает за замещение поврежденных участков органов соединительной тканью. Энзимы препарата опосредованно через антипротеазы снижают уровень TGF-β, т.о. регулируя репаративные процессы, физиологический рост соединительной ткани и формирование рубца, предупреждая при этом образование келоидного рубца и развитие спаечной болезни.

Часть протеолитических энзимов препарата, оставшаяся в кишечнике, вступает в реакции пищеварения, улучшает расщепление белков, жиров, углеводов и других субстратов, а также способствует восстановлению экологии кишечника и микробного равновесия между аутохтонной (род-

ственной) и условно-патогенной микрофлорой.

Энзимы препарата оказывают положительное воздействие на ход воспалительного процесса, ограничивают патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, восстанавливая иммунологическую реактивность организма. Протеазы препарата ускоряют распад медиаторов воспаления, нормализуют активность системы комплемента, осуществляют стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток и активизируют противоопухолевый иммунитет. Препарат снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИНФ-γ) и способствует повышению продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), регулирует уровень Ig и антител, т.о. оказывая многосторонний иммуномодулирующий эффект, повышая активность фагоцитов и стимулируя интерфероногенез.

Под воздействием протеаз препарата происходит снижение количества циркулирующих иммунных комплексов (антиген-антитело) и мембранных депозитов иммунных комплексов с ускорением их элиминации (выведения) из тканей за счет шединга (расщепления) иммунных комплексов и снижения плотности адгезивных молекул.

Препарат уменьшает инфильтрацию интерстиция плазматическими белками, повышает элиминацию белкового детрита (клеточных отломков) и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов и некротизированных тканей, т.о. улучшая трофику тканей, способствуя уменьшению отека и улучшению проникновения ЛС в очаг воспаления.

Энзимы препарата оптимизируют физиологическое течение репаративных процессов, ускоряют рассасывание гематом и отеков, нормализуют проницаемость стенок сосудов, улучшают микроциркуляцию и трофические процессы в зоне повреждения, уменьшают онкотическое давление в тканях, т.о. ускоряя заживление и выздоровление.

Препарат снижает концентрацию тромбоксана и агрегацию (слипание) тромбоцитов, уменьшает экспрессию адгезивных молекул и адгезию клеток крови на эндотелии, повышает способность эритроцитов изменять свою форму (деформабельность), улучшая их пластичность для прохождения бифуркаций сосудов, что способствует эффективной доставке кислорода в ткани.

Препарат активирует противосвертывающую систему крови, способствует восстановлению числа дискоцитов, уменьшает число активированных форм тромбоцитов, снижает общее количество микроагрегатов тромбоцитов, нормализует вязкость крови, т.о. улучшая реологические свойства крови и микроциркуляцию в тканях. Протеолитические энзимы препарата повышают фибринолитическую активность плазмы крови, активизируют функцию эндотелия, улучшают лимфоток, снабжение тканей кислородом и улучшают обмен веществ в организме.

Препарат снижает риск развития нежелательных эффектов, связанных с приемом гормональных препаратов (гиперкоагуляция, активация тромбоцитов, тромбообразование, сгущение крови).

Препарат оказывает выраженный антиоксидантный эффект, уменьшает перекисное окисление липидов, нормализует липидный обмен. Протеолитические энзимы препарата снижают уровень эндогенного холестерина, повышают содержание ЛПВП, снижают уровень ЛПНП, т.о. проявляя антиатерогенное действие. Препарат улучшает обмен полиненасыщенных жирных кислот, повышает

антиоксидантную активность плазмы, снижает оксидативный стресс и способствует предупреждению развития системного воспаления.

Протеолитические энзимы препарата прерывают коммуникации и межклеточное взаимодействие между бактериями, затрудняют формирование мембран и матрикса биопленок, нарушают рост микробных колоний в биопленках *(in vitro)*. Таким образом энзимы препарата создают благоприятные условия для проникновения антибиотиков в микробные сообщества (биопленки), повышая эффективность антибиотикотерапии. Протеазы препарата прерывают частоту передачи факторов резистентности к антибиотикам (плазмидных генов) между бактериями в микробных колониях, снижая при этом риск развития устойчивости (резистентности) к антибиотикам. Нарушение энзимами кооперации и коммуникаций между бактериями по формированию защитного механизма — биопленки, делает бактерии более уязвимыми для антибиотиков. Препарат создает условия для повышения концентрации антибиотиков в очаге инфекции, что повышает эффективность антибактериальной терапии.

Энзимы препарата снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника) за счет улучшения переваривания пищи, расщепления субстратов, нормализации микрофлоры и восстановления эндоэкологии кишечника.

Протеазы препарата активизируют естественные механизмы неспецефической защиты, увеличивает выработку интерферонов, IgA и лизоцима, т.о. реализуя противовирусное и противомикробное действия.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат применяется как составная часть комплексной терапии следующих заболеваний:

- *ангиология* — тромбофлебиты, посттромбофлебитическая болезнь, эндартериит и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, профилактика рецидивирующих флебитов, лимфатический отек;
- *гастроэнтерология* — хронические воспалительные заболевания ЖКТ, гепатит, дисбиоз;
- *гинекология* — острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания гениталий: сальпингоофорит, эндометрит, цервицит, вульвовагинит; гестоз, мастопатия, снижение частоты и выраженности нежелательных эффектов заместительной гормональной терапии, комплексная терапия невынашивания беременности II и III триместра, инфекции, передающиеся половым путем, в комплексе с антибиотиками: хламидиоз, уреаплазма, микоплазма;
- *дерматология* — атопический дерматит, угревая болезнь, зудящие дерматозы;
- *кардиология* — стенокардия напряжения, подострая стадия инфаркта миокарда (для улучшения реологических свойств крови и трофических процессов миокарда);
- *неврология* — рассеянный склероз, хронические нарушения мозгового кровообращения;
- *нефрология* — пиелонефрит, гломерулонефрит в комплексе с антибиотиками;
- *онкология* — улучшение переносимости химио- и лучевой терапии и снижение риска развития сопутствующих инфекционных осложнений;
- *оториноларингология* — гайморит, синусит, отит, ларингит в комплексе с антибиотиками;
- *офтальмология* — увеит, иридоциклит, гемофтальм, диабетическая ретинопатия, глаукома, офтальмохирургия, профилактика осложнений после операций;

- *педиатрия* — атопический дерматит, инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей (воспаление верхних и нижних дыхательных путей, пневмония), профилактика и лечение послеоперационных осложнений (нагноение и местный отек, плохое заживление ран, спаечная болезнь);
- *пульмонология* — бронхит, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, туберкулез;
- *ревматология* — ревматоидный артрит, реактивный артрит, остеоартроз, ювенильный ревматоидный артрит;
- *стоматология* — инфекционно-воспалительные заболевания полости рта;
- *травматология* — травмы, хронические посттравматические процессы, воспаления мягких тканей, травмы в спортивной медицине;
- *урология* — цистит, цистопиелит, простатит, инфекции, передающиеся половым путем (в комплексе с антибиотиками);
- *хирургия* — профилактика послеоперационных осложнений (воспаления, тромбозы, отеки), посттравматических и лимфатических отеков;
- *эндокринология* — диабетическая ангиопатия, диабетическая ретинопатия, аутоиммунный тиреоидит.

Профилактика:

- срыв адаптации и акклиматизации, постстрессорные нарушения;
- нарушения микроциркуляции, сосудистые катастрофы;
- развитие вирусных инфекций и их осложнения;
- нежелательные эффекты заместительной гормональной терапии;
- дисбиотические нарушения при антибактериальной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость отдельных компонентов препарата;
- заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения);
- проведение гемодиализа;
- детский возраст до 5 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Беременность и лактация не являются противопоказанием для применения препарата. Беременным женщинам препарат рекомендуется применять как составную часть комплексной терапии невынашивания со II триместра беременности.

Дозировку и длительность применения препарата беременным рекомендуется согласовывать с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Принимать не раскусывая, не менее чем за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой (150 мл).

Взрослые. Традиционно препарат назначают в минимальной терапевтической дозировке по 3 табл. 3 раза в день курсом от 2 до 5 нед.

При средней активности заболевания ВОБЭНЗИМ назначают в дозе 5 табл. 3 раза в день, курсом от 2 до 4 нед. При улучшении состояния пациента доза препарата со 2-й нед может быть снижена до 3 табл. 3 раза в день. Для достижения долгосрочного эффекта рекомендуется проводить повторные курсы препарата 1,5–2 мес с двухнедельным перерывом.

При высокой активности заболевания ВОБЭНЗИМ назначают в дозе 7 табл. 3 раза в день, курс — 3 нед. При улучшении состояния доза препарата может быть снижена со 2-й нед до 3 табл. 3 раза в день с продолжением курса до 1,5 мес. Длительность лечения определяется врачом.

При хронических длительно текущих заболеваниях ВОБЭНЗИМ может применяться по показаниям курсами от 3 до 6 мес с перерывами 2–4 нед.

При операциях. При проведении плановых операций препарат применя-

ется для предупреждения развития осложнений (воспаление, келоидный рубец, спаечная болезнь). Препарат назначают до операции по 3 табл. 3 раза в день курсом 5 дней; за 3 дня до операции отменяют прием препарата.

С антибиотиками. Для повышения эффективности антибиотиков и уменьшения выраженности побочных эффектов, а также профилактики дисбиоза препарат назначают на весь курс антибиотикотерапии в дозе по 5 табл. 3 раза в день. После завершения курса антибиотиков для восстановления микрофлоры кишечника ВОБЭНЗИМ рекомендуется принимать по 3 табл. 3 раза в день в течение 7–14 дней.

При химиотерапии. Для предупреждения инфекционных осложнений, улучшения переносимости и повышения качества жизни препарат назначают в качестве терапии «прикрытия» во время проведения химио- и лучевой терапии по 5 табл. 3 раза в день до завершения курса химио- и лучевой терапии. После окончания курса химиотерапии препарат назначают для восстановления иммунитета по 3 табл. 3 раза в день; курс — 3 нед.

Для профилактики. При использовании препарата ВОБЭНЗИМ с профилактической целью, для повышения порога адаптации, устойчивости к болезням и снижения риска заболеваний и сосудистых катастроф, препарат рекомендуется применять по 2–3 табл. 3 раза в день. Курс — от 3 нед до 1,5 мес с повторением 2–3 раза в год.

Дети. В раннем возрасте дети испытывают затруднения при проглатывании таблеток, поэтому ВОБЭНЗИМ рекомендуется назначать детям с 5-летнего возраста. Препарат назначают из расчета 1 табл. на 6 кг веса ребенка 2 раза в день. Принимают препарат не раскусывая, за 30 мин до еды, или через 2 ч после приема пищи, запивая водой. Длительность курса лечения может быть от 2 до 5 нед, в зависимости от диагноза и состояния ребенка, и определяется врачом.

Доза препарата должна рассчитываться индивидуально для каждого ребенка до 12 лет. С 12 лет препарат назначают по схеме для взрослых: по 3 табл. 3 раза в день; курс — от 2 до 5 нед., длительность лечения определяется врачом и зависит от тяжести заболевания.

При инфекционных заболеваниях у детей препарат рекомендуется принимать совместно с антибиотиками с целью повышения их эффективности в течение всего курса антибиотикотерапии в дозировке согласно возрасту и весу ребенка.

Для восстановления экологии кишечника и повышения иммунитета после завершения антибактериальной и этиотропной противоинфекционной терапии препарат назначают по 1 табл. 2 раза в день, с 12 лет препарат назначают по 2 табл. 2 раза в день; рекомендуемый курс от 1 до 3 нед, длительность применения препарата определяется врачом.

При рецидивирующих воспалительных заболеваниях у часто и длительно болеющих детей препарат рекомендуется принимать по 2 табл. 2 раза в день курсом 3–6 нед или в дозировке согласно возрасту и веса ребенку.

Для достижения стойкой ремиссии и улучшения состояния у часто и длительно болеющих детей рекомендуется проводить несколько повторных курсов препарата в год по 3–6 нед с перерывом 1–2 нед. Дозировка и длительность применения препарата у часто болеющих детей зависит от тяжести заболевания и определяется врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат хорошо переносится при условии соблюдения режима приема: таблетки следует принимать не раскусывая, за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой.

В отдельных случаях отмечались: тошнота, рвота, диарея, тяжесть в области желудка, незначительные изменения консистенции и запаха кала,

кожные высыпания в виде крапивницы, аллергия на отдельные компоненты препарата, которые проходят при снижении дозы или отмене препарата. Синдрома отмены и привыкания не отмечено даже при длительном лечении высокими дозами препарата.

При появлении других побочных реакций, не отмеченных в инструкции, рекомендуется отменить прием препарата, обратиться к врачу и отправить информацию о побочной реакции в Представительство производителя в России (адрес указан в конце инструкции).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме препарата с другими лекарствами случаи несовместимости не описаны.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки препарата неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует иметь в виду, что в начале приема препарата симптомы заболевания могут обостряться; в таких случаях лечение прерывать не следует, а рекомендуется временное снижение дозы препарата.

При инфекционных заболеваниях препарат не заменяет антибиотики, а повышает их эффективность, увеличивая концентрацию антибиотиков в тканях, микробных колониях и очаге воспаления.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не является допингом и не оказывает негативное влияние на вождение автомобиля и выполнение работ, требующих высокой скорости психических и физических реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой:* в блистерах по 20 шт.; во флаконах из ПЭВП по 800 шт.; в коробке картонной 2 или 10 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Гадобутрол (Gadobutrolum)*

Синонимы

Гадовист®: р-р для в/в введ. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 234

ГАДОВИСТ® (GADOVIST®)

Гадобутрол*. 234

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

р-р для в/в введ. 1 ммоль/мл, фл. 15 мл, пач. картон. 5
Гадовист®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения . . . . 1 мл

активное вещество:
гадобутрол . . . . . 604,72 мг (1 ммоль)

вспомогательные вещества: калкобутрол натрия — 0,513 мг; трометамол — 1,211 мг; хлористоводородная кислота 0,1 М — до pH 7,2±1,2; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный раствор, свободный от посторонних включений.

р-р для в/в введ. 1 ммоль/мл, шпр. стекл. 7,5 мл, конт. ПВХ в пач. картон. 5
Гадовист®

ХАРАКТЕРИСТИКА. Парамагнитное контрастное средство для повышения диагностической эффективности МРТ.

Гадобутрол очень хорошо растворим в воде, имеет чрезвычайно высокую гидрофильность (коэффициент распределения между н-бутанолом и буфером с pH 7,6 равен приблизительно 0,006). Макроциклический лиганд с парамагнитным ионом гадолиния образует прочный комплекс, характеризующийся высокой стабильностью как *in vivo* так и *in vitro*.

В таблице 1 указаны физико-химические свойства раствора Гадовиста® (1,0 ммоль/мл).

Таблица 1

Осмолярность при 37 °С, мОсм/л раствора	1117
Осмоляльность при 37 °С, мОсм/кг воды	1603
Вязкость при 37 °С, мПа · с	4,96

ФАРМАКОДИНАМИКА. Гадовист® — это парамагнитное контрастное средство для магнитно-резонансной визуализации (МРВ). Повышение контрастности обусловлено его активным компонентом гадобутролом, который представляет собой нейтральный (неионный) комплекс гадолиния (III) с макроциклическим лигандом — дигидрокси-гидрокси-метил-пропил-тетраазациклододекан-триуксусной кислотой (бутролом).

При использовании T_2^*-взвешенных импульсных последовательностей индукция локальной негомогенности магнитного поля под влиянием сильного магнитного момента гадолиния при его высокой концентрации (болюсном введении) приводит к изменению сигнала от тканей (контрастирующему эффекту).

Гадобутрол даже в невысоких концентрациях вызывает значительное укорочение времени релаксации. Количественно способность изменять времена релаксации T_1 и T_2, определяемая по влиянию на время спин-решеточной и спин-спиновой релаксации протонов в плазме при pH 7 и 40 °С, составляет примерно 5,6 л/ммоль·с и 6,5 л/ммоль·с соответственно. Способность влиять на времена релаксации лишь в небольшой степени зависит от напряженности магнитного поля.

Введение Гадовиста® позволяет получить более точную диагностическую информацию по сравнению с данными обычной МРВ в областях с нарушенной проницаемостью ГЭБ, например в случаях первичных или вторичных опухолей, воспалительных и демиелинизирующих заболеваний.

Гадовист® не активирует систему комплемента, и поэтому вероятность индукции этим веществом анафилактоидных реакций крайне низка.

Не обнаружено связывания гадобутрола какими-либо белками или ингибирования им активности ферментов.

Результаты клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния Гадовиста® на общее самочувствие, а также на функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Поведение гадобутрола в организме сходно с поведением других высоко гидрофильных биологически инертных веществ, выделяемых почками (например маннитола или инулина).

Введенный внутривенно гадобутрол быстро распределяется во внеклеточном пространстве и в неизмененной форме выводится почками путем клубочковой фильтрации. Экстраренальная элиминация настолько незначительна, что может не учитываться.

Показатели фармакокинетики у человека пропорциональны вводимой дозе гадобутрола. Если доза гадобутрола не превышает 0,4 ммоль/кг массы тела, после начальной фазы распределения наступает фаза элиминации, и его концентрация в плазме уменьшается с $T_{1/2}$ 1,81 ч (1,33–2,13 ч), что соответствует скорости выведения почками. При дозе гадобутрола 0,1 ммоль/кг массы тела через 2 мин после инъекции его уровень в плазме составлял 0,59 ммоль/л, а через 60 минут после инъекции — 0,3 ммоль/л. В течение 2 ч с мочой выводится более 50% введенной дозы, а в течение 12 ч — более 90%. Если введенная доза гадобутрола равна 0,1 ммоль/кг массы тела, то (100,3±2,6)% этой дозы выводится из организма за 72 ч. Почечный клиренс гадобутрола у здоровых лиц составляет от 1,1 до 1,7 мл/мин/кг; таким образом, он сравним с клиренсом инулина, что свидетельствует о преимущественном выведении гадобутрола путем клубочковой фильтрации. Менее 0,1% введенного вещества выводится из организма с калом. Никаких метаболитов в плазме и моче обнаружить не удалось.

$T_{1/2}$ гадобутрола у пациентов с нарушенной функцией почек увеличивается пропорционально степени снижения клубочковой фильтрации. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек гадобутрол полностью выводится с мочой в течение 72 ч. У пациентов с тяжелым нарушением почечной функции, по меньшей мере, 80% введенной дозы выводится с мочой в течение 120 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Данное ЛС предназначается исключительно для диагностических целей. Гадовист® показан взрослым, подросткам и детям в возрасте от 7 лет для повышения контрастности при проведении магнитно-резонансной визуализации (МРВ) всего тела, включая:

- повышение контрастности при проведении краниальной и спинальной МРВ;
- повышение контрастности при проведении МРВ области головы и шеи;
- повышение контрастности при проведении МРВ области грудной клетки
- повышение контрастности при проведении МРВ молочных желез
- повышение контрастности при проведении МРВ брюшной полости (в т. ч. поджелудочной железы, печени, селезенки);
- повышение контрастности при проведении МРВ области малого таза (в т.ч. простаты, мочевого пузыря и матки);
- повышение контрастности при проведении МРВ забрюшинного пространства (в т.ч. почек);
- повышение контрастности при проведении МРВ костно-мышечной системы и конечностей;
- повышение контрастности при проведении магнитно-резонансной ангиографии (МРА);
- повышение контрастности при проведении МРВ сердца (в т. ч. для оценки миокардиальной перфузии в условиях фармакологического стресса и диагностики жизнеспособности ткани «отсроченное контрастирование»).

К числу специальных показаний к спинальной МРВ относятся: проведение дифференциального диагноза между интра- и экстрамедуллярными

опухолями, выявление границ солидных опухолей в спинномозговом канале и определение распространенности интрамедуллярной опухоли.

Раствор Гадовиста® (1 ммоль/мл) обладает особыми преимуществами при наличии показаний к применению магнитно-резонансных средств в высоких дозах, например в случаях, когда выявление или исключение дополнительных очагов поражения может повлиять на проводимое лечение или врачебную тактику, а также при выявлении мелких повреждений или для визуализации поражений, трудно контрастируемых обычными средствами. Раствор Гадовиста® (1 ммоль/мл) также можно применять для перфузионных исследований: при диагностике инсульта, распознавании очаговой ишемии головного мозга или оценки кровоснабжения опухоли.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Абсолютных противопоказаний нет (см. «Особые указания»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует применять Гадовист® при следующих состояниях:

- гиперчувствительность к одному из ингредиентов препарата;
- тяжелые нарушения функции почек;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания;
- низкий порог судорожной готовности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность*. В экспериментах на животных не было выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия диагностических доз Гадовиста®. При исследовании повторных доз гадобутрола только введение беременным животным токсических доз (превышающих диагностическую дозу в 8–17 раз) вызывало задержку развития эмбрионов и их летальность, но не приводило к тератогенности.

Однако данные клинических исследований применения гадобутрола при беременности отсутствуют. Поэтому Гадовист® не следует вводить беременным женщинам, если только это не диктуется очевидной необходимостью.

Лактация. До настоящего времени не изучена возможность попадания гадобутрола в молоко кормящей женщины.

Как показывают эксперименты на животных, Гадовист® в минимальных количествах (<0,01% введенной дозы) попадает в грудное молоко. После введения Гадовиста® кормление грудью следует прервать по меньшей мере на 24 ч.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Общая информация*.

Необходимую дозу вводят внутривенно в виде болюса. Проведение магнитно-резонансной томографии с повышенной контрастностью можно начинать сразу (вскоре после инъекции в зависимости от применяемой импульсной последовательности и схемы исследования). Оптимальное контрастное усиление наблюдается во время артериальной фазы при проведении МРА с контрастным усилением и в течение периода времени, измеряемого минутами, после введения Гадовиста® при проведении других исследований (это время зависит от типа повреждения/ткани). Должны соблюдаться общие правила безопасности, присущие магнитно-резонансной томографии (см. «Особые указания»).

Для исследований с повышенной контрастностью наиболее пригодны при сканировании Tl-взвешенные импульсные последовательности. Для перфузионныхисследований головного мозга рекомендуют применять T2*-взвешенные последовательности.

Правила использования препарата

Перед введением следует внимательно осмотреть флакон, шприц или картридж. При значительном изменении цвета, обнаружении видимых частиц

или нарушении целостности упаковки препарат нельзя применять.

Набирать Гадовист® в шприц следует только непосредственно перед введением. Резиновую пробку флакона не следует прокалывать более 1 раза. Гадовист® в шприце следует извлекать из упаковки и готовить для инъекции непосредственно перед введением. Крышку наконечника шприца следует удалять непосредственно перед введением. Гадовист® в картриджах должен вводиться специалистом в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к оборудованию для использования картриджей. Введение препарата должно проводиться в стерильных условиях. Неиспользованную в ходе одного исследования часть препарата следует уничтожить. Не следует смешивать Гадовист® с другими препаратами, поскольку данные о совместимости отсутствуют.

Режим дозирования

Выбирая режим дозирования для взрослых, следует руководствоваться следующими правилами.

Доза зависит от показаний. Однократное внутривенное введение Гадовиста® (1 ммоль/мл) в дозе 0,1 мл/кг обычно бывает достаточным. Максимальная доза Гадовиста® составляет 0,3 мл/кг.

МРВ всего тела (кроме МРА)

Как правило, достаточным является в/в введение Гадовиста® (1 ммоль/мл) в дозе 0,1 мл/кг (что эквивалентно 0,1 ммоль/кг).

Дополнительно для краниальной и спинальной МРВ

Как правило, достаточным является в/в введение Гадовиста® (1 ммоль/мл) в дозе 0,1 мл/кг (эквивалентно 0,1 ммоль/кг).

Если при этом остаются подозрения о наличии поражений или необходима более точная информация о числе, размере и распространенности поражений, то диагностическую эффективность исследования можно повысить, дополнительно введя раствор Гадовиста® (0,1 ммоль/мл) в дозе 0,1 или даже 0,2 мл/кг в течение 30 мин после предыдущей инъекции.

Чтобы исключить метастазы или рецидив опухоли, вводят раствор Гадовиста® (0,1 ммоль/мл) в дозе 0,3 мл/кг, что часто способствует повышению диагностической эффективности исследования. Это относится к поражениям со слабой выраженностью сети кровеносных сосудов, малым внеклеточным пространством или сочетанием этих факторов, а также к использованию при сканировании относительно менее интенсивных T_1-взвешенных импульсных последовательностей.

Для перфузионных исследований головного мозга рекомендуется применять T_2^*-взвешенные импульсные последовательности в комбинации с МРВ головного и спинного мозга для выявления объемных поражений или локальной ишемии при отсутствии предположений об объемных поражениях. Для проведения данного исследования рекомендуется использовать инжектор; раствор Гадовиста® (1 ммоль/мл) вводят в дозе 0,3 мл/кг со скоростью 3–5 мл/с.

Магнитно-резонансная ангиография (МР-ангиография)

Одна область сканирования: 7,5 мл — для массы тела <75 кг; 10 мл — для массы тела ≥75 кг (соответствует 0,1–0,15 ммоль/кг).

Две и более областей сканирования: 15 мл — для массы тела <75 кг; 20 мл — для массы тела ≥75 кг (соответствует 0,2–0,3 ммоль/кг).

Применение у детей

Для детей старше 7 лет и подростков рекомендуемая доза Гадовиста составляет 0,1 ммоль/кг (эквивалентно 0,1 мл/кг) по всем показаниям (см. раздел «Показания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота каждого индивидуального побочного эффекта не превысила величину «нечасто». При проведении клинических исследований побочные эффекты оценивались более чем у 2900 пациентов. В

большинстве случаев побочные эффекты характеризовались слабой или умеренной интенсивностью. В таблице 2 приведен список нежелательных реакций, которые, по мнению врачей, были связаны с исследуемым препаратом.

Таблица 2

Нежелательные реакции, связанные с применением препарата Гадовист®

Система органов	Степень частоты	
	Нечасто – >1/1000, <1/100	Редко – <1/1000
Иммунная система		Анафилактоидные реакции
Нервная система	Головная боль, головокружение, дисгевзия, парестезия	Паросмия
Сосуды	Расширение сосудов	Гипотензия
Дыхательная система		Одышка
Желудочно-кишечная система	Тошнота	Рвота
Кожа и подкожная ткань		Крапивница, сыпь
Общая патология и изменения в месте введения	Боль в месте инъекции, реакция в месте инъекции	

Аллергические реакции: отсроченные аллергические реакции (через несколько часов или дней).

Местные реакции: в месте инъекции вследствие венопункции или введения контрастного препарата иногда возможно кратковременное слабое или умеренное ощущение холода, тепла или боли. Случайное введение Гадовиста® в околососудистые ткани может вызвать боль продолжительностью до нескольких минут.

В таблице 3 приведены побочные реакции, выявленные после вывода препарат на рынок.

Таблица 3

Побочные реакции, выявленные после вывода препарата Гадовист® на рынок

Система органов	Степень частоты
	Редко – <1/1000
Иммунная система	Анафилактический шок
Нервная система	Потеря сознания, судороги
Орган зрения	Конъюнктивит, отек век
Сердечно-сосудистая система	Остановка сердца, тахикардия
Сосуды	Коллапс, приливы
Дыхательная система	Остановка дыхания, бронхоспазм, цианоз, орофарингеальный отек, кашель, заложенность носа, отек гортани
Кожа и подкожная ткань	Гипергидроз, зуд, эритема
Общая патология и изменения в месте введения	Ощущение жара, общее недомогание

Данные приведены на основе классификации систем органов по MedDRA (Медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности). Перечислены наиболее подходящие медицинские термины (версия MedDRA 8.0). Синонимы или близкие по смыслу состояния не приведены, но должны быть также приняты во внимание.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не следует смешивать Гадовист® с другими препаратами, поскольку данные о совместимости отсутствуют.

Взаимодействий с другими ЛС не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. До настоящего времени не было отмечено случаев интоксикации, связанной с передозировкой Гадовиста® при его клиническом применении. На основе результатов исследований острой токсичности риск возникновения острой интоксикации в связи с применением Гадовиста® крайне маловероятен.

В случаях непреднамеренной передозировки Гадовист® может быть выведен из организма с помощью экстракорпорального диализа (см. раздел «Особые указания»).

При передозировке в качестве меры предосторожности рекомендуется мониторинг функций сердечно-сосудистой системы (включая ЭКГ) и контроль функции почек.

Максимальная испытанная доза раствора Гадовиста® (1,0 ммоль/мл), составляющая 1,5 мл/кг, у людей переносилась хорошо.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Гиперчувствительность.* У пациентов с известной гиперчувствительностью к препарату или его компонентам требуется особенно тщательная оценка соотношения риск/польза применения Гадовиста®.

Как и при применении других контрастных средств для внутривенного введения, применение Гадовиста® может сопровождаться проявлениями гиперчувствительности/анафилактоидными реакциями и другими проявлениями идиосинкразии, характеризующимися реакциями со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы или кожными реакциями, переходящими в тяжелые состояния, включая шок. Большинство из этих реакций развиваются в течение 0,5–1 ч после введения.

Редко наблюдаются отсроченные аллергические реакции (через несколько часов/суток после введения).

После проведения диагностической процедуры с Гадовистом® (также как и после применения других контрастных средств), рекомендуется наблюдение за состоянием пациента.

При исследовании необходимо иметь лекарственные препараты и оснащение для проведения реанимационных мероприятий.

Риск развития реакций повышенной чувствительности выше в случаях предшествующей реакции на контрастное средство, бронхиальной астмы и аллергических заболеваний в анамнезе.

Пациенты, принимающие бета-адреноблокаторы, могут быть резистентны к препаратам, обладающими бета-агонистическим действием, применяемым для лечения реакций гиперчувствительности.

Тяжелые нарушения функции почек. Следует с особой тщательностью оценивать соотношение риск/польза применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, поскольку в подобных случаях выведение контрастного вещества замедлено. В особо тяжелых случаях следует удалить гадобутрол из организма с помощью гемодиализа. После 3 курсов диализа из организма выводится примерно 98% гадобутрола.

Сообщалось о случаях развития нефрогенного системного фиброза (НСФ) в связи с введением гадолинийсодержащих контрастных средств пациентам со следующими заболеваниями/состояниями:

- острая или хроническая тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации — <30 мл/мин / 1,73 м^2);
- острая почечная недостаточность любой тяжести, вызванная печеночно-почечным синдромом, или в период до и после трансплантации печени;

Несмотря на то, что Гадовист® имеет очень высокую стабильность комплекса благодаря его макроциклической структуре, существует возможность развития НСФ при использовании Гадовиста®. Поэтому у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью использовать Гадовист® следует только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Перед введением Гадовиста® всех пациентов следует проверять на предмет дисфункции почек посредством сбора анамнестических сведений и/или проведения лабораторных анализов.

Гадовист® может быть удален из организма путем гемодиализа. В отноше-

нии пациентов, которые на момент введения Гадовиста® уже получают гемодиализное лечение, следует рассмотреть целесообразность немедленного начала гемодиализа после введения Гадовиста® с целью ускорения элиминации контрастного средства.

Судорожные состояния. Особая осторожность требуется при назначении Гадовиста®, как и других контрастных средств, содержащих хелат гадолиния, пациентам с низким порогом судорожной готовности.

Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания. У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями Гадовист® следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза, т.к. информация, касающаяся этой категории больных, ограничена.

Результаты доклинических исследований безопасности (изучение системной токсичности, гепатотоксичности и потенциала контактной чувствительности) показали, что гадобутрол не является веществом, представляющим какую-либо опасность для человека.

Влияние на способность управлять автомашиной и использовать сложные механизмы. Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного введения, 1 ммоль/мл.* По 15 или 30 мл во флаконах из бесцветного стекла типа I, с резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, снабженными пластмассовыми крышками. 1 фл. по 30 мл или по 5 фл. по 15 мл помещают в картонную пачку. По 5 мл или 7,5 мл в стеклянном шприце из бесцветного стекла типа I. По 1 шприцу в блистере из ПВХ и ламинированной бумаги. 5 блистеров помещают в картонную пачку.

По 15 мл в пластиковых картриджах вместимостью 65 мл. 5 картриджей помещают в картонную пачку. По 30 мл в пластиковых картриджах вместимостью 65 мл. 5 картриджей помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГАЛИДОР® (HALIDOR®)

Бенциклан*..... 140

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.
активное вещество:
бенциклана фумарат .. ... 100 мг
вспомогательные вещества: крахмал картофельный; поливинилацетат; магния стеарат; карбомер 934Р; натрия карбоксиметилкрахмал (тип А); кремния диоксид коллоидный безводный; тальк

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения..... ...1 амп.
активное вещество:
бенциклана фумарат .. ....50 мг
вспомогательные вещества: натрия хлорид для парентеральных лекарственных форм — 8 мг; вода для инъекций — 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* белые или серовато-белые, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой «HALIDOR» на одной стороне, со слабым характерным запахом.

Раствор для инъекций: прозрачный бесцветный раствор, без запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бенциклан — миотропный спазмолитик с выраженным вазодилатирующим действием. Сосудорасширяющее действие бенциклана в основном связано с его способностью блокировать кальциевые каналы, антисеротониновым действием и в меньшей степени — с блокадой симпатических ганглиев. Кроме того, бенциклан обладает спазмолитическим действием на висцеральную мускулатуру (ЖКТ, мочеполовых ор-

Г

табл. 100 мг, фл. темн. стекл. 50, пач. картон. 1
Галидор®

ганов, органов дыхания). Препарат вызывает некоторое повышение ЧСС. Известно также его слабое транквилизирующее действие.

Бенциклан может вызывать дозозависимое подавление Na^+/K^+-зависимой АТФазы и агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также повышение эластичности эритроцитов. Эти эффекты наблюдаются в основном в периферических сосудах, коронарных артериях и мозговых сосудах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Бенциклан хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 2–8 ч (обычно через 3 ч) после приема внутрь. Из-за метаболизма первого прохождения через печень биодоступность препарата после приема внутрь составляет 25–35%. Примерно 30–40% количества бенциклана в циркулирующей крови связано с белками плазмы, 30% — с эритроцитами, 10% — с тромбоцитами; свободная фракция составляет 20%. Метаболизм осуществляется в печени, в основном двумя путями: деалкилирование дает деметилированное производное, а разрыв эфирной связи дает бензойную кислоту, которая в дальнейшем превращается в гиппуровую. Основная часть введенной дозы выделяется с мочой, в основном в виде метаболитов, в неизмененном виде — 2–3 %.

Значительное количество метаболитов (90%) выделяется в неконъюгированном виде, а небольшая часть выделяется в конъюгированном виде (примерно 50% — в виде конъюгата с глюкуроновой кислотой).

$T_{1/2}$ составляет 6–10 ч; этот параметр не изменяется у пожилых пациентов, а также при нарушении функции почек и печени. Общий клиренс составляет 40 л/ч, почечный клиренс — меньше 1 л/ч.

ПОКАЗАНИЯ

• Сосудистые заболевания

- заболевания периферических сосудов: болезнь Рейно, другие заболевания с акроцианозом и спазмом сосудов, а также хронические облитерирующие заболевания артерий;
- заболевания мозговых сосудов: в комплексной терапии острой и хронической церебральной ишемии.

• Устранение спазма внутренних органов

- желудочно-кишечные заболевания: гастроэнтериты различной этиологии (особенно инфекционные), инфекционные и воспалительные колиты, функциональные заболевания толстого кишечника, тенезмы, послеоперационный метеоризм, холецистит, желчно-каменная болезнь, состояние после холецистэктомии, нарушения моторики при дискинезии сфинктера Одди, язва желудка или двенадцатиперстной кишки — в сочетании с другими лекарственными препаратами;
- урологические синдромы: спазмы и тенезмы мочевого пузыря, сопутствующая терапия мочекаменной болезни (в сочетании с анальгетиками при почечной колике).

Дополнительно для раствора для инъекций: подготовка к инструмента-

льным методам исследования в урологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному или любому другому компоненту препарата;
- тяжелая дыхательная, почечная или печеночная недостаточность;
- декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, AV блокада.
- пароксизмальная суправентрикулярная или желудочковая тахикардия;
- эпилепсия или другие формы спазмофилии;
- недавно перенесенный геморрагический инсульт;
- ЧМТ (в течение последних 12 мес);
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- кормление грудью (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные доклинических исследований не выявили никаких эмбриотоксических или тератогенных эффектов. Однако достаточных достоверных исследований о применении препарата во время беременности и кормления грудью у человека проведено не было. Поэтому введение препарата пациенткам в I триместре беременности не рекомендуется. В период лактации следует воздержаться от назначения препарата либо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания во время лечения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Таблетки*

Внутрь.

Сосудистые заболевания. По 1 табл. 3 раза в день на протяжении 2–3 мес. Максимальная суточная доза — 400 мг. Интервал между курсами лечения должен составлять 2–3 мес.

Устранение спазма внутренних органов. 1–2 табл. однократно, не более 4 табл. в сутки. Для поддерживающей терапии — по 1 табл. 3 раза в день в течение 3–4 нед, затем — по 1 табл. 2 раза в день. Продолжительность лечения определяется индивидуально по исчезновению симптомов заболевания и, как правило, не должна превышать 1–2 мес.

Раствор для в/в и *в/м введения*

В/в инъекционно (после разведения), *инфузионно*.

Сосудистые заболевания. Инфузионно. При сосудистых заболеваниях препарат может применяться в суточной дозе 200 мг, разделенной на 2 инфузии. 100 мг (4 мл) препарата разводят в 100–200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Препарат вводится в/в капельно в течение 1 ч 2 раза в сутки.

Устранение спазма внутренних органов. Инъекционно. В острых случаях вводят в вену медленно 4–8 мл (2–4 ампулы) препарата, разведенного солевым раствором до 10–20 мл или в/м (глубоко) 2 мл.

Курс лечения — 2–3 нед, при необходимости с последующим переводом пациента на прием препарата Галидор® в таблетках.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту, боль в животе, чувство сытости, тошнота, рвота, снижение аппетита и диарея (таблетки).

Со стороны ЦНС: беспокойство, головная боль, головокружение, нарушение походки, тремор, нарушение сна, снижение памяти; редко — преходящее спутанное состояние сознания, галлюцинации, астения (таблетки); очень редко — симптомы очагового поражения ЦНС, эпилептиформные припадки (таблетки).

Со стороны ССС: иногда может возникать предсердная или желудочко-

вая тахиаритмия (особенно при совместном введении с другими проаритмогенными препаратами).

Лабораторные показатели: преходящее повышение активности АСТ и АЛТ, лейкопения.

Другие: общее недомогание, увеличение массы тела, аллергические реакции; редко — тромбофлебит при в/в введении (раствор для инъекций).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Следует соблюдать осторожность при комбинации со следующими средствами:

- анестетиками и седативными — их эффекты могут усиливаться;
- ЛС для общей анестезии — усиление их действия;
- симпатомиметиками — из-за риска предсердных и желудочковых тахиаритмий;
- средствами, снижающими уровень калия крови, и хинидином — из-за возможной суммации проаритмогенных эффектов;
- препаратами наперстянки — повышается риск аритмии при передозировке наперстянки;
- бета-адреноблокаторами — из-за противоположности хронотропного эффекта (отрицательный у бета-адреноблокаторов и положительный у бенциклана) может возникнуть необходимость подбора дозировки бета-адреноблокатора;
- ББК и другими антигипертензивными препаратами — из-за возможности усиления их эффекта;
- ЛС, вызывающими побочные эффекты в виде спазмофилии, — из-за возможности суммации этих эффектов;
- ацетилсалициловой кислотой — из-за усиления торможения агрегации тромбоцитов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* учащение сердечных сокращений, снижение АД, коллапс, недержание мочи, сонливость, беспокойство, а в тяжелых случаях — эпилептиформные судорожные припадки. Значительная передозировка может вызвать тонико-клонические судороги.

Лечение: специфический антидот неизвестен. При передозировке таблеток — промывание желудка. Проведение симптоматической терапии. Для лечения судорожных припадков рекомендуется применять бензодиазепины. Данных о возможном выведении бенциклана посредством диализа нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Таблетки.* При длительной терапии бенциклан рекомендуется регулярный контроль реологических свойств крови (примерно 1 раз в 2 мес).

При одновременном применении с препаратами, вызывающими гипокалемию, сердечными гликозидами, препаратами, оказывающими угнетающее влияние на миокард, суточная доза Галидора® не должна превышать 150–200 мг.

Раствор для инъекций. Места инъекций следует периодически менять, т.к. препарат может вызвать повреждение эндотелия сосудов и тромбофлебит.

Следует воздерживаться от парентерального введения препарата больным с тяжелой сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточностью, предрасположенным к коллапсу, а также с гипертрофией предстательной железы и задержкой мочи (степень задержки повышается при расслаблении мышц мочевого пузыря).

При длительной терапии бенциклан рекомендуется регулярное проведение лабораторных исследований (не реже одного раза в 2 мес).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В начале курса лечения вождение транспортных средств и выполнение работ с повышенным риском несчастных случаев требует особой осторожности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 100 мг.* По 50 табл. во флаконе из темного стекла с ПЭ крышкой с контролем первого вскрытия с гармошкой-амортизатором. 1 фл. упакован в картонную пачку.

Ампулы, 2 мл, с насечкой и с двумя кодовыми кольцами (синее нижнее кольцо и желтое верхнее кольцо), по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке. 2 контурные упаковки упакованы в картонную пачку или 10 контурных упаковок — в картонную коробку, заключенную этикеткой вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Гидрохлоротиазид + Ирбесартан* (Hydrochlorothiazidum+ Irbesartanum)*

Синонимы

Коапровель®: табл., табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 329

Гидрохлоротиазид + Кандесартан* (Hydrochlorothiazidum+Candesartanum)*

Синонимы

Атаканд® Плюс: табл. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 124

Гидрохлоротиазид + Лизиноприл* (Hydrochlorothiazidum+ Lisinoprilum)*

Синонимы

Ирузид®: табл. *(BELUPO d.d.)* 290

Гидрохлоротиазид + Рамиприл* (Hydrochlorothiazidum+ Ramiprilum)*

Синонимы

Хартил®-Д: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 693

Гидрохлоротиазид + Хинаприл* (Hydrochlorothiazidum+Chinaprilum)*

Синонимы

Аккузид®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)*. 51

Гинкго двулопастного листьев экстракт (Extractum foliorum Ginkgo bilobae)

Синонимы

Билобил®: капс. *(KRKA)* 149

Дериват®

ДЕРИНАТ® (DERINAT)

Натрия дезоксирибонуклеат **480**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

♣**Раствор для местного и наружного применения . . . 1000 мл**

активное вещество:

дезоксирибонуклеат натрия. . . . . 2,5 г

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 1 г; вода для инъекций — до 1000 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат активирует клеточный и гуморальный иммунитет. Оптимизирует специфические реакции против грибковой, вирусной и бактериальной инфекции. Препарат стимулирует репаративные и регенераторные процессы, нормализует состояние тканей и органов при дистрофиях сосудистого происхождения. Деринат® способствует заживлению трофических язв различной этиологии. Деринат® способствует быстрому заживлению глубоких ожогов, значительно ускоряя динамику эпителизации. При восстановлении язвенных образований на слизистой под действием препарата Деринат® происходит безрубцовое восстановление. Препарат не обладает тератогенным и канцерогенным действиями.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Деринат® при местном применении быстро всасывается и распределяется в органах и тканях с участием эндолимфатического пути транспорта. В фазу интенсивного поступления препарата в кровь происходит перераспределение между плазмой и форменными элементами крови, параллельно с метаболизмом и выведением. Деринат® метаболизируется в организме. Экскретируется из организма (в виде метаболитов) частично с калом и в большей степени — с мочой, по биэкспоненциальной зависимости.

р-р д/местн. и наружн. прим. 0,25%, фл.-кап. темн. стекл. 10 мл, кор. 1

Деринат®

ПОКАЗАНИЯ

- грипп, ОРВИ и другие вирусные инфекции верхних дыхательных путей и их осложнения;
- ОРЗ;
- острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей и бронхов (ринит, фарингит, ларингит, трахеобронхит, синусит, гайморит, фронтит, тонзиллит, отит, аденоидит);
- в составе комплексной терапии бактериальных и вирусных инфекций;
- вторичные иммунодефицитные состояния различной этиологии;
- офтальмология: воспалительные и дистрофические процессы;
- воспалительные заболевания слизистых оболочек полости рта (стоматит, гингивит);
- хронические воспалительные заболевания; грибковые, бактериальные и другие инфекции слизистых в гинекологии;
- трофические язвы, длительно незаживающие раны (в т.ч. при сахарном диабете);
- ожоги; обморожения;
- гангрена;
- постлучевые некрозы кожи и слизистых;
- облитерирующие заболевания нижних конечностей;
- геморрой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно, местно.*

Препарат назначают детям с первого дня жизни и взрослым.

Для профилактики ОРВИ — в каждый носовой ход по 2 капли 2–4 раза в сутки в течение 1 мес. При появлении симптомов простудных заболеваний — каждые 1–1,5 ч в течение су-

ток, далее — по 2–3 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день в течение 7–10 дней (до выздоровления). При воспалительных заболеваниях полости носа и придаточных пазух — по 3–5 капель в каждый носовой ход 3–6 раз в сутки или вводят ватные тампоны с препаратом в каждый носовой ход 1–2 раза в сутки на 5–10 мин, продолжительность курса — 1–2 нед.

При хронических воспалительных заболеваниях; грибковых, бактериальных и других инфекциях и нарушениях целостности слизистой оболочки в гинекологической практике — внутривагинальное введение с последующим орошением шейки матки или внутривагинальное введение тампонов с препаратом, по 5 мл на процедуру 1–2 раза в сутки в течение 10–14 дней.

Воспалительные заболевания глаз вирусной и бактериальной природы (конъюнктивиты, кератиты, аденовирусные кератоконъюнктивиты, увеиты, макулит, блефарит) — по 2 капли 4–6 раз в сутки, курс — от 10 дней до 1–3 мес.

Травмы органа зрения, для ускорения процесса заживления при хирургических вмешательствах — по 2 капли 5 раз в сутки, курс — 1–3 мес.

Раздражение глаз (в т.ч. «компьютерный зрительный синдром»), прогрессирующая близорукость и спазм аккомодации — по 2 капли 3 раза в сутки в течение месяца.

При заболеваниях слизистой полости рта (стоматит, гингивит, афтозные язвы) производят полоскание препаратом 4–6 раз в сутки (1 флакон — 1–2 полоскания). Продолжительность курса лечения — 5–10 дней.

В проктологии применяют в виде микроклизм в прямую кишку по 15–40 мл, курс — 7–14 дней.

При постлучевых некрозах кожи и слизистых оболочек, при длительно незаживающих ранах, ожогах, обморожениях, трофических язвах различной этиологии, гангрене — накладывают на пораженные места аппликационные повязки (марля в два слоя) с нанесением на нее препарата 3–4 раза в течение дня, с одновременным закапыванием в нос по 1–2 капли 6 раз в день (курс лечения — 1–3 мес).

р-р наружн. 0,25 %, фл. темн. стекл. 10 мл, кор. 1
Деринат®

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При наружном и местном применении препарата побочных эффектов выявлено не было.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка не выявлена.

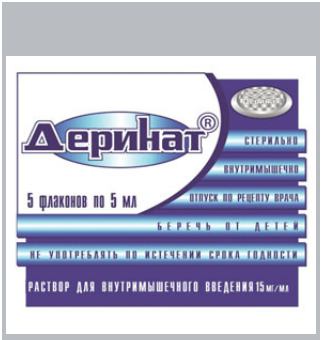
ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для наружного и местного применения, 0,25%:* в стеклянных флаконах по 10 или 20 мл; во флаконах капельницах или флаконах с насадками-распылителями по 10 мл; в упаковке 1 фл.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Деринат®

ДЕРИНАТ® (DERINAT)

Натрия дезоксирибонуклеат **480**



р-р для в/м введ. 15 мг/мл, фл. 5 мл, пач. картон. 5
Деринат®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения . . . . . 100 мл
активное вещество:
дезоксирибонуклеат натрия. . . . . 1,5 г
вспомогательные вещества: натрия хлорид — 0,9 г; вода для инъекций — до 100 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат оказывает модулирующее влияние на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы и неспецифическую резистентность организма, что приводит к оптимизации воспалительной реакции и специфического иммунного ответа на бактериальные, вирусные и грибковые антигены. Иммуномодулирующий эффект Дерината® обусловлен его способностью стимулировать В-лимфоциты, активизировать Т-хелперы и клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Препарат ускоряет энергетический метаболизм внутри клетки, синтез РНК и ДНК. Активация клеточного иммунитета Дринатом® повышает способность естественных киллеров воздействовать на клетки, пораженные вирусами, хламидиями, золотистым стафилококком, кишечной палочкой, хеликобактером и др. Деринат® стимулирует репаративные и регенераторные процессы. Препарат обладает противовоспалительным, противоопухолевым, противоаллергическим и детоксицирующим действием, а также антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. Деринат® нормализует состояние организма при дистрофиях сосудистого происхождения, оказывает слабо выраженное антикоагулянтное действие.

Деринат® способствует удалению из организма свободных радикалов, снижает чувствительность клеток к повреждающему действию химиотерапевтических препаратов.

В организме препарат накапливается, преимущественно, в органах иммунной системы и кроветворения — костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, а также в эпителии кишечника.

Повышает резистентность организма к инфекциям. Стимулирует гемопоэз (нормализуя число лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, фагоцитов, тромбоцитов).

Обладая выраженной лимфотропностью, Деринат® стимулирует дренажно-детоксикационную функцию лимфатической системы. Деринат® существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему действию химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии.

Обладает кардиопротективным, противоишемическим и цитопротекторным действием. При включении Дерината® в комплексную терапию больных ИБС улучшается сократительная функция миокарда, предотвращается гибель кардиомиоцитов, повышается толерантность к физической нагрузке.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отмечается репаративное действие препарата, восстановление слизистой оболочки и выраженный иммуномодулирующий эффект, направленный на устранение инфекционного фактора *Helicobacter pylori*.

Препарат не обладает эмбриотоксическим, тератогенным и канцерогенным действиями.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и распределение*

Препарат быстро всасывается и распределяется в органах и тканях с участием эндолимфатического пути транспорта. Обладает высокой тропностью к органам кроветворной системы, принимает активное участие в клеточном метаболизме, встраиваясь в клеточные структуры. В фазу интенсивного поступления препарата в кровь происходит перераспределение между плазмой и форменными элементами крови, параллельно с метаболизмом и выведением. После одноразовой инъекции для всех фармакокинетических кривых, описывающих изменение концентрации препарата в изученных органах и тканях, характерны быстрая фаза повышения и быстрая фаза снижения концентрации в интервале времени 5–24 ч. $T_{1/2}$ при в/м введении составляет 72,3 ч. Деринат® быстро распределяется по организму, в процессе ежедневного курсового применения кумулируется в органах и тканях: максимально — в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, тимусе; в меньшей степени — в печени, головном мозге, желудке, тонком и толстом кишечнике. C_{max} в костном мозге определяется через 5 ч после введения препарата. Препарат преодолевает ГЭБ. C_{max} препарата в головном мозге достигается через 30 мин.

Метаболизм и выведение

Деринат® метаболизируется в организме. Экскретируется из организма (в виде метаболитов) частично с калом и в большей степени — с мочой, по биэкспоненциальной зависимости.

ПОКАЗАНИЯ

- в составе комплексной терапии хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний различной этиологии, не поддающихся стандартной терапии;
- тяжелое течение гриппа, ОРВИ и их осложнения (пневмония, бронхит, бронхиальная астма);
- хронические обструктивные заболевания легких;
- в составе комплексной терапии бактериальных и вирусных инфекций;
- аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, поллинозы);
- для активации регенераторных процессов;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастродуоденит;
- урогенитальные инфекции (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, в т.ч. сочетанные вирусассоциированные инфекции);
- эндометрит, сальпингоофорит, эндометриоз, миомы;
- простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- предоперационный и послеоперационные периоды (в хирургической практике);
- ишемическая болезнь сердца;
- трофические язвы, длительно незаживающие раны;
- облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, хроническая ишемическая болезнь нижних конечностей II и III стадии;
- ожоговая болезнь;
- ревматоидный артрит, в т.ч. осложненный ОРЗ или ОРВИ;
- стоматит, индуцированный цитостатической терапией;
- одонтогенный сепсис, гнойно-септические осложнения;

- миелодепрессия и резистентность к цитостатикам у онкологических больных, развившаяся на фоне цитостатической и/или лучевой терапии (стабилизация гемопоэза, снижение кардио- и миелотоксичности химиопрепаратов);
- нарушения гемопоэза;
- лечение радиационных поражений;
- туберкулез легких, воспалительные заболевания дыхательных путей;
- вторичные иммунодефицитные состояния различной этиологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Необходима консультация врача. При необходимости назначения препарата в период беременности следует оценить ожидаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода. В период лактации применять строго по назначению врача.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/м.*

Взрослые. Вводят в течение 1–2 мин по 5 мл раствора 15 мг/мл (75 мг), с интервалом 24–72 ч.

При острых воспалительных заболеваниях — 3–5 инъекций с интервалом 24–72 ч.

При хронических воспалительных заболеваниях — 5 инъекций с интервалом 24 ч, далее — 5 инъекций с интервалом 72 ч.

В гинекологии (эндометрит, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, сальпингоофорит, миомы, эндометриоз) — 10 инъекций с интервалом 24–48 ч.

В урологии и андрологии (простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы) — 10 инъекций с интервалом 24–48 ч.

При ИБС — 10 инъекций с интервалом 48–72 ч.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — 5 инъекций с интервалом 48 ч.

При онкологических заболеваниях — 3–10 инъекций с интервалом 24–72 ч.

При туберкулезе легких — 10–15 инъекций с интервалом 24–48 ч.

Детям препарат назначают в/м по такой же схеме, как и взрослым. Детям в возрасте до 2 лет препарат назначают в разовой дозе 7,5 мг (0,5 мл). У детей в возрасте от 2 до 10 лет разовая доза определяется из расчета 0,5 мл препарата на год жизни. С 10-летнего возраста разовая доза — 5 мл раствора 15 мг/мл, курсовая доза — до 5 инъекций препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. У больных сахарным диабетом отмечается гипогликемизирующее действие, которое следует учитывать, контролируя уровень сахара в крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение препарата Деринат® в комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, при значительном уменьшении доз антибиотиков и противовирусных средств с увеличением периодов ремиссии.

Деринат® повышает эффективность противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда, цитостатиков.

Препарат потенцирует терапевтический эффект базисной терапии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Деринат® снижает ятрогенность базисных препаратов при лечении ревматоидного артрита с достижением 50 и 70% улучшения по ряду комплексных показателей активности болезни.

При хирургическом сепсисе введение препарата Деринат® в состав комплексной терапии вызывает снижение уровня интоксикации, активацию иммунитета, нормализацию кроветворения, улучшает работу органов, ответственных за процессы детоксикации внутренней среды организма (в т.ч. лимфоузлы, селезенка).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Негативных явлений от передозировки не выявлено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат может вводиться п/к.

В/в введение препарата не допускается.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для в/м введения, 15 мг/мл:* во флаконах из импортного стекла с инъекционными инфузионными пробками по 2 или 5 мл; в поддонах-блистерах по 5 (5 мл) или 10 (2 мл) флаконов; в пачке картонной 1 поддон-блистер.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДИЛАПРЕЛ® (DILAPREL)

Рамиприл*. 605

ЗАО «ВЕРТЕКС» (Россия)

капс. 2,5; 5; 10 мг,
уп. контурн. яч. 14,
пач. картон. 1,2
Дилапрел®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.

активное вещество:

рамиприл . . . . 2,5 мг
5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: лактоза — 143 мг (для дозировки 2,5 мг), 140,5 мг (для дозировки 5 мг) и 135,5 мг (для дозировки 10 мг); кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 3 мг; кальция стеарат — 1,5 мг

оболочка капсул: желатин; титана диоксид; краситель железа оксид желтый (для дозировок 2,5 и 5 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы 2,5 мг:* твердые желатиновые капсулы №3 с корпусом белого и крышечкой желтого цвета.

Капсулы 5 мг: твердые желатиновые капсулы №3 с корпусом и крышечкой желтого цвета.

Капсулы 10 мг: твердые желатиновые капсулы №3 с корпусом и крышечкой белого цвета.

Содержимое капсул: порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Рамиприл ингибирует АПФ, блокирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, в результате чего (независимо от активности ренина плазмы крови) развивается гипотензивный эффект (в положении больного лежа и стоя) без компенсаторного увеличения ЧСС. Снижает продукцию альдостерона.

Уменьшает ОПСС или постнагрузку, давление в легочных капиллярах (преднагрузка), сопротивление в легочных сосудах; повышает минутный объем крови и толерантность к нагрузке. При длительном применении способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией. Уменьшает частоту аритмий при реперфузии миокарда; улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда; предотвращает изменения эндотелия сосудов, вызываемые высокохолестериновой диетой.

Усиливает коронарный и почечный кровоток.

Начало гипотензивного действия — через 1,5 ч после приема внутрь, мак-

Д

симальный эффект — через 5–9 ч, продолжительность действия — 24 ч. Отсутствует синдром отмены.

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

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ (50–60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания.

В печени метаболизируется с образованием активного метаболита — рамиприлата (в 6 раз активнее ингибирует АПФ, чем рамиприл) — и неактивных метаболитов — дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты, а также глюкуронидов (рамиприла и рамиприлата). Все образующиеся метаболиты, за исключением рамиприлата, фармакологической активности не имеют. Связывание с белками плазмы крови для рамиприла — 73%, рамиприлата — 56%.

После приема рамиприла внутрь C_{max} рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2–4 ч соответственно. Биодоступность для рамиприла после приема внутрь 2,5–5 мг — 15–28%; для рамиприлата — 45%. После ежедневного приема 5 мг/сут стабильная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается к 4-му дню. $T_{1/2}$ для рамиприла — 5,1 ч; в фазе распределения и элиминации снижение концентрации рамиприлата в сыворотке крови происходит с $T_{1/2}$ — 3 ч, затем следует переходная фаза с $T_{1/2}$ — 15 ч и длительная конечная фаза с очень низкими концентрациями рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ — 4–5 дней. $T_{1/2}$ увеличивается при хронической почечной недостаточности. V_d рамиприла — 90 л, рамиприлата — 500 л.

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

Выводится почками — 60%, через кишечник — 40% (преимущественно в виде метаболитов). При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению клиренса креатинина; при нарушении функции печени замедляется превращение в рамиприлат; при сердечной недостаточности концентрация рамиприлата повышается в 1,5–1,8 раза.

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

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности в комбинации с диуретиками);
- сердечная недостаточность, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-х по 9-е сут) после острого инфаркта миокарда;

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ или к любому из компонентов препарата;
- ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе, риск быстрого развития ангионевротического отека;
- гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);
- артериальная гипотензия (сАД <90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- первичный гиперальдостеронизм;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <20 мл/мин при площади поверхности тела 1,73 м^2);
- гемодиализ;
- беременность;
- период лактации;
- нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВС, иммунодепрессантами и/или другими цитотоксическими средствами (см. «Взаимодействие»);
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);
- гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дополнительные противопоказания при применении препарата Дилапрел® в острой стадии инфаркта миокарда:

- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по классификации NYHA);
- нестабильная стенокардия;
- опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
- легочное сердце.

С осторожностью:

- состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий);
- состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек (выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие ЛС с гипотензивным действием; гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии при наличии обеих почек; предшествующий прием диуретиков; нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения);
- нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ос-

лабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше «состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС»);
- нарушения функции почек (Cl креатинина >20 мл/мин при площади поверхности тела 1,73 м^2) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении;
- состояние после трансплантации почек;
- системные заболевания соединительной ткани, в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия миелотоксичными препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза);
- сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии);
- пожилой возраст (риск усиления гипотензивного действия);
- гиперкалиемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Дилапрел® не следует применять при беременности. Поэтому перед началом лечения следует убедиться в отсутствии беременности.

Если пациентка забеременела в период лечения, необходимо как можно раньше заменить лекарственную терапию Дилапрелом® на другую терапию. В противном случае существует риск повреждения плода, особенно в I триместре беременности.

Если лечение Дилапрелом® необходимо в период лактации, то грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, проглатывая целиком и запивая достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от приема пищи (т.е. капсулы могут приниматься как до, так и во время или после еды). Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата больным.

Артериальная гипертензия

Начальная доза — 2,5 мг, однократно, утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3 нед и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг/сут препарата Дилапрел®. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2–3 нед она может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы — 10 мг/сут.

В качестве альтернативы увеличения дозы до 10 мг/сут при недостаточном гипотензивном эффекте суточной дозы 5 мг возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности диуретиков или БКК.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза — 1,25 мг/сут (возможно применение препарата рамиприл в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской). В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию дозу можно увеличивать. Рекомендуется удваивать ее с интервалами в 1–2 нед. Дозы от 2,5 мг и более принимают однократно или делят на 2 приема. Максимальная суточная доза — 10 мг.

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

Начальная доза — 5 мг, разделенная на 2 приема, по 2,5 мг утром и вечером.

Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение двух дней давать по 1,25 мг 2 раза в сутки (в этом случае можно использовать препарат рамиприл в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской).

Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее уве-

личении удваивалась с интервалом 1–3 дня. Позднее общая суточная доза, которая вначале делилась на 2 дозы, может применяться однократно. Максимальная рекомендуемая доза — 10 мг.

В настоящее время опыт лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным.

Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения препаратом Дилапрел®, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы — 1,25 мг 1 раз в сутки (в этом случае можно использовать препарат рамиприл в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской) и особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

При диабетической или недиабетической нефропатии

Начальная доза — 1,25 мг (возможно применение препарата рамиприл в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской) 1 раз в сутки. Доза может увеличиваться до 5 мг 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза — 5 мг.

Применение препарата Дилапрел® у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

При Cl креатинина от 50 до 20 мл/мин на 1,73 м^2 поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (в этом случае можно использовать препарат рамиприл в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской). Максимально допустимая суточная доза — 5 мг.

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

Начальная доза снижается до 1,25 мг/сут (в этом случае можно использовать препарат рамиприл в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской).

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Необходимо при возможности отменить диуретики за 2–3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Дилапрел® или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких больных следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла (в этом случае можно использовать препарат рамиприл в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской), принимаемой 1 раз в день, утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) петлевых диуретиков больные должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза уменьшается до 1,25 мг/сут (в этом случае можно применять препарат рамиприл в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской).

Пациенты с нарушениями функции печени

Реакция АД на прием препарата Дилапрел® может как усиливаться (за счет замедления выведения рамиприлата), так и уменьшаться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприлат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза — 2,5 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Перечисленные ниже нежелательные эффекты даются в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто — ≥10%; часто — ≥1–<10%; нечасто — ≥0,1–<1%; редко — ≥0,01–<0,1%; очень редко — <0,01%, включая отдельные сообщения; частота неизвестна — по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Со стороны ССС: часто — чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, синкопальные состояния, боли в груди; нечасто — ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмии (появление или усиление), сердцебиение, периферические отеки, приливы крови к коже лица; редко — развитие или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит; частота неизвестна — синдром Рейно.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение количества выделенной мочи, усиление существующей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо; частота неизвестна — гинекомастия.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, ощущение легкости в голове, чувство усталости; нечасто — головокружение, подавленное настроение, тревожность, повышенная возбудимость, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость; редко — тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания, астения; частота неизвестна — ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций, парестезии (ощущение жжения), паросмия (нарушение восприятия запахов), нарушение внимания, депрессия.

Со стороны органов чувств: нечасто — зрительные нарушения, включая расплывчатость зрения, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности); редко — конъюнктивит, нарушение слуха, шум в ушах.

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

Со стороны пищеварительной системы: часто — воспалительные реакции в желудке и кишечнике, нарушение пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто — панкреатит, в т.ч. и с летальным исходом, повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интестинальный ангионевротический отек, боли в животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение активности печеночных ферментов и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови, анорексия, снижение аппетита; редко — глоссит, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; частота неизвестна — афтозный стоматит, острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко).

Со стороны дыхательной системы: часто — сухой кашель (усиливающийся по ночам в положении лежа), синусит, бронхит, одышка; нечасто — бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, в частности макулезно-папулезная; нечасто — ангионевротический отек, в т.ч. и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенная потливость); ред-

ко — эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис; очень редко — реакции фотосенсибилизации; частота неизвестна — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция; анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение концентрации антинуклеарных антител.

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

Прочие: нечасто — гипертермия.

Лабораторные показатели: часто — повышение содержания калия в крови; частота неизвестна — снижение содержания натрия в крови. Сообщалось о случаях развития гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, которые принимали инсулин и пероральные гипогликемические ЛС.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например полиакрилнитрильные мембраны) при проведении гемодиализа или гемофильтрации; использование декстрана сульфата при аферезе ЛПНП. Риск развития тяжелых анафилактических реакций.

Нерекомендуемые комбинации

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например амилорид, триамтерен, спиронолактон). Возможно более выраженное повышение содержания калия в сыворотке крови (при одновременном применении требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С гипотензивными средствами (особенно диуретики) и другими препаратами, снижающими АД (нитраты, трициклические антидепрессанты), — потенцирование гипотензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

Со снотворными, наркотическими анальгетиками и обезболивающими средствами — усиление гипотензивного действия.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрин) — уменьшение гипотензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

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

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

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

Комбинации, которые следует принимать во внимание

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

С гепарином — возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.
С натрия хлоридом — ослабление гипотензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.
С этанолом — усиление симптомов вазодилатации. Рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.
С эстрогенами — ослабление гипотензивного действия рамиприла (задержка жидкости).
Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых — ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия, водно-электролитные нарушения, острая почечная недостаточность, ступор.
Лечение: промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (желательно в течение 30 мин после приема). При выраженном снижении АД — восполнение ОЦК, восстановление показателей водно-электролитного баланса крови, в/в введение катехоламинов, ангиотензина II; при брадикардии — установка искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо контролировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение Дилапрелом® обычно является длительным, его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом. Оно также требует регулярного врачебного контроля, в частности у пациентов с нарушенной функцией печени и почек.
Перед началом лечения препаратом Дилаприл® необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2–3 дня до начала приема препарата Дилаприл® (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью в связи с возможностью развития у них декомпенсации из-за увеличения ОЦК).
После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно петлевых) необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.
Если препарат Дилаприл® применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, т.к. у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД (см. «Противопоказания», «С осторожностью»).
При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, особенно в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом Дилаприл® следует начинать только в условиях стационара.
У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко — развитием острой почечной недостаточности.
Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, т.к. они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ, в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек (см. также «Способ применения и дозы»).
У пациентов, для которых снижение АД может представлять определен-

ный риск (например пациенты с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий), лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением.

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

Во время лечения препаратом Дилапрел® не рекомендуется употреблять алкоголь.

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

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

Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания), может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: п/к введение 0,3–0,5 мг или в/в капельное введение 0,1 мг эпинефрина (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением ГКС (в/в, в/м или внутрь); также рекомендуется в/в введение антигистаминных средств (блокаторы гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента C_1-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину ингибиторов фермента C_1-эстеразы. Больной должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч.

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

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

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например полиакрилнитрильные мембраны) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Дилапрел® и такого рода мембран, например для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном слу-

чае предпочтительно использование других мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Дилаприл® может быть или усиленной, или ослабленной. Кроме этого, у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность (см. также «Способ применения и дозы»).

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

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

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Дилаприл® (до 1 раза в месяц в первые 3–6 мес лечения)

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

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

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

При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например лихорадка, увеличение лимфатических узлов, тонзиллит), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайшие петехии, красно-коричневые высыпания на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

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

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В период лечения препаратом Дилаприл® необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, включая управление транспортными средствами, т.к. на фоне его приема возможно появление головокружения, снижения быстроты психомоторных реакций, внимания, особенно после приема первой дозы.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы 2,5 мг и 5 мг*

По 7, 10 или 14 капс. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 капс. или 1, 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капс. или 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 капс. в пачке из картона.

Капсулы 10 мг

По 7, 10 или 14 капс. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 капс. или 1, 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капс. или 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 капс. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДИУВЕР (DIUVER)

Торасемид*..... 649

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.

активное вещество:

торасемид..... 5 мг
10 мг

табл. 5, 10 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 6

Диувер

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 58,44/116,88 мг; крахмал кукурузный — 14,56/29,12 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 0,8/1,6 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,6/1,2 мг; магния стеарат — 0,6/1,2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Дозировка 5 мг:* белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с фаской, риской на одной стороне и гравировкой «915» на другой стороне.

Дозировка 10 мг: белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с фаской, риской на одной стороне и гравировкой «916» на другой стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Торасемид является петлевым диуретиком. Максимальный диуретический эффект развивается спустя 2–3 ч после приема препарата внутрь. Основной механизм действия препарата обусловлен обратимым связыванием торасемида с контранспортером ионов натрия/хлора/калия, расположенным в апикальной мембране толстого

сегмента восходящей части петли Генле, в результате чего снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия и уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды. Блокирует альдостероновые рецепторы миокарда, уменьшает фиброз и улучшает диастолическую функцию миокарда.

Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом он проявляет большую активность, и его действие более продолжительно.

Применение торасемида является наиболее обоснованным выбором для проведения длительной терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь торасемид быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. C_{max} торасемида в плазме крови отмечается через 1–2 ч после приема внутрь после еды. Биодоступность составляет 80–90% с незначительными индивидуальными вариациями.

Диуретический эффект сохраняется до 18 ч, что облегчает переносимость терапии из-за отсутствия очень частого мочеиспускания в первые часы после приема препарата внутрь, ограничивающего активность пациентов.

Связь с белками плазмы крови более 99%. Видимый V_d составляет 16 л.

Метаболизируется в печени с помощью изоферментов системы цитохрома Р450. В результате последовательных реакций окисления, гидроксилирования или кольцевого гидроксилирования образуются три метаболита (М1, М3 и М5), которые связываются с белками плазмы крови на 86, 95 и 97% соответственно.

$T_{1/2}$ торасемида и его метаболитов составляет 3–4 ч и не изменяется при хронической почечной недостаточности. Общий клиренс торасемида составляет 40 мл/мин, почечный клиренс — 10 мл/мин. В среднем около 83% от принятой дозы выводится почками: в неизмененном виде (24%) и в виде преимущественно неактивных метаболитов (М1 — 12%, М3 — 3%, М5 — 41%).

При почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется, $T_{1/2}$ метаболитов М3 и М5 увеличивается. Торасемид и его метаболиты незначительно выводятся с помощью гемодиализа и гемофильтрации.

При печеночной недостаточности концентрация торасемида в плазме крови повышается вследствие снижения метаболизма препарата в печени. У пациентов с сердечной или печеночной недостаточностью $T_{1/2}$ торасемида и метаболита М5 незначительно увеличен, кумуляция препарата маловероятна.

ПОКАЗАНИЯ

- отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек;
- артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к торасемиду или любому из компонентов препарата;
- аллергия на сульфонамиды (сульфаниламидные противомикробные средства или препараты сульфонилмочевины);
- почечная недостаточность с анурией;
- печеночная кома и прекома;
- выраженная гипокалиемия;
- выраженная гипонатриемия;
- гиповолемия (с артериальной гипотензией или без нее) или дегидратация;
- резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии (включая одностороннее поражение мочевыводящих путей);
- гликозидная интоксикация;
- острый гломерулонефрит;
- декомпенсированный аортальный и митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

- повышение центрального венозного давления (свыше 10 мм рт.ст.);
- гиперурикемия;
- возраст до 18 лет;
- период лактации;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсобция.

С осторожностью: артериальная гипотензия, стенозирующий атеросклероз церебральных артерий, гипопротеинемия, предрасположенность к гиперурикемии, нарушения оттока мочи (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сужение мочеиспускательного канала или гидронефроз), желудочковая аритмия в анамнезе, острый инфаркт миокарда (увеличение риска развития кардиогенного шока), диарея, панкреатит, сахарный диабет (снижение толерантности к глюкозе), гепаторенальный синдром, подагра, анемия, беременность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Торасемид не обладает тератогенным эффектом и фетотоксичностью, проникает через плацентарный барьер, вызывая нарушения водно-электролитного обмена и тромбоцитопению у плода.

Препарат Диувер во время беременности можно применять только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода, только под контролем врача и только в минимальных дозах.

Неизвестно, проникает ли торасемид в грудное молоко. При необходимости применения препарата Диувер в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, один раз в день, после завтрака, запивая небольшим количеством воды.

Отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек

Обычная терапевтическая доза составляет 5 мг внутрь один раз в день. При необходимости дозу следует постепенно увеличить до 20–40 мг один раз в день, в отдельных случаях — до 200 мг в день. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 2,5 мг (1/2 табл. по 5 мг) один раз в день. При необходимости доза может быть увеличена до 5 мг один раз в день.

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса:* гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, метаболический алкалоз. Симптомами, указывающими на развитие нарушений электролитного состояния и КЩС, могут быть головная боль, спутанность сознания, судороги, тетания, мышечная слабость, нарушения ритма сердца и диспепсия; гиповолемия и дегидратация (чаще у пациентов пожилого возраста), которые могут привести к гемоконцентрации с тенденцией к развитию тромбоза.

Со стороны ССС: чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмии, снижение ОЦК.

Со стороны обмена веществ: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия; преходящее повышение концентрации креатинина и мочевины в крови; повышение концентрации мочевой кислоты в крови, что может вызвать или усилить проявления подагры; снижение толерантности к глюкозе (возможна манифестация латентно протекающего сахарного диабета).

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, острая задержка мочи (например при гиперплазии предстательной железы, сужении мочеиспускательного канала, гидро-

нефрозе); интерстициальный нефрит, гематурия, снижение потенции.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диарея, внутрипеченочный холестаз, повышение активности печеночных ферментов, острый панкреатит.

Со стороны ЦНС, органов слуха: нарушение слуха, обычно обратимое, и/или шум в ушах, особенно у пациентов с почечной недостаточностью или гипопротеинемией (нефротический синдром), парестезии.

Со стороны кожных покровов: кожный зуд, крапивница, другие виды сыпи или буллезное поражение кожи, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, пурпура, лихорадка, васкулит, эозинофилия, фотосенсибилизация; тяжелые анафилактические или анафилактоидные реакции вплоть до шока, которые до настоящего времени были описаны лишь после внутривенного введения.

Со стороны периферической крови: тромбоцитопения; лейкопения; агранулоцитоз, апластическая или гемолитическая анемия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Повышает концентрацию и риск развития нефро- и ототоксического действия цефалоспоринов, аминогликозидов, хлорамфеникола, этакриновой кислоты, цисплатина, амфотерицина В (вследствие конкурентного почечного выведения). Повышает эффективность диазоксида и теофиллина, снижает — гипогликемических средств, аллопуринола.

Прессорные амины и торасемид взаимно снижают эффективность.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию торасемида в сыворотке крови.

При одновременном применении ГКС, амфотерицина В повышается риск развития гипокалиемии, с сердечными гликозидами — возрастает риск развития гликозидной интоксикации вследствие гипокалиемии (для высоко- и низкополярных) и удлинения $T_{1/2}$ (для низкополярных).

Снижает почечный клиренс препаратов лития и повышает вероятность развития интоксикации.

НПВП, сукральфат снижают диуретический эффект вследствие ингибирования синтеза ПГ, нарушения активности ренина в плазме крови и выведения альдостерона. Усиливает гипотензивное действие гипотензивных средств, нервно-мышечную блокаду деполяризующих миорелаксантов (суксаметоний) и ослабляет действие недеполяризующих миорелаксантов (тубокурарин).

Одновременнный прием больших доз салицилатов на фоне терапии торасемидом увеличивает риск проявления их токсичности (вследствие конкурентного почечного выведения).

Последовательное или одновременное применение торасемида с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II может привести к сильному снижению АД. Этого можно избежать, снизив дозу торасемида или временно отменив его. Одновременное использование пробенецида или метотрексата может уменьшать эффективность торасемида (одинаковый путь секреции). С другой стороны, торасемид может приводить к снижению почечной элиминации этих ЛС.

При одновременном применении циклоспорина и торасемида увеличивается риск развития подагрического артрита вследствие того, что циклоспорин может вызвать нарушение экскреции уратов почками, а торасемид — гиперурикемию. Сообщалось, что у пациентов с высоким риском развития нефропатии, принимающих торасемид внутрь, при введении рентгеноконтрастных средств нарушения функций почек наблюдались чаще, чем у пациентов с высоким риском развития нефропатии, которым перед введением рентгеноконтраст-

ных средств проводили внутривенную гидратацию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* чрезмерно повышенный диурез, сопровождающийся снижением ОЦК и нарушением электролитного баланса крови, с последующим выраженным снижением АД, сонливостью и спутанностью сознания, коллапсом. Могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства.

Лечение: специфического антидота нет. Провокация рвоты, промывание желудка, активированный уголь. Лечение симптоматическое, снижение дозы или отмена препарата и одновременное восполнение ОЦК и коррекция показателей водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния под контролем сывороточных концентраций электролитов, гематокрита. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применять строго по назначению врача.

Пациенты с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам и производным сульфонилмочевины могут иметь перекрестную чувствительность к препарату Диувер.

Пациентам, получающим высокие дозы препарата Диувер в течение длительного периода, во избежание развития гипонатриемии, метаболического алкалоза и гипокалиемии, рекомендуется диета с достаточным содержанием поваренной соли и применение препаратов калия.

Повышенный риск развития нарушений водно-электролитного баланса отмечается у больных с почечной недостаточностью. В ходе курсового лечения необходимо периодически контролировать концентрацию электролитов плазмы крови (в т.ч. натрия, кальция, калия, магния), кислотно-основное состояние, остаточный азот, креатинин, мочевую кислоту и проводить при необходимости соответствующую коррекционную терапию (с большей кратностью у больных с частой рвотой и на фоне парентерально вводимых жидкостей).

При появлении или усилении азотемии и олигурии у больных с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями почек рекомендуется приостановить лечение.

Подбор режима доз больным с асцитом на фоне цирроза печени нужно проводить в стационарных условиях (нарушения водно-электролитного баланса могут повлечь развитие печеночной комы). Данной категории пациентов показан регулярный контроль электролитов плазмы крови.

У больных сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе требуется периодический контроль концентрации глюкозы в крови и моче.

У больных в бессознательном состоянии, с гиперплазией предстательной железы, сужением мочеточников необходим контроль диуреза в связи с возможностью острой задержки мочи.

В период лечения пациенты должны воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 5 мг, 10 мг.* По 10 табл. в блистере из пленки ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 или 6 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Диэтиламинопропионил-этоксикарбониламино-фенотиазин (Diaethylaminopropyonylaethoxycarbonylaminophenothiazinum)

Синонимы

Этацизин: табл. п.о. *(Олайнфарм)*. 754

Д

*Доксазозин** *(Doxazosinum)*

Синонимы

Артезин®: табл. *(Валента Фармацевтика)* 104

Кардура®: табл. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 305

ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ (ZANYDIP-RECORDATI)

Лерканидипин* 431

Recordati

табл. п.п.о. 10 мг, бл. 28, пач. картон. 1

Занидип®-Рекордати

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

активное вещество:

лерканидипина гидрохлорид .... 10 мг/20 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 30 мг/60 мг, МКЦ — 39 мг/ 78 мг; карбоксиметилкрахмал натрия 15,5 мг/31 мг; повидон К30 — 4,5 мг/9 мг; магния стеарат — 1 мг/2 мг

оболочка (дозировка 10 мг): Opadry желтый (OY-SR-6497) — 3 мг (гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е171), макрогол-6000, краситель железа оксид желтый (Е172)

оболочка (дозировка 20 мг): Opadry розовый (02F25077) — 6 мг (гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е171), макрогол 6000, краситель железа оксид красный (Е172)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой светло-желтого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от розового до темно-розового цвета, с риской на одной стороне.

На изломе — светло-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. БКК. Лерканидипин является рацемической смесью право- (R) и левовращающихся (S) стереоизомеров, производное 1,4-дигидропиридина, способен избирательно блокировать ток ионов кальция внутрь клеток сосудистой стенки, сердечные клетки и клетки гладкой мускулатуры.

Механизм гипотензивного действия обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкомышечные клетки сосудов. Обладает пролонгированным антигипертензивным действием. Терапевтический эффект достигается через 5–7 ч после приема внутрь и длительность его сохраняется в течение суток (24 ч). Благодаря высокой селективности к гладкомышечным клеткам сосудов, отрицательное инотропное действие отсутствует. Лерканидипин является метаболически нейтральным препаратом и не оказывает существенного воздействия на содержание липопротеинов и аполипопротеинов в сыворотке крови, а также не изменяет липидный

профиль у пациентов с артериальной гипертензией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*. После приема внутрь лерканидипин всасывается из ЖКТ практически полностью. C_{max} в плазме крови достигается через 1,5–3 ч и составляет 3,3 и 7,66 нг/мл после приема 10 и 20 мг соответственно.

Распределение из плазмы крови в ткани и органы происходит быстро. Связь с белками плазмы крови превышает 98%. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью содержание белков плазмы уменьшено, поэтому свободная фракция лерканидипина может быть увеличена.

Метаболизм. Метаболизируется при первичном прохождении через печень путем биотрансформации изоферментом системы CYP3A4 с образованием целого ряда метаболитов, которые не обладают фармакологической активностью.

Выведение происходит почками и кишечником после биотрансформации. Выделяют 2 фазы выделения лерканидипина: раннюю (значение показателя $T_{1/2}$: 2–5 ч) и конечную (значение показателя $T_{1/2}$ 8–10 ч). Препарат в неизменном виде практически не обнаруживается в моче и каловых массах.

При повторном применении не кумулирует.

ПОКАЗАНИЯ. Эссенциальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- нестабильная стенокардия, обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка сердца, недавно перенесенный инфаркт миокарда (в течение 1 мес);

табл. п.п.о. 20 мг, бл. 28, пач. картон. 1
Занидип®-Рекордати

- тяжелые нарушения функции печени, нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 39 мл/мин);
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин), а также с грейпфрутовым соком, циклоспорином;
- беременность и период кормления грудью; применение у женщин детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорция.

С осторожностью: нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; синдром слабости синусного узла (без кардиостимулятора), левожелудочковая недостаточность и ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; одновременный прием бета-адреноблокаторов, дигоксина.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, утром, не менее чем за 15 мин до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат Занидип®-Рекордати назначают по 10 мг 1 раз в день. Доза может быть увеличена до 20 мг (в случае, если при приеме 10 мг не достигается ожидаемый эффект). Терапевтическая доза подбирается постепенно, увеличение дозы до 20 мг осуществляется через 2 нед после начала приема препарата.

Применение у пожилых пациентов. Коррекции дозы не требуется, однако при приеме препарата необходим постоянный контроль состояния пациентов.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек или печени. При наличии почечной или печеночной недостаточности легкой или средней тяжести, как правило, коррекция дозы не требуется, начальная доза — 10 мг, увеличение дозы до 20 мг/сут следует проводить с осторожностью. В случае если антигипертеизивный эффект будет слишком сильно выражен, следует снизить дозу.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Статистика по ВОЗ: очень часто — 1/10 назначений, часто — 1/100 назначений, нечасто — 1/1000 назначений, редко — 1/10000 назначений, очень редко — менее 1/10000 назначений.

Со стороны нервной системы: редко — сонливость; нечасто — головная боль, головокружение.

Со стороны иммунной системы: очень редко — повышенная чувствительность.

Со стороны ССС: нечасто — тахикардия, ощущение сердцебиения; приливы крови к коже лица; редко — стенокардия; очень редко — обморок, выраженное снижение АД, боли в груди, инфаркт миокарда.

Со стороны пищеварительной системы: редко — тошнота, рвота, диарея, боли в животе, диспепсия, очень редко — повышение активности печеночных ферментов (обратимое).

Со стороны кожи: редко — кожная сыпь.р

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: редко — полиурия.

Общие расстройства и местные реакции: нечасто — периферические отеки; редко — астения, повышенная утомляемость; очень редко — гиперплазия десен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат нельзя принимать одновременно с ингибиторами CYP3A4 (изофермент цитохрома P450 печени), такими как кетоконазол, интраконазол, эритромицин (увеличивают концентрацию лерканидипина в крови и приводят в потенцированию антигипертензивного эффекта).

Противопоказан одновременный прием лерканидипина с циклоспорином, т.к. это приводит в повышению содержания обоих веществ в плазме крови. Лерканидипин нельзя принимать вместе с грейпфрутовым соком, поскольку это приводит к угнетению метаболизма лерканидипина и потенцированию антигипертензивного эффекта.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме с такими препаратами как терфенадин, астемизол, хинидин и и антиаритмическими препаратами III класса (например амиодарон).

Одновременный прием с противосудорожными препаратами (например фенитоии, карбамазепин) и рифампицином может привести к снижению уровня лерканидипина в плазме крови и в связи с этим к снижению антигипертензивного эффекта лерканидипина.

При одновременном приеме дигоксина необходимо проводить регулярный контроль признаков интоксикации дигоксином.

Прием препарата с мидазоламом в пожилом возрасте приводит к увеличению абсорбции лерканидипина и снижению скорости абсорции.

Метопролол уменьшает биодоступность лерканидипина на 50%, биодоступность метопролола при этом остается без изменений. Этот эффект может возникать вследствие уменьшения печеночного кровотока, который вызывается бета-адреноблокаторами, поэтому может проявляться также при применении с другими препаратами этой группы.

Циметидин в дозе 800 мг в день не приводит к значительным изменениям концетрации лерканидипина в плазме крови, однако требуется особая осторожность, т.к. при более высоких дозах циметидина биодоступность лерканидипина, а следовательно и его антигипертензивный эффект могут возрастать.

При одновременном применении с симвастатином, Занидип®-Рекордати следует принимать с утра, а симвастатин — вечером.

Флуоксетин не оказывает никакого влияния на фармакокинетику лерканидипина.

Прием лерканидипина одновременно с варфарином не оказывает влияния на фармакокинетику последнего.

Лерканидипин может одновременно применяться с бета-адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами АПФ.

Этанол может усиливать антигипертензивное действие лерканидипина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* периферическая вазодилатация с выраженным снижением АД и рефлекторной тахикардией, увеличение частоты и продолжительности приступов стенокардии, инфаркт миокарда.

Лечение: симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с нарушением функции почек, ИБС (существует риск учащения приступов стенокардии), в отношении хронической сердечной недостаточности: ее необходимо компенсировать перед началом применения препарата.

Особую осторожность следует соблюдать на начальных стадиях лечения пациентов с легкой и средней степенью выраженности недостаточности функции печени.

Влияние на способность управлять механизмами и автомобилем. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при выполнении работ, требующих повышенного внимания, при управлении транспортными средствами, особенно в начале лечения и при повышении дозы препарата (риск развития сонливости, головной боли и головокружения).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг.* По 7, 14, 15, 25, 28, 30 табл. в блистере из непрозрачной ПВХ пленки/алюминиевой фольги.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЗИЛТ® (ZYLLT®)

Клопидогрел*..... 317

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

ядро

активное вещество:

клопидогрела гидросульфат ..... 98,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75 мг)

вспомогательные вещества: лактоза безводная — 108,125 мг;

табл. п.о. 75 мг, бл. 7, пач. картон. 4
Зилт®

МКЦ — 30 мг; крахмал прежелатинизированный — 12 мг; макрогол 6000 — 8 мг; масло касторовое гидрогенизированное — 4 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза 6ср — 5,6 мг; титана диоксид (Е171) — 1,46 мг; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,04 мг; тальк — 0,5 мг; пропиленгликоль — 0,4 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.
Вид на поперечном разрезе: белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой розового цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Клопидогрел представляет из себя пролекарство, селективно ингибирует связывание АДФ с его рецептором на тромбоцитах и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa, таким образом предотвращая АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Для развития действия необходима биотрансформация клопидогрела. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, блокируя активацию тромбоцитов высвобождаемым АДФ. Клопидогрел действует необратимо за счет изменения конфигурации рецептора АДФ. Поэтому тромбоциты, подвергшиеся действию клопидогрела, остаются инактивированными в течение всего периода их жизни; восстановление нормальной функции тромбоцитов возможно со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.
При ежедневном применении клопидогрела в дозе 75 мг с первого дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3–7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии при приеме дозы 75 мг/сут агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходным значениям, обычно через 5 дней после отмены лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*
Клопидогрел быстро всасывается в дозе 75 мг в сутки. Однако плазменные концентрации неизмененного препарата через 2 ч очень низкие, ниже порога определения (2,2–2,5 нг/л). Всасывание составляет не менее 50% по данным почечной секреции метаболитов клопидогрела.
Метаболизм
Клопидогрел активно метаболизируется в печени, а основной метаболит, фармакологически неактивный — производное карбоксиловой кислоты, составляет около 85% циркулирующего в плазме крови вещества. Максимальные плазменные концентрации этого метаболита (примерно 3 мг/л после многократного приема внутрь в дозе 75 мг) достигаются примерно через 1 ч после приема внутрь. Клопидогрел является пролекарст-

вом. Активный метаболит — тиоловое производное — образуется путем окисления клопидогрела до 2-оксо-клопидогрела и последующего гидролиза. Окисление клопидогрела происходит преимущественно с помощью изоферментов 2B6 и 3A4 цитохрома P450 и в меньшей степени — изоферментами 1A1, 1A2 и 2C19. Активный тиоловый метаболит, выделенный *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, подавляя их агрегацию. Этот метаболит в плазме не определяется.

Фармакокинетика основного циркулирующего метаболита имеет линейный характер в диапазоне доз клопидогрела от 50 до 150 мг.

Клопидогрел и основной циркулирующий метаболит *in vitro* обратимо связываются с белками плазмы (98% и 94%, соответственно).

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь ^{14}C-меченного клопидогрела примерно 50% выводится почками и 46% — через кишечник.

$T_{1/2}$ основного циркулирующего метаболита после приема одной дозы и приема повторных доз — 8 ч.

После повторного применения 75 мг клопидогрела в сутки плазменные уровни основного циркулирующего метаболита у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (Cl креатинина от 5 до 15 мл/мин) ниже, чем у пациентов с умеренно тяжелыми нарушениями функции почек (Cl креатинина от 30 до 60 мл/мин) и здоровых добровольцев. Хотя ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с почечной недостаточностью тоже было ниже (25%), чем у здоровых лиц, удлинение времени кровотечения было таким же, как и у здоровых добровольцев, принимавших 75 мг клопидогрела в сутки. Кроме этого, клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов. Фармакодинамика и фармакокинетика клопидогрела оценивались в исследованиях с однократными и повторными дозами у здоровых добровольцев и пациентов с циррозом печени (Child-Pugh класс A или B). Ежедневное применение в течение 10 дней клопидогрела в дозе 75 мг/сут было безопасным и хорошо переносилось. C_{max} клопидогрела (при однократном и повторном применении) у пациентов с циррозом печени были во много раз выше, чем у здоровых добровольцев. Тем не менее, плазменные концентрации основного циркулирующего метаболита и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, а также время кровотечения были сопоставимыми между группами.

Фармакогенетика

Несколько полиморфных ферментов системы P450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование, как активного метаболита, так и промежуточного метаболита — 2-оксоклопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются, в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели гена изофермента CYP2C19*2 и изофермента CYP2C19*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% представителей европеоидной расы и в 99% — среди представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные со сниженным метаболизмом, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7, *8, но они редко встречаются в общей популяции.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита у отдельных групп пациентов не изучена.

Пожилой возраст
Различий в показателях агрегации тромбоцитов и времени кровотечения у пожилых и молодых пациентов не наблюдалось.
Нарушение функции почек
После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (Cl креатинина 5–15 мл\мин) ингибирование АДФ-редуцированной агрегации тромбоцитов ниже на 25%, чем у здоровых добровольцев; удлинение времени кровотечения одинаково в сравнении со здоровыми добровольцами (доза 75 мг/сут).
Нарушение функции печени
Среднее время кровотечения и ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов сопоставимо со здоровыми добровольцами.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика атеротромботических событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или имеющих диагностированные заболевания периферических артерий;
- предотвращение атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК);

- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда), в комбинации с АСК при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к клопидогрелу и/или любому из компонентов препарата;
- выраженная печеночная недостаточность;
- геморрагический синдром, острое кровотечение (в т.ч. внутричерепное кровоизлияние) и заболевания, предрасполагающие к его развитию (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз);
- редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: пациенты с повышенным риском кровотечения после травм, операций и в результате других патологических состояний, а также пациенты со склонностью к кровотечениям (особенно желудочно-кишечным и внутриглазным); пациенты с нарушенной функцией почек и/или печени, умеренная печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, операции); склонность к кровотечениям, одновременный прием АСК, варфарина, НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa; генетически обусловленное снижение функции изофермента CYP2C19.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Поскольку клинические данные о применении клопидогрела во время беременности отсутствуют, препарат не рекомендуется применять при беременности. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на беременность, развитие эмбриона/плода, течение родов или постнатальное развитие.
В исследованиях на животных было доказано проникновение клопидог-

рела в грудное молоко. Поэтому, при необходимости терапии клопидогрелом рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи.

Инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат Зилт® рекомендуется принимать по 1 табл. (75 мг) 1 раз в сутки. У больных с ИМ лечение можно начинать с первых дней до 35 дня после ИМ, а у больных с ишемическим инсультом — от 7 дней до 6 мес.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без формирования зубца Q): лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы (300 мг), а затем продолжено приемом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с АСК в дозах 75–325 мг/сут). Поскольку применение более высоких доз АСК связано с большим риском кровотечений, рекомендуемая доза АСК не должна превышать 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3-му месяцу лечения. Курс лечения — до 1 года.

Острый ИМ с подъемом сегмента ST (острый ИМ с формированием зубца ST): клопидогрел назначается однократно в сутки в дозе 75 мг (1 табл.) 1 раз в сутки с использованием начальной нагрузочной дозы в комбинации с АСК в сочетании или без тромболитиков. Для пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно осуществляться без использования нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере четырех недель.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто — >1/10; часто — от >1/100 до <1/10; нечасто — от >1/1000 до <1/100; редко — от >1/10000 до <1/1000; очень редко — от <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны системы кроветворения: нечасто — тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; удлинение времени кровотечения; редко — нейтропения, в т.ч. тяжелая; очень редко — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны нервной системы: нечасто — внутричерепные кровоизлияния (имеются сообщения о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение; очень редко — галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны ССС: очень редко — васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: очень редко — кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто — язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; очень редко — желудочно-кишечные и забрюшинные кровотечения, иногда с летальным исходом, панкреатит, колит (включая язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит, нарушение показателей функции печени, гепатит, острая печеночная недостаточность.

Со стороны кожных покровов: нечасто — сыпь, кожный зуд, кожные кровоизлияния (пурпура); редко — буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, эк-

зема, плоский лишай; очень редко — геморрагии.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — скелетно-мышечные кровотечения (гемартрозы), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — гематурия; редко — гломерулонефрит, повышение уровня креатинина.

Со стороны органов чувств: нечасто — внутриглазные кровоизлияния (конъюнктивальные, ретинальные).

Аллергические реакции: очень редко — сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, кровоточивость послеоперационных ран.

Прочие: редко — лихорадка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Пероральные антикоагулянты:* одновременное применение клопидогрела и пероральных антикоагулянтов не рекомендуется (возможно усиление интенсивности кровотечений).

Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов: одновременное применение клопидогрела и блокаторов IIb/IIIa-рецепторов требует осторожности у пациентов с повышенным риском кровотечений (при травмах, хирургических вмешательствах или других патологических состояниях, требующих одновременного приема ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa).

АСК: АСК не влияет на вызванное клопидогрелом подавление агрегации тромбоцитов, индуцированное АДФ, но клопидогрел потенцирует действие АСК на коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный прием 500 мг АСК 2 раза в сутки в течение одного дня существенно не удлиняет времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и АСК возможно и приводит к повышению риска кровотечений. Учитывая это, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме этих препаратов, хотя в клинических исследованиях пациенты принимали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК в течение одного года.

Гепарин: по данным клинического исследования, у здоровых лиц при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина, а также не изменялось антикоагулянтное действие гепарина. Совместное применение гепарина не оказывало влияния на подавление агрегации тромбоцитов клопидогрелом. Возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и гепарином, приводящее к увеличению риска кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитики: безопасность одновременного применения клопидогрела, фибринспецифических или неспецифических тромболитиков и гепарина оценивалась у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений оказалась сопоставима с таковой частотой при одновременном применении тромболитиков, гепарина с АСК.

НПВС: по данным клинического исследования с участием здоровых добровольцев, одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые желудочно-кишечные кровотечения. Тем не менее, ввиду недостатка исследований по взаимодействию с другими НПВС в настоящее время неизвестно, повышается ли риск желудочно-кишечных кровотечений для всех НПВС. Поэтому одновременную терапию НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Другая комбинированная терапия: было проведено несколько клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяю-

щимися лекарственными препаратами с целью изучения возможного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия:

- при одновременном применении клопидогрела с атенололом и/или нифедипином клинически значимого фармакодинамического взаимодействия выявлено не было;
- фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при совместном применении с фенобарбиталом, циметидином или эстрогенами;
- фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась;
- антацидные средства не влияют на степень всасывания клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид безопасно сочетаются с клопидогрелом, однако возможно ингибирование активности цитохрома Р450 с помощью изофермента 2С9 карбоксильным метаболитом клопидогрела. Потенциально это может приводить к повышению плазменных концентраций препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВС, которые метаболизируются цитохромом Р450 2С9;
- помимо специфических взаимодействий с лекарственными препаратами, описанными выше, другие исследования не проводились. Тем не менее, у пациентов, участвующих в клинических исследованиях с клопидогрелом и одновременно принимавших диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GPIIb/IIIa, не было выявлено клинически значимых взаимодействий.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* передозировка клопидогрела может привести к удлинению времени кровотечения и последующим осложнениям в виде развития кровотечений.

Лечение: с целью коррекции удлиненного времени кровотечения необходимо переливание тромбоцитарной массы. Антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Клопидогрел удлиняет время кровотечения. Он должен назначаться с осторожностью пациентам с повышенным риском кровотечения после травм, операций или в результате других патологических состояний, а также пациентам со склонностью к кровотечениям (особенно желудочно-кишечным и внутриглазным кровоизлияниям).

В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции. Больных следует предупредить о том, что, поскольку остановка возникающего на фоне применения препарата кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства (включая стоматологическое) или врач назначает новое для пациента ЛС.

В период лечения необходимо контролировать показатели системы гомеостаза (АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.

При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Не рекомендуется назначать пациентам с ишемическим инсультом давностью менее 7 дней.

Может вызвать диспепсию и диарею (содержит гидрогенизированное касторовое масло).

Очень редко на фоне применения клопидогрела развивалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, иногда после краткосрочного применения. Состояние характеризу-

ется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, ассоциированной с неврологическими нарушениями, поражением почек и лихорадкой. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — потенциально жизнеугрожающее состояние, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат Зилт® не оказывает существенного влияния на способность к управлению автотранспортом и работу с техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.* По 7 или 10 табл. в блистере. 2, 4, 8 или 12 блистеров (по 7 табл.) упаковано в картонную пачку; 3 или 9 блистеров (по 10 табл.) упаковано в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ивабрадин (Ivabradinum)*

Синонимы

Кораксан®: табл. п.п.о. *(Servier)* 367

ИЗАКАРДИН (ISACARDIN)

Изосорбида динитрат* **282**

ООО «Фармамед» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий ..... 1 мл

активное вещество:
изосорбида динитрат водный (в перерасчете на 100% изосорбида динитрат) ..... 1 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9 мг, вода для инъекций — до 1 мл

Спрей подъязычный дозированный ..... 1 флакон (300 доз)

активное вещество:
изосорбида динитрат водный (в перерасчете на 100% изосорбида динитрат) ..... 0,375 г (1 доза содержит 1,25 мг изосорбида динитрата)

вспомогательные вещества: макрогол 400 (полиэтиленоксид 400) — 1,8 г; этанол 96% — до 15 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий:* прозрачная бесцветная жидкость.

Спрей подъязычный дозированный: прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость со спиртовым запахом.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Изакардин — периферический вазодилататор, влияющий преимущественно на венозные сосуды. Оказывает антиангинальное действие, вызывает гипо-

конц. для р-ра д/инф. 1 мг/мл, амп. 10 мл, уп. кассет. контурн. 2 по 5 амп., пач. картон. 1
Изакардин

тензивный эффект. Механизм действия связан с высвобождением оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) в эндотелии сосудов, вызывающего активацию внутриклеточной гуанилатциклазы, следствием чего является повышение содержания цГМФ (медиатор вазодилатации), что в конечном счете приводит к расслаблению гладких мышц сосудов.

Изосорбида динитрат действует на периферические артерии и вены. Расслабление вен приводит к снижению венозного возврата к сердцу (преднагрузка), что снижает давление наполнения левого желудочка. Также происходит (хотя и в меньшей степени) расширение артериальных сосудов, что сопровождается снижением АД, уменьшением ОПСС (постнагрузка).

Снижение пред- и постнагрузки приводит к снижению потребления кислорода миокардом. Способствует перераспределению коронарного кровотока в пользу субэндокардиальных зон, особенно при атеросклерозе коронарных артерий (преимущественно крупных). Вазодилатация коллатеральных артерий может улучшать кровоснабжение миокарда. Купирует коронароспазм; улучшает гемодинамику у пациентов с хронической сердечной недостаточностью как в покое, так и при физической нагрузке.

Снижая потребление кислорода миокардом и улучшая доставку кислорода к ишемизированным участкам, уменьшает зону повреждения миокарда, расслабляет также гладкие мышцы бронхов, ЖКТ, желче- и мочевыводящих путей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*

Поскольку раствор Изакардина применяется в/в, то отсутствует эффект первого прохождения через печень.

Изосорбид динитрат метаболизируется благодаря участию ферментной системы глютатион-S-трансферазы.

Активные метаболиты, образующиеся при отщеплении нитрогруппы, — изосорбид-2-нитрат и изосорбид-5-нитрат — имеют $T_{1/2}$ от 1,5 до 2 ч или от 4 до 6 ч соответственно. $T_{1/2}$ изосорбида динитрата, введенного в/в, составляет 10 мин.

Спрей подъязычный

При распылении в ротовой полости изосорбида динитрат быстро всасывается и начинает оказывать гемодинамический и антиангинальный эффект через 2–5 мин. C_{max} активного вещества в плазме достигается через 5–6 мин. Максимальный эффект после впрыскивания препарата Изакардин наступает на 10–15-й мин.

Продолжительность терапевтического действия препарата составляет 60–120 мин.

Изосорбида динитрат метаболизируется с образованием активного метаболита — изосорбида-5-мононитрата, $T_{1/2}$ которого составляет 5 ч, а также и изосорбида-2-мононитрата с $T_{1/2}$ 2,5 ч. $T_{1/2}$ может удлиняться при курсовом применении препарата. От 80 до 100% введенной разовой дозы выводится почками в течение 24 ч, преимущественно в форме метаболитов.

спрей подъязычн. доз. 1,25 мг/доза, 300 доз, фл. темн. стекл. 15 мл [с доз. устр.], пач. картон. 1

Изакардин

ПОКАЗАНИЯ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*
- купирование затяжного приступа стенокардии (в т.ч. нестабильная или вазоспастическая стенокардия);
- острый инфаркт миокарда;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- контроль АД при его повышении перед и во время хирургических операций, особенно в сердечно-сосудистой хирургии.

Спрей подъязычный
- купирование и профилактика приступов стенокардии, в т.ч. перед физической нагрузкой;
- острый инфаркт миокарда (в т.ч. осложненный острой левожелудочковой недостаточностью).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*
- повышенная чувствительность к изосорбида динитрату, другим нитросоединениям или вспомогательным веществам;
- острое нарушение кровообращения (шок, коллапс);
- кардиогенный шок (если не проводятся мероприятия по поддержанию конечного диастолического давления);
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- констриктивный перикардит;
- тампонада сердца;
- выраженная артериальная гипотензия (сАД ниже 90 мм рт.ст);
- тяжелая гиповолемия;
- тяжелая анемия;
- тяжелый аортальный и субаортальный стеноз, митральный стеноз;
- кровоизлияние в мозг;
- закрытоугольная глаукома;
- одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т.ч. силденафил, варденафил в предшествующие 24 ч, тадалафил в предшествующие 48 ч и более);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: низкое давление наполнения левого желудочка, в т.ч. при остром инфаркте миокарда, нарушении функции левого желудочка (например при левожелудочковой недостаточности); аортальный и/или митральный стеноз; заболевания, сопровождающиеся повышенным ВЧД (до настоящего времени повышение ВЧД наблюдалось только после в/в введения нитроглицерина в высоких дозах); склонность к ортостатической гипотензии; тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность; гипотиреоз; недостаточное и неполноценное питание; беременность и период лактации.

Спрей подъязычный
- повышенная чувствительность к нитратам и другим компонентам препарата;
- острые нарушения кровообращения (шок, коллапс);
- выраженная артериальная гипотензия (сАД ниже 90 мм рт.ст., дАД ниже 60 мм рт.ст.);
- тяжелая гиповолемия;
- кардиогенный шок, если невозможна коррекция конечного диастолического давления левого желудочка с помощью внутриаортальной контрпульсации или препаратов с положительным инотропным действием;
- выраженная анемия;
- одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- закрытоугольная глаукома с высоким внутриглазным давлением;
- токсический отек легких.

С осторожностью: острый инфаркт миокарда с низким давлением наполнения левого желудочка; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; констриктивный перикардит; тампонада сердца; аортальный и/или митральный стеноз; склонность к ортостатическим реакциям; заболева-

ния, сопровождающиеся повышением ВЧД (в т.ч. геморрагический инсульт, ЧМТ); тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Изакардин при беременности и в период лактации возможно только в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода или ребенка, и должно проводиться под строгим медицинским наблюдением.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*

В/в, медленно.

Режим дозирования устанавливается индивидуально в соответствии с клиническим состоянием пациента и показателями гемодинамики. Рекомендуемая начальная доза — от 1–2 мг/ч в зависимости от реакции больного (при условии мониторирования АД, ЧСС, ЭКГ и диуреза). Максимальная доза препарата составляет 8–10 мг/ч. Для пациентов с сердечной недостаточностью, как правило, требуются повышенные дозы — в отдельных случаях до 50 мг/ч. Средняя доза составляет приблизительно 7,5 мг/ч. Пациентам, которые раньше принимали органические нитраты (например, изосорбида динитрат, изосорбида-5-мононитрат), можно вводить более высокие дозы препарата Изакардин для достижения желаемого гемодинамического действия.

Концентрат Изакардин 1 мг/мл следует вводить в растворенном виде в/в с помощью автоматических инфузионных систем (или в крайнем случае в виде капельной инфузии) в больничных условиях под постоянным мониторированием показателей ССС.

Для приготовления раствора концентрацией 100 мкг/мл (0,01%) — 50 мл концентрата Изакардин 1 мг/мл (5 ампул по 10 мл) необходимо развести в 450 мл 0,9% раствора хлорида натрия; для приготовления раствора концентрацией 200 мкг/мл (0,02%) — 100 мл концентрата Изакардин 1 мг/мл (10 ампул по 10 мл) необходимо развести в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Спрей подъязычный

Изакардин спрей используют для распыления на слизистую оболочку полости рта, под язык, не вдыхая спрей.

Последовательность использования:

- сделать глубокий вдох;
- задержать дыхание;
- поднести спрей вплотную ко рту;
- нажать на распылитель и впрыснуть Изакардин в полость рта (при этом может появиться легкое жжение языка);

закрыть рот и около 30 с дышать через нос.

В одной дозе препарата объемом 0,05 мл содержится 1,25 мг изосорбида динитрата. При отсутствии индивидуальных рекомендаций для купирования приступов стенокардии или перед физической или эмоциональной нагрузкой, которая может вызвать приступ стенокардии, нужно впрыснуть спрей 1–3 раза с интервалом 30 с.

При остром инфаркте миокарда и острой сердечной недостаточности начинают с 1–3 впрыскиваний под строгим контролем АД и ЧСС. При отсутствии эффекта на протяжении 5 мин повторить впрыскивание под контролем врача. Если улучшение не наступило, в последующие 10 мин можно повторить впрыскивание под строгим контролем АД. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто (более 1/10); часто (более 1/100 и менее 1/10); нечасто (более 1/1000 и менее 1/100), редко (более 1/10000 и менее 1/1000); очень редко (менее 1/10000), включая отдельные сообщения.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.
Со стороны ССС: часто — тахикардия, ортостатическая гипотензия; нечасто — парадоксальное усиление приступов стенокардии, коллапс (иногда сопровождающийся брадиаритмией и обмороком), преходящая гипоксемия вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ИБС может приводить к гипоксии миокарда).
Со стороны ЖКТ: нечасто — тошнота, рвота; очень редко — изжога.
Со стороны ЦНС: очень часто — головная боль; часто — сонливость, головокружение.
Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожные аллергические реакции (в т.ч. сыпь), гиперемия кожи лица; очень редко — ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна — эксфолиативный дерматит.
Общие расстройства: часто — астения.
Спрей подъязычный
Со стороны ЦНС: очень часто — головная боль; часто — легкое головокружение, сонливость, слабость, нечеткость зрения.
Со стороны ССС: часто — рефлекторная тахикардия, ортостатическая гипотензия; нечасто — парадоксальное усиление симптомов стенокардии, коллапс (иногда совместно с брадиаритмией и обмороком), преходящая гипоксемия вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ИБС может приводить к гипоксии миокарда).
Со стороны ЖКТ: часто — жжение на языке, нечасто — тошнота, рвота; редко — изжога.
Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — аллергические кожные реакции (например, сыпь), покраснение; редко — отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко — эксфолиативный дерматит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*
Возможно усиление гипотензивного действия при применении изосорбида динитрата с гипотензивными средствами (например, бета-адреноблокаторы, диуретики, БКК, ингибиторы АПФ), сосудорасширяющими средствами (вазодилататоры), антипсихотическими средствами (нейролептики), трициклическими антидепрессантами, этанолом и этанолсодержащими средствами.
При одновременном приеме препарата и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т.ч. силденафил, тадалафил, варденафил) возможно потенцирование гипотензивного действия.
При одновременном применении с дигидроэрготамином возможно увеличение концентрации и усиление его гипотензивного действия.
Изосорбида динитрат при в/в введении ослабляет антикоагулянтный эффект гепарина.
Спрей подъязычный
Одновременное применение вазодилататоров, БКК, бета-адреноблокаторов, нейролептиков, трициклических антидепрессантов, этанола, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил) может усилить гипотензивное действие изосорбида динитрата.
При комбинации с амиодароном, пропранололом, БКК возможно усиление антиангинального эффекта.
Возможно снижение выраженности антиангинального эффекта при одновременном применении симпатомиметиков или альфа-адреноблокаторов (дигидроэрготамина — чрезмерное снижение АД и как следствие — коронарной перфузии).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*
Симптомы: снижение АД (менее 90 мм рт.ст.), бледность, повышенное по-

тоотделение, нитевидный пульс, тахикардия, постуральное головокружение, пульсирующая головная боль, слабость, головокружение, тошнота, рвота, диарея, метгемоглобинемия, цианоз с последующим развитием тахипноэ, чувства тревожности, утратой сознания и остановкой сердца. Применение высоких доз препарата может вызвать повышение ВЧД, что может вызвать церебральные симптомы.

Лечение: прекратить дальнейшее введение препарата. Следует опустить изголовье кровати и приподнять ноги больного. Как правило, АД при этом нормализуется в течение 15–20 мин после прекращения введения препарата. В случае тяжелой артериальной гипотензии, должно быть произведено возмещение ОЦК. В исключительных случаях, для поддержания кровообращения, можно ввести норэпинефрин (норадреналин) и/или допамин.

Введение эпинефрина (адреналина) и родственных ему соединений противопоказано!

При метгемоглобинемии, в зависимости от степени, тяжести назначают в/в аскорбиновую кислоту в форме натриевой соли; оксигенотерапию, гемодиализ, обменное переливание крови.

Спрей подъязычный дозированный

Симптомы: выраженное снижение АД (менее 90 мм рт.ст.), бледность, повышенное потоотделение, нитевидный пульс, тахикардия, головокружение, головная боль, слабость, обморок, тошнота, рвота, диарея, метгемоглобинемия (сопровождается тахипноэ, чувством тревоги, потерей сознания, остановкой сердца).

Лечение: при появлении симптомов передозировки уложить больного, приподнять ему ноги и срочно вызвать врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Концентрат для приготовления р-ра для инфузий*

Во время лечения необходим контроль следующих показателей ССС: АД (не ниже 100 мм рт.ст); ЭКГ-мониторинг; ЧСС; объема мочеотделения (катетер).

Инфузионные материалы, сделанные из ПВХ или полиуретана, вызывают потерю активного составляющего в результате адсорбции, что приходится восполнять за счет увеличения дозы. Приготовленный рабочий раствор препарата Изакардин следует предохранять от воздействия интенсивного света. В случае выпадения кристаллов (помутнение) препарат использовать не рекомендуется. Раствор должен быть использован в течение 24 ч после разведения.

Спрей подъязычный дозированный

При остром инфаркте миокарда или острой сердечной недостаточности следует применять только при условии тщательного наблюдения за больным. Для предотвращения учащения приступов стенокардии следует избегать резкой отмены. На фоне приема препарата Изакардин возможно значительное снижение АД и появление головокружения при резком переходе в вертикальное положение из положения лежа или сидя, при употреблении алкоголя, выполнении физических упражнений и жаркой погоде.

Выраженность головной боли на фоне приема препарата Изакардин может быть уменьшена снижением его дозы и/или одновременным приемом ментолсодержащих средств.

Возможно развитие толерантности и перекрестной толерантности к другим препаратам группы нитратов при длительном применении. В этом случае, после 3–6 нед регулярного приема, рекомендуется сделать перерыв в лечении препаратом Изакардин на 1–5 дней с его заменой на это время другими антиангинальными ЛС (с учетом перекрестной толерантности к нитратам).

Влияние на способность управлять транспортными средствами или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Изосорбида динитрат

может снижать способность к управлению транспортными средствами и механизмами, поэтому следует соблюдать осторожность.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл*. По 10 мл в ампулах светозащитного или прозрачного стекла с цветным кольцом излома или без. В кассете из полиэтилентерефталата 5 ампул. 2 кассеты помещены в пачку из картона. Дополнительно в пачки с ампулами без цветного кольца излома помещают ножи ампульные или скарификаторы.

Спрей подъязычный дозированный 1,25 мг/доза. По 15 мл (300 доз) во флаконах из коричневого стекла. Флаконы снабжают механическим насосом дозирующего действия с распылителем. На каждый флакон наклеивают самоклеющуюся этикетку. Каждый флакон вместе с распылителем и предохранительным колпачком помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Изосорбида динитрат (Isosorbidi dinitras)*

Синонимы

Изакардин: конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз. *(Фармамед ООО)* 276

Илопрост (Iloprostum)*

Синонимы

Вентавис: р-р д/ингал. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 221

Индапамид (Indapamidum)*

Синонимы

Арифон® ретард: табл. с контролир. высвоб. п.п.о. *(Servier)* 97

Индапамид + Периндоприл* (Indapamidum+ Perindoprilum)*

Синонимы

Ко-Перинева®: табл. *(KRKA)* 317

Нолипрел® А: табл. п.п.о. *(Servier)* 492

Нолипрел® А Би-форте: табл. *(Servier)* 507

Нолипрел® А форте: табл. п.п.о. *(Servier)* 522

Индапамид + Эналаприл* (Indapamidum+ Enalaprilum)*

Синонимы

Энзикс: табл./комплект *(STADA CIS)* 745

Энзикс дуо: табл./комплект *(STADA CIS)* 745

Энзикс дуо форте: табл./комплект *(STADA CIS)* 745

ИНСПРА® (INSPRA)

Эплеренон* *752*

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой ..... 1 табл.

активное вещество:

эплеренон ..... 25 мг
50 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; МКЦ; натрия кроскармеллоза; гипромеллоза; натрия лаурилсульфат; тальк; магния стеарат

оболочка пленочная: Opadry желтый YS-1-12524-A (содержит гипромеллозу, титана диоксид, макрогол, полисорбат 80, красители железа оксид желтый и железа оксид красный)

табл. п.о. 25 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Инспра®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 25 мг:* желтые, ромбовидные, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «NSR» над цифрой «25» — на одной стороне и «Pfizer» — на другой стороне.

Таблетки 50 мг: желтые, ромбовидные, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «NSR» над цифрой «50» — на одной стороне и «Pfizer» — на другой стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эплеренон обладает относительной селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека по сравнению с глюкокортикоидными, прогестероновыми и андрогенными рецепторами и препятствует их связыванию с альдостероном — ключевым гормоном РААС, который участвует в регуляции АД и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Эплеренон вызывает стойкое увеличение уровней ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или уровня циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона. У больных с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по классификации NYHA добавление эплеренона к стандартной терапии приводило к прогнозируемому дозозависимому увеличению уровня альдостерона. В исследовании EPHESUS по изучению функции сердца и почек у пациентов также было установлено значительное увеличение уровня альдостерона в результате терапии эплереноном. Эти данные подтверждают блокаду минералокортикоидных рецепторов.

Эффекты эплеренона изучали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EPHESUS у 6632 больных с острым инфарктом миокарда (ИМ), дисфункцией левого желудочка (фракция выброса — <40 %) и клиническими признаками сердечной недостаточности. В течение 3–14 дней (в среднем — 7 дней) после острого ИМ больным назначали эплеренон или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Лечение начинали с дозы 25 мг 1 раз в сутки и к концу 4-й нед увеличивали до 50 мг 1 раз в сутки, если концентрация калия в сыворотке крови оставалась менее 5,0 ммоль/л. Во время исследования пациенты получали стандартную терапию с применением ацетилсалициловой кислоты (92%), ингибиторов АПФ (90%), бета-адреноблокаторов (83%), нитратов (72%), петлевых диуретиков (66%) или ингибиторов ГМГ КоА-редуктазы (60%).

Первичной конечной точкой в исследовании EPHESUS была общая смертность, а комбинированной конечной точкой — смертность или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Общая смертность в группах эплеренона и плацебо составила соответственно 14,4 и 16,7 %, а комбинированную конечную точку смертности или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых

заболеваний отмечали соответственно у 26,7 и 30,0 % больных. Таким образом, по данным исследования EPHESUS, в результате терапии эплереноном риск общей смертности был снижен на 15% (относительный риск — 0,85; 95% ДИ, 0,75–0,96; p = 0,008) по сравнению с плацебо, главным образом за счет снижения смертности в результате сердечно-сосудистых заболеваний. Риск летального исхода или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний при применении эплеренона был снижен на 13% (относительный риск — 0,87; 95% ДИ, 0,79–0,95; p = 0,002). Снижение абсолютного риска для двух конечных точек — общей смертности и смертности/госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний — составило 2,3 и 3,3% соответственно. Клиническая эффективность была продемонстрирована, главным образом при применении эплеренона у пациентов в возрасте до 75 лет. Эффективность терапии у пациентов в возрасте старше 75 лет не изучалась. Снижение или стабилизацию функционального класса по классификации NYHA в группе эплеренона отмечали значительно чаще, чем в группе плацебо. Частота гиперкалиемии в группах эплеренона и плацебо составила 3,4 и 2,0% (p<0,001), гипокалиемии — 0,5 и 1,5% (p<0,001) соответственно.

В исследованиях по изучению динамики ЭКГ у 147 здоровых добровольцев существенного влияния эплеренона на ЧСС, длительность интервалов QRS, PR или QT не выявлено.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и распределение.* Абсолютная биодоступность эплеренона не известна. T_{max} — примерно 2 ч. C_{max} и AUC линейно зависят от дозы в диапазоне от 10 до 100 мг и нелинейно — в дозе более 100 мг. Равновесное состояние достигается в течение 2 дней. Прием пищи не влияет на абсорбцию.

Эплеренон примерно на 50% связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альфа$_1$-кислотной группой гликопротеинов. Расчетный V_{SS} составляет (50±7) л. Эплеренон не связывается с эритроцитами.

Метаболизм и выведение. Метаболизм эплеренона осуществляется в основном под действием CYP3A4. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови человека не идентифицированы.

В неизмененном виде с мочой и калом выводится менее 5% дозы эплеренона. После однократного приема внутрь меченного препарата около 32% дозы выводилось с фекалиями и около 67% — с мочой. $T_{1/2}$ эплеренона составляет около 3–5 ч, клиренс из плазмы крови — примерно 10 л/ч.

Особые группы

Возраст, пол и раса. Фармакокинетика эплеренона в дозе 100 мг 1 раз в сутки изучалась у пожилых пациентов (старше 65 лет), мужчин и женщин, и афроамериканцев. Фармакокинетика препарата существенно не отличалась у мужчин и женщин. В равновесном состоянии у пожилых пациентов C_{max} и AUC были соответственно на 22 и 45% выше, чем у молодых пациентов (18–45 лет). В равновесном состоянии у афроамериканцев C_{max} и AUC были ниже соответственно на 19 и 26%.

Почечная недостаточность. Фармакокинетику эплеренона изучали у больных с почечной недостаточностью различной степени тяжести и у пациентов, находящихся на гемодиализе. По сравнению с пациентами контрольной группы, у больных с тяжелой почечной недостаточностью выявили увеличение равновесных AUC и C_{max} на 38 и 24% соответственно, а у больных, находящихся на гемодиализе, — их снижение на 26 и 3%. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина не обнаружено. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

Печеночная недостаточность. Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг сравнивали у больных с умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью) и здоровых добровольцев. Равновесные C_{max} и AUC эплеренона были увеличены на 3,6 и 42% соответственно. У больных с тяжелой печеночной недостаточностью эплеренон не изучался, поэтому его применение в этой группе больных противопоказано.

Сердечная недостаточность. Фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг изучали у больных с сердечной недостаточностью (класс II–IV по классификации NYHA). Равновесные AUC и C_{max} у больных с сердечной недостаточностью были соответственно на 38 и 30% выше, чем у здоровых добровольцев, подобранных по возрасту, массе тела и полу. При популяционном фармакокинетическом анализе, проведенном в подгруппе больных, участвующих в исследовании EPHESUS, было установлено, что клиренс эплеренона у больных с сердечной недостаточностью сходен с таковым у здоровых пожилых людей.

ПОКАЗАНИЯ. В качестве дополнительного средства к стандартной терапии (в т.ч. с применением бета-адреноблокаторов), с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <40 %) и клиническими признаками сердечной недостаточности после недавно перенесенного ИМ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата;
- концентрация калия в сыворотке крови в начале лечения более 5,0 ммоль/л;
- умеренная или выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 50 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);
- одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов CYP3A4, например итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона (см. «Взаимодействие»);
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (см. «Особые указания»);
- детский возраст до 18 лет (нет опыта применения у пациентов этой возрастной группы)

С осторожностью: сахарный диабет типа 2 и микроальбуминурия (см. «Особые указания»); одновременное применение эплеренона и ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II; препаратов, содержащих литий; циклоспорина или такролимуса; дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим (см. «Особые указания» и «Взаимодействие»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Сведений о применении препарата у беременных женщин нет. Препарат следует назначать с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка.

Сведений о выведении эплеренона после приема внутрь с грудным молоком нет. Возможные нежелательные эффекты эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь, вне зависимости от приема пищи.*

Для индивидуального подбора дозы могут быть использованы дозировки 25 и 50 мг. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и увеличивать ее до 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. табл. 1). Терапию препаратом целесообразно начинать в течение 3–14 дней после острого ИМ. Рекомендуемая поддерживающая доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Концентрацию калия в сыворотке крови следует определять до назначения препарата, в течение 1-й нед и через 1 мес после начала терапии или при изменении дозы препарата. В дальнейшем также необходимо периодически контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

Таблица 1

Подбор дозы после начала лечения

Концентрация калия в сыворотке крови, ммоль/л	Действие	Изменение дозы
<5,0	Увеличение дозы	С 25 мг через день до 25 мг 1 раз в сутки
		С 25 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки
5,0–5,4	Поддерживающая доза	Доза остается прежней
5,5–5,9	Снижение дозы	С 50 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в сутки
		С 25 мг 1 раз в сутки до 25 мг через день
		С 25 мг через день – временная отмена препарата
>6,0	Отмена препарата	Неприменимо

После временного прекращения приема препарата в связи с повышением концентрации калия в сыворотке крови более 6,0 ммоль/л, терапию препаратом можно возобновить в дозе 25 мг через день, когда концентрация калия в сыворотке крови составит <5,0 ммоль/л.

Пожилые пациенты. Коррекции стартовой дозы у пожилых пациентов не требуется. В связи с возрастным снижением функции почек у пожилых пациентов повышается риск развития гиперкалиемии, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, способствующих увеличению концентраций эплеренона в сыворотке крови, в частности при нарушении функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Рекомендуется периодически определять концентрацию калия в сыворотке крови (см. «Особые указания»).

Нарушение функции почек. Коррекции стартовой дозы у больных с легким нарушением функции почек не требуется. Рекомендуется периодически определять концентрацию калия в сыворотке крови (см. «Особые указания»). Эплеренон не удаляется при диализе.

Нарушение функции печени. Коррекции стартовой дозы у больных с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести не требуется. Учитывая увеличение концентрации эплеренона у таких больных, рекомендуется регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови, особенно у пожилых пациентов (см. «Особые указания»).

Сопутствующая терапия. При одновременном применении препаратов, оказывающих слабое или умеренно выраженное ингибирующее действие на CYP3A4, например амиодарона, дилтиазема и верапамила, лечение препаратом Инспра® можно начать с дозы 25 мг 1 раз в сутки (см. «Взаимодействие»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В исследовании EPHESUS общая частота нежелательных явлений при применении препарата Инспра® (78,9%) была сходной с таковой при использовании плацебо (79,5%). Из-за нежелательных явлений лечение препаратом и плацебо было прекращено у 4,4 и 4,3% больных соответственно. Ниже перечислены нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании EPHESUS, которые могли быть связаны с лечением, а также серьезные нежелательные явления, частота которых значительно превышала таковую в группе плацебо. Нежелательные явления распределены по системам организма и частоте: частые>1/100, <1/10; нечастые >1/1000, <1/100.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: нечасто — эозинофилия.

Нарушения метаболизма и питания: часто — гиперкалиемия; нечасто — дегидратация, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипонатриемия.

Психические расстройства: нечасто — бессонница.

Неврологические нарушения: часто — головокружение; нечасто — головная боль.

Со стороны сердца: нечасто — фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, левожелудочковая недостаточность.

Сосудистые нарушения: часто — снижение АД; нечасто — ортостатическая гипотензия, тромбоз артерий нижних конечностей.

Со стороны системы дыхания, грудной клетки и средостения: нечасто — фарингит.

Со стороны ЖКТ: часто — диарея, тошнота; нечасто — метеоризм, рвота.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: нечасто — повышенная потливость, зуд.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нечасто — боль в спине, судороги в икроножных мышцах ног.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — нарушение функции почек.

Общие и местные: нечасто — астения, недомогание.

Лабораторные показатели: нечасто — повышение уровня остаточного азота мочевины, креатинина.

Инфекции: нечасто — пиелонефрит.

В исследовании EPHESUS отмечено увеличение числа случаев инсульта у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет). Однако частота инсульта достоверно не отличалась между группами эплеренона (30) и плацебо (22).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакодинамические взаимодействия*

Калийсберегающие диуретики и препараты калия. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, эплеренон не следует назначать больным, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия (см. раздел «Противопоказания»). Калийсберегающие диуретики могут усилить эффекты антигипертензивных средств и других диуретиков.

Препараты, содержащие литий. Взаимодействие эплеренона с литием не изучалось. Однако у больных, получавших литий в сочетании с диуретиками и ингибиторами АПФ, описаны случаи интоксикации литием. Следует избегать одновременного применения эплеренона и лития. Если подобная комбинация необходима, целесообразно контролировать концентрации лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Циклоспорин, такролимус. Эти препараты могут вызвать нарушение функции почек и повысить риск развития гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и циклоспорина или такролимуса. Если во время лечения эплереноном потребуется назначение циклоспорина или такролимуса, ре-

комендуется тщательно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел «Особые указания»).

НПВП. Лечение НПВП может привести к острой почечной недостаточности за счет прямого подавления клубочковой фильтрации, особенно у больных группы риска (пожилые пациенты и/или пациенты с дегидратацией). При совместном применении этих средств до начала и во время лечения необходимо обеспечивать адекватный водный режим и контролировать функцию почек.

Триметоприм. Одновременное применение триметоприма с эплереноном повышает риск развития гиперкалиемии. Рекомендуется контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у больных с почечной недостаточностью и у пожилых людей.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Применять эплеренон с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II следует с осторожностью. Подобная комбинация может привести к увеличению риска развития гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. у пожилых людей. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек и концентрацию калия в сыворотке крови.

Альфа$_1$-адреноблокаторы (празозин, альфузозин). При одновременном применении альфа$_1$-адреноблокаторов с эплереноном может усилиться гипотензивное действие и/или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии, в связи с чем рекомендуется контролировать АД при перемене положения тела.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен. При одновременном применении этих средств с эплереноном может усилиться антигипертензивный эффект или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии.

ГКС, тетракозактид. Одновременное применение этих средств с эплереноном может привести к ослаблению антигипертензивного эффекта (задержка натрия и жидкости).

Фармакокинетические взаимодействия

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что эплеренон не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором гликопротеина Р.

Дигоксин. AUC дигоксина при одновременном применении с эплереноном увеличивается на 16% (90% ДИ – 4–30%). Необходимо соблюдать осторожность, если дигоксин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

Варфарин. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с варфарином не выявлено. Необходимо соблюдать осторожность, если варфарин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

Субстраты CYP3A4. В специальных исследованиях признаков фармакокинетического взаимодействия эплеренона с субстратами CYP3A4, например мидазоламом и цизапридом, выявлено не было.

Ингибиторы CYP3A4

Мощные ингибиторы CYP3A4. При применении эплеренона со средствами, ингибирующими CYP3A4, возможно значимое фармакокинетическое взаимодействие. Мощный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки) вызывал увеличение AUC эплеренона на 441%. Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазадон, противопоказано (см. «Противопоказания»).

Слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4. Одновременное применение

с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом сопровождалось значимым фармакокинетическим взаимодействием (степень увеличения AUC варьировала от 98 до 187%). При одновременном применении этих средств с эплереноном доза последнего не должна превышать 25 мг (см. «Способ применения и дозы»).

Индукторы CYP3A4

Одновременный прием настойки зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) с эплереноном вызывал снижение AUC последнего на 30%. При применении более мощных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая возможное снижение эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов CYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, настойки зверобоя) не рекомендуется (см. «Особые указания»).

Антациды. На основании фармакокинетического клинического исследования значительного взаимодействия антацидов с эплереноном при их одновременном применении не предполагается.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* случаев передозировки эплеренона у человека не описано. Наиболее вероятными проявлениями передозировки могут быть снижение АД и гиперкалиемия.

Лечение: назначение активированного угля (установлено, что эплеренон активно связывается с активированным углем). При появлении симптоматической гипотензии необходимо назначить поддерживающее лечение. Эплеренон не удаляется при гемодиализе. В случае развития гиперкалиемии показана стандартная терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Гиперкалиемия.* При лечении эплереноном может развиться гиперкалиемия, которая обусловлена его механизмом действия. В начале лечения и при изменении дозы препарата у всех пациентов следует контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. В дальнейшем периодический контроль концентрации калия рекомендуется проводить пациентам с повышенным риском развития гиперкалиемии, например пожилым больным с почечной недостаточностью (см. «Способ применения и дозы») и сахарным диабетом. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, назначение препаратов калия после начала лечения эплереноном не рекомендуется. Снижение дозы эплеренона приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. В одном исследовании добавление гидрохлортиазида к эплеренону препятствовало увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. диабетической микроальбуминурией, рекомендуется регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. Хотя число больных сахарным диабетом типа 2 и микроальбуминурией в исследовании EPHESUS было ограниченным, тем не менее, в этой небольшой выборке было отмечено увеличение частоты гиперкалиемии. В связи с этим у таких больных лечение следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

Нарушение функции печени. У больных с легким или умеренным нарушением функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) увеличения концентрации калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л выявлено не было. У таких пациентов следует контролировать уровень электролитов. У больных с тяжелым нарушением функции печени эплеренон не изучался, поэтому его применение противопоказано (см. «Противопоказания»).

Индукторы CYP3A4. Одновременное применение эплеренона с мощными индукторами CYP3A4 не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Циклоспорин, такролимус, препараты, содержащие литий. Во время лечения эплереноном следует избегать назначения этих средств (см. «Взаимодействие»).

Лактоза. Таблетки содержат лактозу, поэтому их не следует назначать больным с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Эффекты эплеренона на способность управлять автомобилем или пользоваться техникой не изучались. Эплеренон не вызывает сонливости или нарушения когнитивной функции, однако необходимо учитывать возможность появления головокружения при лечении этим препаратом.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг,50 мг.* 14 табл. в блистере. 2 блистера в картонной пачке. 10 табл. в блистере. 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ирбесартан (Irbesartanum)*

Синонимы

Апровель®: табл. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 90

ИРУЗИД® (IRUZID®)

Гидрохлоротиазид* + Лизиноприл. *245*

BELUPO d.d. (Республика Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активные вещества:
лизиноприла дигидрат (в пересчете на лизиноприл безводный) . . . . . 10 мг
гидрохлоротиазид . . . . . 12,5 мг

вспомогательные вещества: маннитол; кальция фосфата дигидрат; крахмал кукурузный; крахмал прежелатинизированный; магния стеарат; индигокармин

Таблетки . . . . 1 табл.

активные вещества:
лизиноприла дигидрат (в пересчете на лизиноприл безводный) . . . . . 20 мг
гидрохлоротиазид . . . . . 12,5 мг

вспомогательные вещества: маннитол; кальция фосфата дигидрат; крахмал кукурузный; крахмал прежелатинизированный; краситель железа оксид желтый; магния стеарат

Таблетки . . . . 1 табл.

активные вещества:
лизиноприла дигидрат (в пересчете на лизиноприл безводный) . . . . . 20 мг
гидрохлоротиазид . . . . . 25 мг

вспомогательные вещества: маннитол; кальция фосфата дигид-

табл. 20 мг+12,5 мг, бл. 30, пач. картон. 1
Ирузид®

рат; крахмал кукурузный; крахмал прежелатинизированный; краситель железа оксид красный; магния стеарат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 10+12,5 мг:* синие, двояковыпуклые, гексагональные.
Таблетки 20+12,5 мг: желтые, двояковыпуклые, гексагональные.
Таблетки 20+25 мг: светло-розовые, двояковыпуклые, круглые.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Гипотензивное комбинированное средство. Обладает антигипертензивным и диуретическим действием.
Лизиноприл
Ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез ПГ. Снижает ОПСС, АД, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности к нагрузкам у больных хронической сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевые ренин-ангиотензиновые системы. При длительном применении уменьшается выраженность гипертрофии миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у больных хронической сердечной недостаточностью, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.
Антигипертензивный эффект начинается приблизительно через 6 ч и сохраняется в течение 24 ч. Продолжительность эффекта также зависит от величины дозы. Начало действия — через 1 ч, максимальный эффект определяется через 6–7 ч. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1–2 мес.
При резкой отмене препарата не наблюдается выраженного повышения АД.
Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. У больных с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия.
Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у больных с сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.
Гидрохлоротиазид
Тиазидный диуретик, диуретический эффект которого связан с нарушением реабсорбции ионов натрия, хлора, калия, магния, воды в дистальном отделе нефрона; задерживает выведение ионов кальция, мочевой кислоты. Обладает антигипертензивными свойствами; гипотензивное действие развивается за счет расширения арте-

табл. 20 мг + 25 мг,
бл. 30, пач. картон. 1
Ирузид®

риол. Практически не оказывает влияния на нормальное АД. Диуретический эффект наступает через 1–2 ч, достигает максимума через 4 ч и продолжается 6–12 ч.

Антигипертензивное действие наступает через 3–4 дня, но для достижения оптимального терапевтического эффекта может потребоваться 3–4 нед.

Лизиноприл и гидрохлоротиазид, если применяются одновременно, оказывают аддитивный антигипертензивный эффект.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия (у больных, которым показана комбинированная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату, другим ингибиторам АПФ и производным сульфаниламидов;
- анурия;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина < 30 мл/мин);
- ангионевротический отек (в т.ч. и в анамнезе при применении ингибиторов АПФ);
- гемодиализ с использованием высокопроточных мембран;
- гиперкальциемия;
- гипонатриемия;
- порфирия;
- прекома;
- печеночная кома;
- тяжелые формы сахарного диабета;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

табл. 10 мг + 12,5 мг, бл. 30, пач. картон. 1
Ирузид®

С осторожностью: аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия; двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией; состояние после трансплантации почек; почечная недостаточность (Cl креатинина >30 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; артериальная гипотензия; гипоплазия костного мозга; гипонатриемия (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете); гиповолемические состояния (в т.ч. диарея, рвота); заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия); сахарный диабет; подагра, гиперурикемия; угнетение костномозгового кроветворения; гиперкалиемия; ИБС; цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); тяжелая хроническая сердечная недостаточность; печеночная недостаточность; пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение лизиноприла в период беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. Прием ингибиторов во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативных влияниях препарата на плод в случае применения во время I триместра нет. За новорожденными и

грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.
На период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*
По 1 табл. Ирузида® 10+12,5 мг или 20+12,5 мг 1 раз в сутки. Иногда, при необходимости, дозу можно увеличить до Ирузида® 20+25 мг 1 раз в сутки.
Доза при почечной недостаточности
У больных с Cl креатинина от 30 и до 80 мл/мин препарат можно применять только после подбора дозы отдельных компонентов препарата. Рекомендованная начальная доза лизиноприла при неосложненной почечной недостаточности — 5–10 мг.
Предшествующая терапия диуретиками
Симптоматическая гипотензия может возникать после приема начальной дозы препарата Ирузид®. Такие случаи встречаются чаще у больных с потерей жидкости и электролитов вследствие предшествовавшего лечения диуретиками. Поэтому надо прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до начала лечения Ирузидом® (см. «Особые указания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты — головокружение, головная боль.
Прочие побочные явления
Со стороны ССС: выраженное снижение АД, боль в груди; редко — ортостатическая гипотензия, тахикардия, брадикардия, появление симптомов сердечной недостаточности, нарушение AV проводимости, инфаркт миокарда.
Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, боли в животе, сухость во рту, диарея, диспепсия, анорексия, изменение вкуса, панкреатит, гепатит (гепатоцеллюлярный и холестатический), желтуха.
Со стороны кожных покровов: крапивница, повышение потоотделения, фотосенсибилизация, кожный зуд, выпадение волос.
Со стороны нервной системы: лабильность настроения, нарушение концентрации внимания, парестезии, повышенная утомляемость, сонливость, судорожные подергивания мышц конечностей и губ; редко — астенический синдром, спутанность сознания.
Со стороны дыхательной системы: диспноэ, бронхоспазм, апноэ.
Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, анемия (снижение содержания гемоглобина, гематокрита, эритроцитопения).
Аллергические реакции: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани (см. «Особые указания»), кожные высыпания, зуд, лихорадка, васкулит, положительные реакции на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилия.
Со стороны мочеполовой системы: уремия, олигурия/анурия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, снижение потенции.
Лабораторные показатели: гиперкалиемия и/или гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипохлоремия, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипергликемия, повышение уровня мочевины и креатинина в плазме крови; гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение толерантности к глюкозе, повышение активности печеночных трансаминаз, особенно при наличии в анамнезе заболеваний почек, сахарного диабета и реноваскулярной гипертензии.
Прочие: сухой кашель, артралгия, артрит, миалгия, лихорадка, нарушение развития плода, обострение подагры.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий — повышается риск развития гиперкалиемии, особенно у больных с нарушенной функцией почек. Поэтому их можно совместно назначать только на основе индивидуального решения лечащего врача при регулярном контроле уровня калия в сыворотке и функции почек.

При одновременном применении с вазодилататорами, барбитуратами, фенотиазинами, трициклическими антидепрессантами, этанолом — усиление гипотензивного действия.

При одновременном применении с НПВС (в т.ч. индометацин), эстрогенами — снижение антигипертензивного действия лизиноприла.

При одновременном применении с препаратами лития — замедляется выведения лития из организма (усиление кардиотоксического и нейротоксического действия лития).

При одновременном применении с антацидами и колестирамином — снижение всасывания в ЖКТ.

Препарат усиливает нейротоксичность салицилатов, ослабляет действие пероральных гипогликемических препаратов, норэпинефрина, эпинефрина и противоподагрических препаратов, усиливает эффекты (включая побочные) сердечных гликозидов, действие периферических миорелаксантов, уменьшает выведение хинидина.

Уменьшает эффект пероральных контрацептивов. Этанол усиливает гипотензивный эффект препарата. При одновременном приеме метилдопы повышается риск развития гемолиза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запоры, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: симптоматическая терапия, в/в введение жидкости, контроль АД, терапия, направленная на коррекцию дегидратации и нарушений водно-солевого баланса. Контроль мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Симптоматическая гипотензия*

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема жидкости, вызванном терапией диуретиками, уменьшением количества соли в пище, диализом, диареей или рвотой (см. «Взаимодействие» и «Побочные действия»). У больных хронической сердечной недостаточностью с одновременной почечной недостаточностью или без нее возможно выраженное снижение АД. Гипотензия чаще выявляется у больных с тяжелой степенью сердечной недостаточности как следствие применения больших доз диуретиков, гипонатриемии или нарушенной функции почек. У таких больных лечение надо начинать под строгим контролем врача. Подобных правил надо придерживаться при назначении больным с ИБС или цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата.

До начала лечения по возможности следует нормализовать концентрацию натрия и/или восполнить потерянный объем жидкости, тщательно контролировать действие начальной дозы препарата на больного.

Нарушение функции почек

У больных хронической сердечной недостаточностью выраженное снижение АД после начала лечения ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему ухудшению почечной функции. Отмечены случаи острой почечной недостаточности. У боль-

ных с двухсторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, получавших ингибиторы АПФ, отмечалось повышение мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно обратимое после прекращения лечения. Чаще эти изменения встречались у больных с почечной недостаточностью.

Повышенная чувствительность/Ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани может возникнуть в любой период лечения, редко отмечался у больных, лечившихся ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. В таком случае лечение лизиноприлом необходимо как можно скорее прекратить и установить за больным наблюдение до полной регрессии симптомов. В случаях, когда отек возник только на лице и губах, он чаще всего проходит без лечения, однако возможно назначение антигистаминных препаратов.

Ангионевротический отек с отеком гортани может быть фатальным. Когда охвачены язык, надгортанник или гортань, может произойти обструкция дыхательных путей, поэтому надо немедленно проводить соответствующую терапию (0,3–0,5 мл раствора эпинефрина (адреналина) 1:1000 п/к) и/или предпринимать меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

У больных, у которых в анамнезе уже был ангионевротический отек, не связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ, может быть повышен риск его развития во время лечения ингибитором АПФ.

Кашель

При применении ингибитора АПФ отмечался сухой, длительный кашель, который исчезает после прекращения лечения ингибитором АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля, надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибитора АПФ.

Больные, находящиеся на гемодиализе

Анафилактическая реакция отмечена и у больных, подвергнутых гемодиализу с использованием диализных мембран с высокой проницаемостью, которые одновременно принимают ингибиторы АПФ. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого антигипертензивного препарата.

Хирургия/Общая анестезия

При применении препаратов, снижающих АД, у больных при обширном хирургическом вмешательстве или во время общей анестезии лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II. Выраженное снижение АД, которое считают следствием этого механизма, можно устранить увеличением ОЦК.

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

Калий в сыворотке

В некоторых случаях отмечалась гиперкалиемия.

Факторы риска для развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет, прием препаратов калия или препаратов, вызывающих увеличение концентрации калия в крови (например гепарин), особенно у больных с нарушенной функцией почек.

У больных, у которых существует риск симптоматической гипотензии (находящиеся на малосолевой или бессолевой диете) с или без гипонатриемии, а также у пациентов, которые получали высокие дозы диуретиков, потерю жидкости и солей необходимо скомпенсировать перед началом лечения.

Метаболические и эндокринные эффекты

Тиазидные диуретики могут влиять на толерантность к глюкозе, поэтому

необходимо корректировать дозы противодиабетических ЛС.
Тиазидные диуретики могут снижать выделение кальция с мочой и вызывать гиперкальциемию. Выраженная гиперкальциемия может быть симптомом скрытого гиперпаратиреоза. Рекомендуется прекратить лечение тиазидными диуретиками до проведения теста по оценке функции паращитовидных желез.
В период лечения препаратом необходим регулярный контроль в плазме крови калия, глюкозы, мочевины и липидов.
В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. алкоголь усиливает гипотензивное действие препарата.
Следует соблюдать осторожность при выполнении физических упражнений, жаркой погоде (риск развития дегидратации и чрезмерного снижения АД из-за снижения ОЦК).
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможно головокружение, особенно в начале курса лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 10+12,5 мг, 20+12,5 мг, 20+25 мг.* По 30 табл. в ПВХ/ПВДХ-алюминиевом блистере.Один блистер помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Йопромид (Iopromidum)*

Синонимы

Ультравист®: р-р д/ин. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 671

Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол (Kalii chloridum + Calcii chloridum + Magnii chloridum + Natrii lactas + Natrii chloridum + Sorbitolum)

Синонимы

Реосорбилакт®: р-р д/инф. *(Юрия-Фарм)* 616

Кандесартан (Candesartanum)*

Синонимы

Атаканд®: табл. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)*. 115

КАРДИОГЕН® (CARDIOGEN®)

ООО «ТД Пептид Био» (Россия)

капс. 0,2 г, бл. 20, уп. картон. 3
Кардиоген®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ
Капсулы . . . . 1 капс.

пептидный комплекс АКС-К (аланин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, аргинин) — Кардиоген®. . . . . 100 мкг
вспомогательные вещества: МКЦ, сахар свекловичный, лактоза, крахмал, твин-80

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологически активная добавка к пище. Источник пептидов, обладающих тканеспецифическим действием на клетки миокарда.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. *Улучшающее функционирование сердечно-сосудистой системы.*

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Результаты клинических исследований показали, что пептиды, входящие в состав Кардиогена®, положительно влияют на обменные процессы в клетках миокарда, улучшают сократительную функцию миокарда у больных ишемической болезнью сердца, улучшают переносимость физических нагрузок и нормализуют параметры функционирования сердечно-сосудистой системы.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. Кардиоген® целесообразно использовать у людей средней и старшей возрастных групп для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, улучшения функционального состояния миокарда и повышения переносимости физических нагрузок.
Применение Кардиогена® повышает эффективность комплексного лечения ИБС, в т.ч. стенокардии, в сочетании с артериальной гипертонией, гипертрофией левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- индивидуальная непереносимость компонентов;
- беременность;
- кормление грудью.

Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

капс. 0,2 г, бл. 10, уп. картон. 3
Кардиоген®

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* во время еды. Взрослым — по 1–2 капс. 1–2 раза в день. Продолжительность приема — 1 мес. Целесообразно провести повторный курс через 4–6 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 0,2 г.* В блистере 10 или 20 шт.; в пачке картонной 3 блистера.

КАРДИОМАГНИЛ® (CARDIOMAGNYL®)

Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид *140*

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.

активные вещества:
ацетилсалициловая кислота..... 75/150 мг
магния гидроксид.. 15,2/30,39 мг
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный; МКЦ; магния стеарат; крахмал картофельный; гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 15); макрогол (пропиленгликоль); тальк

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 75/15,2 мг ацетилсалициловой кислоты и магния гидроксида, соответственно:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета в форме стилизованного «сердца».
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 150/30,39 мг ацетилсалициловой кислоты и магния гидроксида, соответственно: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальной формы с риской на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. В основе механизма действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) лежит необратимая ингибиция ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана A_2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Считают, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях. АСК обладает также противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим эффектом.
Магния гидроксид, входящий в состав Кардиомагнила®, защищает слизистую оболочку ЖКТ от воздействия АСК.

табл. п.п.о. 150 мг + 30,39 мг, фл. темн. стекл. 30, 100
Кардиомагнил®

ФАРМАКОКИНЕТИКА. АСК всасывается из ЖКТ практически полностью. $T_{1/2}$ АСК составляет около 15 мин, т.к. при участии ферментов АСК быстро гидролизуется в салициловую кислоту (СК) в кишечнике, печени и плазме крови. $T_{1/2}$ СК составляет около 3 ч, но он может значительно увеличиваться при одновременном введении больших доз АСК (более 3 г) в результате насыщения ферментных систем.
Биодоступность АСК составляет около 70%, но эта величина в значительной степени колеблется, поскольку АСК подвергается пресистемному гидролизу (слизистая ЖКТ, печень) в СК под действием ферментов. Биодоступность СК составляет 80–100%.
Используемые дозы магния гидроксида не влияют на биодоступность ацетилсалициловой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ
- первичная профилактика таких сердечно-сосудистых заболеваний, как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска (например сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст);
- профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов;
- профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика);
- нестабильная стенокардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС;
- кровоизлияние в головной мозг;
- склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез);
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС;
- эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (в фазе обострения);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина – < 10 мл/мин);
- беременность (I и III триместры);
- период лактации;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю);
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: подагра, гиперурикемия; наличие в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа; аллергические состояния; II триместр беременности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение больших доз салицилатов в первые 3 мес беременности ассоциируется с повышенной частотой дефектов развития плода. Во II триместре беременности салицилаты можно назначать только с учетом строгой оценки риска и пользы.

В последнем триместре беременности салицилаты в высокой дозе (>300 мг/сут) вызывают торможение родовой деятельности, преждевременное закрытие артериального протока у плода, повышенную кровоточивость у матери и плода, а назначение непосредственно перед родами может вызвать внутричерепные кровоизлияния, особенно у недоношенных детей.

Назначение салицилатов в последнем триместре беременности противопоказано.

Применение в период лактации

Салицилаты и их метаболиты в небольших количествах проникают в грудное молоко.

Случайный прием салицилатов в период лактации не сопровождается развитием побочных реакций у ребенка и не требует прекращения грудного вскармливания. Однако при длительном применении препарата или назначении его в высокой дозе кормление грудью следует немедленно прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Таблетку проглатывают целиком, запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть.

Первичная профилактика таких сердечно-сосудистых заболеваний, как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска (например сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой

табл. п.п.о. 75 мг + 15,2 мг, фл. темн. стекл. 30, 100
Кардиомагнил®

К

возраст) — 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 150 мг, в первые сутки, затем — по 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 75 мг, 1 раз в сутки.

Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов — 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки.

Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) — 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки.

Нестабильная стенокардия — 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (≥1/10); часто (>1/100, <1/10); иногда (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, < 1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Аллергические реакции: крапивница (часто), отек Квинке (часто).

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции (иногда).

Со стороны ЖКТ: тошнота (часто), изжога (очень часто), рвота (часто), болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (иногда), в т.ч. перфоративные (редко), желудочно-кишечные кровотечения (иногда), повышение активности печеночных ферментов (редко), стоматит (очень редко), эзофагит (очень редко), эрозивные поражения верхних отделов ЖКТ (очень редко), стриктуры (очень редко), колит (очень редко), синдром раздраженного кишечника (очень редко).

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (часто).

Со стороны системы кроветворения: повышенная кровоточивость (очень часто), анемия (редко), гипопротромбинемия (очень редко), тромбоцитопения (очень редко), нейтропения, апластическая анемия (очень редко), эозинофилия (очень редко), агранулоцитоз (очень редко).

Со стороны ЦНС: головокружение (иногда), головная боль (часто), бессонница (часто), сонливость (иногда), шум в ушах, внутримозговое кровоизлияние (редко).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении АСК усиливает действие следующих лекарственных препаратов:

- метотрексата — за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками;
- гепарина и непрямых антикоагулянтов — за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямых антикоагулянтов из связи с белками;
- тромболитических и антитромбоцитарных препаратов (тиклопидина);
- дигоксина — вследствие снижения его почечной экскреции;
- гипогликемических средств (инсулина и производных сульфонилмочевины) — за счет гипогликемических свойств самой АСК в высоких дозах и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками;
- вальпроевой кислоты — за счет вытеснения ее из связи с белками.

Аддитивный эффект наблюдается при одновременном приеме АСК с этанолом (алкоголем).

АСК ослабляет действие урикозурических средств (бензбромарона) вследствие конкурентной тубулярной элиминации мочевой кислоты.

Усиливая элиминацию салицилатов, системные ГКС ослабляют их действие.

Антациды и колестирамин снижают всасывание препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы передозировки средней степени тяжести:* тошнота, рвота, шум в ушах,

ухудшение слуха, головокружение, спутанность сознания.

Лечение: промыть желудок, принять активированный уголь. Лечение симптоматическое.

Симптомы передозировки тяжелой степени: лихорадка, гипервентиляция, кетоацидоз, респираторный алкалоз, кома, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, выраженная гипогликемия.

Лечение: немедленная госпитализация в специализированные отделения для проведения экстренной терапии — желудочный лаваж, определение кислотно-щелочного баланса, щелочной и форсированный щелочной диурез, гемодиализ, введение растворов, активированный уголь, симптоматическая терапия. При проведении щелочного диуреза необходимо добиться значений pH между 7,5 и 8. Форсированный щелочной диурез следует проводить, когда концентрация салицилатов в плазме составляет более 500 мг/л (3,6 ммоль/л) у взрослых и 300 мг/л (2,2 ммоль/л) у детей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат следует применять после назначения врача.

АСК может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции повышенной чувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие препараты (например кожные реакции, зуд, крапивница).

АСК может вызвать кровотечения различной степени выраженности во время и после хирургических вмешательств.

Сочетание АСК с антикоагулянтами, тромболитиками и антитромбоцитарными препаратами сопровождается повышенным риском развития кровотечений.

АСК в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных лиц (имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты).

Сочетание АСК с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кроветворения.

Высокие дозы АСК оказывают гипогликемический эффект, что необходимо иметь в виду при назначении ее пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства.

При сочетанном назначении ГКС и салицилатов следует помнить, что во время лечения уровень салицилатов в крови снижен, а после отмены ГКС возможна передозировка салицилатов.

Не рекомендуется сочетание АСК с ибупрофеном, поскольку последний ухудшает благоприятное влияние АСК на продолжительность жизни.

Превышение дозы АСК сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения.

Передозировка особенно опасна у пациентов пожилого возраста.

При сочетании АСК с алкоголем повышен риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинения времени кровотечения.

Влияние на способность управлять автомобилем/движущимися механизмами. Не наблюдается.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг+15,2 мг и 150 мг+30,39 мг:* в стеклянных флаконах коричневого цвета, укупоренных навинчивающимися крышками белого цвета из ПЭ с вмонтированными съемными колпачками с уплотнителями, к которым прикреплены кольца для отрыва уплотняющих прокладок, обеспечивающих контроль первого вскрытия, по 30 или 100 шт.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КАРДИОНАТ (CARDIONATE)

Мельдоний*. 476

STADA CIS (Россия)

капс. 250 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 4
Кардионат

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
мельдония дигидрат (триметилгидразиния пропионата дигидрат) в пересчете на дигидрат без адсорбированной влаги . . . 250 мг
500 мг
(в пересчете на безводное вещество — 200,5 мг или 400,1 мг соответственно)
вспомогательные вещества: крахмал картофельный; кремния диоксид коллоидный (аэросил); кальция стеарат
состав капсулы: желатин; титана диоксид

Раствор для инъекций . . . . . 1 мл
активное вещество:
триметилгидразиния пропионата дигидрат в пересчете на дигидрат без адсорбированной влаги . . . 100 мг
(в пересчете на безводное вещество — 80,2 мг)
вспомогательные вещества: вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Капсулы 250 мг: твердые желатиновые капсулы № 1 белого цвета. Содержимое капсул — белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен, допускается комкование.
Капсулы 500 мг: твердые желатиновые капсулы № 00 белого цвета с крышечкой розового цвета. Содержимое капсул — белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен, допускается комкование.
Раствор для инъекций: прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Синтетический аналог гамма-бутиробетаина, ингибирует гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот — производных ацилкарнитина и ацилкофермента А.
Кардиопротективное средство, нормализующее метаболизм миокарда. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активацию

тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротективное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, сокращает реабилитационный период.

При сердечной недостаточности повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии глазного дна. Характерно также тонизирующее действие на ЦНС, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервных систем у больных хроническим алкоголизмом в период абстиненции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность — 78%. C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. $T_{1/2}$ при приеме внутрь зависит от дозы, составляет 3–6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- сниженная работоспособность, физическое перенапряжение (в т.ч. у спортсменов), послеоперационный период для ускорения реабилитации;
- в составе комбинированной терапии ИБС (стенокардия), хронической сердечной недостаточности, кардиалгии на фоне дисгормональной дистрофии миокарда;
- абстинентный алкогольный синдром (в комбинации со специфической терапией);
- нарушения кровоснабжения головного мозга (инсульт, цереброваскулярная недостаточность).

Дополнительно для раствора для инъекций:

- острое нарушение кровообращения в сетчатке, гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (в т.ч. диабетическая и гипертоническая) — только для парабульбарного введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации.

С осторожностью: заболевания печени и/или почек.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность применения препарата во время беременности не доказана. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности его не назначают.

Не выяснено, выделяется ли препарат с молоком матери. Если лечение кардионатом для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Капсулы: внутрь*, проглатывая целиком, запивая водой.

Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется применять в первой половине дня.

Стабильная стенокардия — по 0,5–1 г в день в 1 или 2 приема в течение первых 3–4 дней, далее — 2 раза в неделю. Курс лечения — 4–6 нед.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда — по 500 мг в день. Курс лечения — 12 дней.

Хронический алкоголизм — по 0,5 г 4 раза в день. Курс лечения — 7–10 дней.

Хронические нарушения мозгового кровообращения — по 0,5 г в день. Курс лечения — 2–3 нед.

При снижении работоспособности и физическом перенапряжении (в т.ч. у спортсменов). Взрослым — по 0,5–1 г в 1–2 приема. Курс лечения — 10–14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2–3 нед.

Спортсменам — по 0,5–1 г 2 раза в день перед тренировками. Продолжительность курса в подготовительный период — 14–21 день, в период соревнований — 10–14 дней.

Раствор для инъекций: в/в, в/м, ретробульбарно и субконъюнктивально.

Повышенные умственные и физические нагрузки: в/в, по 10 мл 1 раз в сутки. Курс лечения — 10–14 дней. При необходимости курс повторяют через 2–3 нед.

При сердечно-сосудистых заболеваниях (в составе комплексной терапии): в/в, по 5–10 мл раствора для инъекций (500 мг/5 мл); курс лечения — 10–14 дней.

Нарушение мозгового кровообращения: острая фаза — в/в, по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем переходят на пероральный прием.

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения: в/м, по 500 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 10–14 дней, затем переходят на пероральный прием.

Хронический алкоголизм: в/в, по 500 мг 2 раза в сутки. Курс лечения — 7–10 дней.

Сосудистая патология глазного дна и дистрофия сетчатки: ретробульбарно и субконъюктивально вводят по 0,5 мл раствора для инъекций 500 мг/5 мл в течение 10 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко — аллергические реакции (покраснение, высыпания, зуд, отек), а также диспептические явления, тахикардия, снижение АД, возбуждение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов.

Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, альфа-адреноблокаторами, гипотензивными средствами и периферическими вазодилататорами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки Кардионата неизвестны. Препарат малотоксичен и не вызывает побочных эффектов, опасных для здоровья пациентов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Нет достаточных данных о применении кардионата у детей. Триметилгидразиния пропионата дигидрат не является препаратом I ряда при остром коронарном синдроме, и его применение не является остро необходимым.

Нет данных о неблагоприятном воздействии препарата на скорость психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 250 мг и 500 мг.* По 10 капс. в контурной ячейковой упаковке; в картонной пачке 2 или 4 упаковки.

Раствор для инъекций, 100 мг/мл. По 5 мл в ампуле. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в комплекте с ножом ампульным (в случае использования ампул с точкой или кольцом облома

нож не вкладывают) помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КАРДУРА® (CARDURA®)

Доксазозин* **266**

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

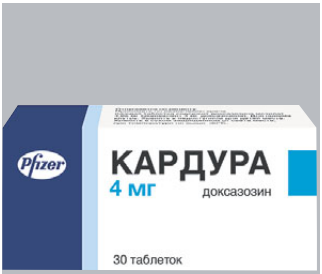


табл. 4 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Кардура®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.

активное вещество:
доксазозина мезилат .... 1,213 мг
2,43 мг
4,85 мг
(эквивалентно 1/2/4 мг доксазозина)

вспомогательные вещества (таблетки 1 и 2 мг): карбоксиметилкрахмал натрия — 1,2 мг; лактозы моногидрат — 40 мг; МКЦ — 76,382/75,17 мг; магния стеарат — 1,08 мг; натрия лаурилсульфат — 0,12 мг

вспомогательные вещества (таблетки 4 мг): карбоксиметилкрахмал натрия — 2,4 мг; лактозы моногидрат — 80 мг; МКЦ — 150,35 мг; магния стеарат — 2,16 мг; натрия лаурилсульфат — 0,24 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 1 мг:* белые, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне — гравировка «CN 1», на другой стороне — гравировка лого Pfizer.
Таблетки 2 мг: белые, овальные, двояковыпуклые, на одной стороне — гравировка «CN 2» и риска, на другой стороне — гравировка лого Pfizer.
Таблетки 4 мг: белые, ромбовидные, двояковыпуклые, на одной стороне — гравировка «CN 4» и риска, на другой стороне — гравировка лого Pfizer.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *ДГПЖ*
Назначение доксазозина больным с симптомами ДГПЖ приводит к значительному улучшению показателей уродинамики и уменьшению проявлений симптомов заболевания. Это действие препарата связывают с селективной блокадой альфа$_1$-адренорецепторов, расположенных в строме и капсуле предстательной железы, шейке мочевого пузыря.
Доказано, что доксазозин является эффективным блокатором подтипа 1А альфа$_1$-адренорецепторов, которые составляют приблизительно 70% от всех подтипов, альфа$_1$-адренорецепторов, находящихся в предстательной железе. Этим и объясняется его действие у пациентов с ДГПЖ.
Поддерживающий эффект лечения доксазозином и его безопасность доказаны при длительном применении препарата (например до 48 мес).
Артериальная гипертензия
Применение доксазозина у больных артериальной гипертензией приводит к значимому снижению АД в результате уменьшения ОПСС. Появление этого эффекта связывают с селективной блокадой альфа$_1$-адренорецепторов, расположенных в сети сосудов. При приеме препарата 1 раз в сутки клинически значимый антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, АД снижается посте-

пенно; максимальный эффект наблюдается обычно через 2–6 ч после приема препарата внутрь. У больных артериальной гипертензией АД при лечении доксазозином было одинаковым в положении лежа и стоя.

Отмечено, что в отличие от неселективных альфа$_1$-адреноблокаторов при длительном лечении доксазозином толерантность к препарату не развивалась. При проведении поддерживающей терапии повышение активности ренина плазмы крови и тахикардия встречаются нечасто.

Доксазозин оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови, значительно повышая соотношение содержания ЛПВП к общему холестерину и значительно снижая содержание общих триглицеридов и общего холестерина. В связи с этим он имеет преимущество перед диуретиками и бета-адреноблокаторами, которые не влияют благоприятно на указанные параметры. Учитывая установленную связь артериальной гипертензии и липидного профиля крови с ИБС, нормализация АД и концентрации липидов на фоне приема доксазозина приводят к снижению риска развития ИБС.

Наблюдалось, что лечение доксазозином приводило к регрессии гипертрофии левого желудочка, угнетению агрегации тромбоцитов и усилению активности тканевого активатора плазминогена. Кроме того, установлено, что доксазозин повышает чувствительность к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Доксазозин не обладает побочными метаболическими эффектами и может применяться у больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом, левожелудочковой недостаточностью и подагрой.

Исследования *in vitro* показали антиоксидантные свойства 6'- и 7'- гидроксиметаболитов доксазозина в концентрации 5 мкмоль.

В контролируемых клинических исследованиях, проведенных у больных артериальной гипертензией, лечение доксазозином сопровождалось улучшением эректильной функции. Кроме того, у больных, получавших доксазозин, вновь возникшие нарушения эректильной функции отмечались реже, нежели у пациентов, получавших антигипертензивные средства.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь в терапевтических дозах доксазозин хорошо всасывается; T_{max} в крови достигается примерно через 2 ч.

Доксазозин примерно на 98% связывается с белками плазмы крови.

Первичными путями метаболизма доксазозина являются О-деметилирование и гидроксилирование.

Выведение из плазмы крови является двухфазным, с конечным $T_{1/2}$ 22 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Доксазозин подвергается активной биотрансформации; лишь менее 5% дозы выводится в неизмененном виде.

Применение у особых групп пациентов

По данным фармакокинетических исследований, у пожилых пациентов и больных почечной недостаточностью фармакокинетика препарата существенно не отличается от таковой у больных более молодого возраста с нормальной функцией почек.

Имеются лишь ограниченные данные, полученные у пациентов с нарушенной функцией печени, о влиянии препаратов, способных изменять печеночный метаболизм (например циметидин). В клиническом исследовании у 12 больных с умеренным нарушением функции печени однократное применение доксазозина сопровождалось увеличением AUC на 43% и снижением истинного перорального клиренса на 40%. Необходимо соблюдать осторожность при назначении доксазозина, равно как и других ЛС, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам

с нарушениями функции печени (см. «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- задержка оттока мочи и симптомы, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы;
- артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к хиназолинам, доксазозину или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- возраст до 18 лет;
- тяжелая печеночная недостаточность в связи с отсутствием опыта применения у данной категории пациентов;
- инфекции мочевыводящих путей;
- анурия;
- прогрессирующая почечная недостаточность;
- гипотензия и склонность к ортостатическим нарушениям (в т.ч. в анамнезе);
- сопутствующая обструкция верхних мочевыводящих путей;
- камни в мочевом пузыре.

С осторожностью: митральный и аортальный стеноз, сердечная недостаточность с повышением минутного выброса, правожелудочковая недостаточность, обусловленная эмболией легочной артерии или экссудативным перикардитом, левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения, нарушения мозгового кровообращения, пожилой возраст, одновременное применение с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), т.к. может возникать симптоматическая гипотензия, печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Хотя в экспериментах на животных препарат не оказывал тератогенное действие, но при применении его в исключительно высоких дозах наблюдалось снижение выживаемости плода. Указанные дозы примерно в 300 раз превосходили максимальные рекомендуемые дозы для человека. Из-за отсутствия адекватных хорошо контролируемых исследований у беременных или кормящих женщин, безопасность применения препарата Кардура во время беременности или в период кормления грудью еще не установлена. В связи с этим во время беременности или в период лактации препарат Кардура может быть использован только тогда, когда по мнению врача, потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь* (возможно применение как утром, так и вечером).

ДГПЖ

Рекомендуемая начальная доза препарата Кардура составляет 1 мг 1 раз в сутки для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (см. «Особые указания»). В зависимости от индивидуальных особенностей показателей уродинамики и наличия симптомов ДГПЖ, дозу можно увеличить до 2 мг, а затем — до 4 мг и до максимальной рекомендуемой дозы — 8 мг. Рекомендуемый интервал для повышения дозы составляет 1–2 нед. Обычно рекомендуемая доза равна 2–4 мг 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия

Дозировка варьирует от 1 до 16 мг/сут. Лечение рекомендуется начинать с 1 мг 1 раз в сутки в течение 1 или 2 нед для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (феномен первой дозы) (см. «Особые

указания»). После приема первой дозы пациенту необходимо мониторирование АД в течение 6–8 ч. Это требуется в связи с возможностью развития феномена первой дозы, особенно выраженной на фоне предшествующего приема диуретиков.

В течение последующих 1 или 2 нед доза может быть увеличена до 2 мг 1 раз в сутки. Для достижения желаемого снижения АД, если необходимо, суточную дозу следует увеличивать постепенно, соблюдая равномерные интервалы до 4 мг, 8 мг и до максимальной — 16 мг, в зависимости от выраженности реакции пациента на прием препарата.

Обычно доза составляет 2–4 мг 1 раз в сутки.

Если к терапии добавляется диуретик или другое гипотензивное средство, необходимо корректировать дозу препарата Кардура в зависимости от состояния пациента с дальнейшим ее титрованием под контролем врача.

В случае если терапия препаратом Кардура была прервана на несколько дней, возобновлять применение препарата следует с начальной дозы.

Применение у пациентов пожилого возраста. Корректировка дозы не требуется.

Применение при почечной недостаточности. Фармакокинетика доксазозина у больных почечной недостаточностью не меняется, а сам препарат не ухудшает имеющуюся почечную дисфункцию, поэтому у таких больных его применяют в обычных дозах.

Применение при печеночной недостаточности. Необходимо соблюдать осторожность (см. «Особые указания»).

Применение у детей. Опыт применения препарата Кардура у детей отсутствует.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: очень часто — ≥10%; часто — ≥1% и <10%; нечасто — ≥0,1% и <1%; редко — ≥0,01% и <0,1%; очень редко — <0,01%.

ДГПЖ

По данным контролируемых клинических исследований, у больных ДГПЖ встречались те же побочные реакции, что и у больных артериальной гипертензией.

При постмаркетинговом применении препарата сообщалось о следующих нежелательных реакциях.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: очень редко — лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: нечасто — шум в ушах.

Со стороны органа зрения: часто — нарушение цветового восприятия; нечасто — синдром атоничной радужки.

Со стороны ЖКТ: часто — боль в животе, диарея, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта; нечасто — метеоризм, запор, рвота.

Со стороны печени: очень редко — холестаз, гепатит, желтуха.

Со стороны иммунной системы: очень редко — анафилактические реакции.

Лабораторные показатели: нечасто — увеличение массы тела; очень редко — повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны обмена веществ: нечасто — анорексия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, мышечная слабость, миалгия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто — парестезии; нечасто — гипестезии, тремор.

Со стороны психики: часто — возбуждение, беспокойство, бессонница; нечасто — депрессия.

Со стороны мочевыводящих путей: нечасто — учащение мочеиспускания, полиурия, недержание мочи; очень редко — дизурия, гематурия, никтурия.

Со стороны репродуктивной системы: очень редко — гинекомастия, им-

потенция, приапизм; очень редко — ретроградная эякуляция.
Со стороны дыхательной системы: часто — одышка, ринит; нечасто — кашель, носовое кровотечение; очень редко — обострение имеющегося бронхоспазма.
Со стороны кожных покровов: нечасто — алопеция, кожный зуд, кожная сыпь, пурпура; очень редко — крапивница.
Со стороны ССС: нечасто — приливы крови к коже лица, выраженное снижение АД, постуральная гипотензия.
Прочие: нечасто — боли различной локализации.
Артериальная гипертензия
В контролируемых клинических исследованиях препарата Кардура наиболее часто встречались побочные реакции, которые можно отнести к типу постуральных (изредка связанные с обмороком) или неспецифических, которые включали перечисленные ниже реакции.
Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: часто — вертиго.
Со стороны ЖКТ: часто — тошнота.
Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто — головокружение, головная боль; часто — постуральное головокружение (после приема первой дозы может развиться выраженное снижение АД, которое может привести к ортостатическому головокружению, в тяжелых случаях, особенно при быстром переходе из положения лежа в положение стоя или в положение сидя — к обмороку), сонливость.
Со стороны дыхательной системы: часто — ринит.
Прочие: часто — астения, отеки нижних конечностей, утомляемость, слабость.
Следующие побочные реакции отмечалась в процессе маркетингового применении препарата Кардура у больных артериальной гипертензией, хотя в целом такие симптомы могли наблюдаться и при отсутствии лечения этим препаратом: часто — тахикардия, ощущение сердцебиения, боль в грудной клетке; нечасто — стенокардия, инфаркт миокарда и аритмии; очень редко — брадикардия, нарушения мозгового кровообращения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Совместное применение препарата Кардура с ингибиторами ФДЭ-5 у некоторых пациентов может привести к симптоматической гипотензии (см. «Особые указания»).
Бóльшая (98%) часть доксазозина в плазме крови связана с белками. Результаты исследования плазмы крови человека *in vitro* свидетельствуют о том, что доксазозин не влияет на связывание с белками дигоксина, варфарина, фенитоина или индометацина.
В клинической практике препарат Кардура применялся без каких-либо признаков взаимодействия с тиазидными диуретиками, фуросемидом, бета-адреноблокаторами, антибиотиками, гипогликемическими средствами для приема внутрь, урикозурическими средствами и антикоагулянтами.
НПВС (особенно индометацин), эстрогены и симпатомиметические средства могут снижать антигипертензивное действие доксазозина.
Доксазозин, устраняя альфа-адреностимулирующие эффекты эпинефрина, может приводить к развитию тахикардии и артериальной гипотензии.
При одновременном приеме с силденафилом для лечения легочной гипертензии повышается риск ортостатической гипотензии.
При однократном применении препарата Кардура в дозе 1 мг/сут в течение 4 дней в сочетании с приемом циметидина в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наблюдается 10% повышение средних значений AUC и статистически незначимое увеличение среднего уровня C_{max} в плазме крови и среднего $T_{1/2}$ доксазозина. Подобное 10% повышение средних значений AUC доксазозина на фоне приема циметидина

находится в рамках вариабельности (27%) средних значений AUC для доксазозина в сравнении с плацебо.

При одновременном применении с другими гипотензивными средствами усиливает выраженность их действия (необходима коррекция дозы).

Не рекомендуется принимать одновременно с другими блокаторами альфа-адренорецепторов.

При одновременном применении с индукторами микросомального окисления в печени возможно повышение эффективности доксазозина, а с ингибиторами – снижение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся обмороками.

Лечение: необходимо немедленно уложить больного на спину и приподнять ноги, при необходимости провести симптоматическую терапию. Связывание доксазозина с белками плазмы крови высокое, поэтому диализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Постуральная гипотензия/обморок*

Как и при лечении любыми альфа-адреноблокаторами, в особенности в начале терапии, у очень незначительного процента пациентов наблюдалась постуральная гипотензия, проявлявшаяся головокружением и слабостью или потерей сознания (обмороком) (см. «Способ применения и дозы»). Перед началом назначения любого альфа-адреноблокатора пациента необходимо предупредить, каким образом следует избегать симптомов развития постуральной гипотензии, в частности необходимо воздерживаться от быстрых перемен положения тела. В начале лечения препаратом Кардура пациенту следует дать рекомендации о необходимости соблюдать осторожность в случае появления слабости или головокружения.

Препарат Кардура следует применять с осторожностью у пожилых пациентов в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии. С возрастом увеличивается риск возникновения головокружения, нарушения зрения и обморока.

Пациента необходимо проинформировать об увеличении риска развития ортостатической гипотензии при употреблении алкоголя, длительном стоянии или выполнении физических упражнений, а также при жаркой погоде.

ДГПЖ

У больных ДГПЖ препарат можно назначать как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном АД. При применении препарата у больных с ДГПЖ с нормальным АД изменение последнего несущественно. При этом у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ДГПЖ возможно применение препарата в монотерапии.

Перед началом терапии гиперплазии предстательной железы необходимо исключить ее раковое перерождение. Доксазозин не влияет на концентрацию простатспецифического антигена в плазме крови.

Интраоперационный синдром атоничной радужки

Интраоперационный синдром атоничной радужки (вариант синдрома узкого зрачка) наблюдался у некоторых пациентов при проведении операции по поводу катаракты, которые получают или получали лечение альфа$_1$-адреноблокаторами. В связи с тем, что интраоперационный синдром атоничной радужки может привести к учащению осложнений во время хирургических вмешательств, необходимо предупредить оперирующего хирурга о том, что альфа$_1$-адреноблокаторы принимаются на данный момент или принимались ранее до операции.

Совместное применение с ингибиторами ФДЭ-5

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Кардура с ингибиторами ФДЭ-5, поскольку у некоторых паци-

ентов это может привести к симптоматической гипотензии.

Нарушение функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Кардура, равно как и других ЛС, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам с нарушением функции печени (см. «Фармакокинетика»), избегая назначения максимальных доз.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Несовместимость. Не известна.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки по 1 мг, 2 мг, 4 мг*. 7, 10 или 14 табл. в блистере из алюминия/ПВХ. 2 блистера по 7 табл., 1 блистер по 14 табл. или 3 блистера по 10 табл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЛОПИДЕКС® (KLOPIDEX)

Клопидогрел*. **317**

BELUPO d.d. (Республика Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.

активное вещество:

клопидогрел (в форме клопидогрела гидросульфата форма-1) . . . . . 75 мг

вспомогательные вещества: гипролоза — 6,125 мг, маннитол — 120,175 мг, МКЦ — 17,15 мг, макрогол 6000 — 2,45 мг, касторовое масло гидрогенизированное — 1,225 мг

оболочка пленочная: Opadry розовый (лактозы моногидрат — 2,8 мг; гипромеллоза (15 CPS) — 1,921 мг; титана диоксид (E171) — 1,656 мг; триацетин — 0,56 мг; железа оксид красный (E172) — 0,063 мг) — 7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с его рецептором на тромбоцитах и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов.

Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7–10 дней), а восстановление нормальной функ-

табл. п.п.о. 75 мг, бл. 15, пач. картон. 2
Клопидекс®

ции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобожденным АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи ферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление тромбоцитов. Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов. В частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3–7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, обычно — в течение 5 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

После приема внутрь в дозе 75 мг/сут быстро всасывается, характеризуется высокой абсорбцией и биодоступностью. Однако концентрация исходного вещества в плазме низкая и через 2 ч после приема не достигает предела измерения (0,025 мкг/л).

По данным почечной секреции метаболитов клопидогрела, всасывание составляет около 50%.

Распределение

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы на 98 и 94% соответственно.

Метаболизм

Клопидогрел активно метаболизируется в печени, а основной метаболит — неактивное производное карбоксиловой кислоты, составляет около 85% циркулирующего в плазме крови вещества. T_{max} этого метаболита (C_{max} — около 3 мг/л после многократного приема внутрь в дозе 75 мг) достигается через 1 ч после приема внутрь.

Активный метаболит — тиольное производное клопидогрела — образуется путем окисления клопидогрела до 2-оксо-клопидогрела и последующего гидролиза. *In vitro* этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов Р450 CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, выделенный *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя агрегацию тромбоцитов.

Выведение

Около 50% препарата выводится почками и около 46% — кишечником в течение 120 ч после приема внутрь. После однократного приема внутрь дозы 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. $T_{1/2}$ основного циркулирующего неактивного метаболита после разового и повторного приема составляет 8 ч.

Концентрация основного циркулирующего метаболита в плазме после приема 75 мг/сут у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (Cl креатинина — от 5 до 15 мл/мин) ниже по сравнению с пациентами с хронической почечной недостаточностью средней тяжести (Cl креатинина — от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Хотя ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с почечной недостаточностью тоже было ниже, чем у здоровых добровольцев, удлинение времени кровотечения было таким же, как и у здо-

ровых добровольцев, принимавших 75 мг/сут клопидогрела. Кроме того, клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.

У пациентов с циррозом печени прием клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней был безопасен и хорошо переносился. C_{max} клопидогрела при однократном и повторном применении у пациентов с циррозом печени была значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Однако плазменные концентрации основного циркулирующего метаболита и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, а также время кровотечения были сопоставимы в обеих группах.

Фармакогенетика

Несколько полиморфных ферментов системы Р450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита — 2-оксоклопидогрела.

Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллель гена изофермента CYP2C19*2 и изофермента CYP2C19*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% представителей европеоидной расы и у 99% представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные со сниженным метаболизмом, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

Пожилой возраст. Различий в показателях агрегации тромбоцитов и времени кровотечения между лицами пожилого возраста (старше 75 лет) и молодыми добровольцами не наблюдалось. Не требуется коррекция дозы для лиц пожилого возраста.

Нарушение функции почек. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (Cl креатинина от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже на 25%, чем у здоровых добровольцев; удлинение времени кровотечения одинаково в сравнении со здоровыми добровольцами, принимавшими 75 мг/сут клопидогрела.

Нарушение функции печени. Среднее время кровотечения и ингибирование АДФ-индуцированной агрегации при применении клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней у пациентов с тяжелым поражением печени сопоставимо со здоровыми добровольцами.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика атеротромботических событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;
- предотвращение атеротромботических событий (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой — АСК) у пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение (в т.ч. пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние);
- беременность и период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: умеренная печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (ХПН), патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, операции), склонность к кровотечениям, одновременный прием АСК, варфарина, НПВС (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2), гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, наследственное снижение функции CYP2C19.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Поскольку клинические данные о применении препарата во время беременности отсутствуют, не рекомендуется применение клопидогрела у беременных женщин. Препарат может быть применен во время беременности только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Испытания на животных не указывают на прямые или косвенные неблагоприятные воздействия на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.

При необходимости терапии клопидогрелом, следует прекратить грудное вскармливание, поскольку испытания на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Данные о проникновении клопидогрела в грудное молоко человека неизвестны.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи.

Для профилактики атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или диагностированной окклюзией периферических артерий — по 75 мг 1 раз в сутки.

У больных с инфарктом миокарда лечение следует начинать с первых дней по 35-й день инфаркта миокарда, а у больных с ишемическим инсультом — в сроки от 7 дней до 6 мес после ишемического инсульта.

Для предотвращения атеротромботических событий при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q) — начинают с однократного приема нагрузочной дозы — 300 мг, а затем принимают по 75 мг/сут (в сочетании с АСК в дозах 75–325 мг/сут, рекомендуемая доза — 100 мг/сут). Максимальный благоприятный эффект наступает через 3 мес. Курс лечения — до 1 года.

Для предотвращения атеротромботических событий при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) — по 75 мг/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение по крайней мере, 4 нед. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 возможно уменьшение эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования у таких пациентов не установлен.

Опыт применения у пациентов с ХПН или умеренной степенью печеночной недостаточности ограничен.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов определена согласно следующим определениям: очень часто — более 1/10; часто — более 1/100 и менее 1/10; нечасто — более 1/1000 и менее 1/100; редко — более 1/10000 и менее 1/1000; очень редко — менее 1/10000, включая единичные случаи.

Наиболее часто появляющаяся реакция, которая встречается на протяжении первого месяца приема препарата — кровотечение. Случаи сильного кровотечения зарегистрированы у пациентов, принимающих клопидогрел одновременно с АСК или клопидогрел с АСК и гепарином.

Со стороны органов кроветворения: нечасто — тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко — нейтропения, в т.ч. выраженная; очень редко — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), анемия, в т.ч. апластическая, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны ЦНС: нечасто — головная боль, головокружение, парестезии, внутричерепное кровоизлияние, в т.ч. с летальным исходом; очень редко — спутанность сознания, галлюцинации, нарушение вкуса.

Со стороны органов чувств: нечасто — кровоизлияние в конъюнктиву, глаза, сетчатку; редко — вертиго.

Со стороны ССС: часто — гематома; очень редко — тяжелые кровотечения, кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: очень часто — носовое кровотечение; очень редко — бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, легочное кровотечение, кровохарканье.

Со стороны пищеварительной системы: часто — диарея, боль в животе, диспепсия, кровотечение из ЖКТ; нечасто — язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко — забрюшинное кровотечение; очень редко — панкреатит, колит, в т.ч. язвенный или лимфоцитарный, стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит, нарушение функциональных проб печени, кровотечение из ЖКТ с летальным исходом.

Со стороны кожных покровов: часто — подкожные кровоизлияния; нечасто — кожная сыпь, зуд, пурпура; очень редко — ангионевротический отек, крапивница, эритематозная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, экзема, красный плоский лишай.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — гемартроз, артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — гематурия; очень редко — гломерулонефрит, гиперкреатининемия.

Аллергические реакции: очень редко — анафилактические реакции, сывороточная болезнь.

Лабораторные показатели: нечасто — удлинение времени кровотечения.

Прочие: очень редко — лихорадка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не рекомендуется одновременное применение клопидогрела и варфарина в связи с повышенным риском кровотечений.

Назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с клопидогрелом повышает риск развития кровотечений, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при их одновременном применении.

АСК не изменяет ингибирующий эффект клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает действие АСК на коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов. Совместное применение этих препаратов требует осторожности. Однако у больных, страдающих острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, рекомендуется длительное совместное применение клопидогрела и АСК (до 1 года).

При одновременном применении с НПВС может повышаться риск кровотечений, поэтому следует соблюдать осторожность при их одновременном применении.

Одновременный прием с ингибиторами CYP2C19 (например омепразол) не рекомендуется.

Активный метаболит клопидоргела ингибирует активность изофермента CYP2C9, в результате чего могут повышаться концентрации фенитоина, толбутамида и НПВС в плазме крови.

Многочисленные клинические исследования не выявили значимого клинического взаимодействия при одновременном назначении клопидогрела и таких препаратов, как атенолол, ингибиторы АПФ, средства, снижающие содержание холестерина в крови, нифедипин, дигоксин, фенобарбитал, циметидин, эстрогены, теофиллин.

Антациды не влияют на всасывание клопидогрела.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно удлинение времени кровотечения и последующие осложнения в виде развития кровотечений.

Лечение: остановка кровотечения, переливание тромбоцитарной массы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.

Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов с риском выраженного кровотечения, связанного с травмами, хирургическими вмешательствами, у пациентов, имеющих повреждения, способствующие возникновению кровотечений (особенно желудочно-кишечные и внутриглазные), а также у пациентов, получающих АСК, НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. За пациентами необходимо тщательно наблюдать для выявления любых признаков кровотечения, в т.ч. скрытого, особенно на протяжении первых недель применения препарата и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургических операций.

Одновременное применение клопидогрела и варфарина может усилить интенсивность кровотечения, поэтому, за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией), совместное применение с варфарином не рекомендуется. В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.

Больные должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения им следует информировать об этом врача. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства (включая стоматологические). Очень редко на фоне приема клопидогрела развивалась ТТП, иногда после краткосрочного применения. Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, поражением почек и лихорадкой. ТТП — потенциально жизнеугрожающее состояние, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

Из-за отсутствия данных не рекомендуется назначать клопидогрел пациентам с острым ишемическим инсультом давностью менее 7 дней.

При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске раз-

вития геморрагического диатеза, поэтому этим пациентам следует с осторожностью назначать клопидогрел из-за ограниченного опыта применения препарата у этих пациентов.

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью. Лекарственные формы, содержащие гидрогенизированное касторовое масло, могут вызывать диспепсию и диарею.

Препарат Клопидекс® содержит лактозу, поэтому не следует применять препарат больным с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Клопидогрел не влияет на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.* По 15 табл. в ПВХ/ПВДХ/алюминиевом блистере. 2 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Клопидогрел (Clopidogrelum)*

Синонимы

Зилт®: табл. п.п.о. *(KRKA)*. 269
Клопидекс®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)* 311
Плавикс®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. 551
Плагрил®: табл. п.п.о. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)* 563
Эгитромб: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 729

КО-ПЕРИНЕВА® (CO-PERINEVA®)

Индапамид* + Периндоприл 282

KRKA (Словения)

табл. 0,625 мг + 2 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Ко-Перинева®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . . 1 табл.
состав из расчета на 1 табл. указан в таблице на с. 318.

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 0,625 мг+2 мг:* круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета с фаской, на одной стороне выгравирована короткая линия.

Таблетки 1,25 мг+4 мг: круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета с риской на одной стороне и с фаской.

Таблетки 2,5 мг+8 мг: круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета с риской на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ко-Перинева® — комбинированный препарат, содержащий ингибитор АПФ — периндоприл и тиазидоподобный диу-

К

Действующие вещества	Дозировки таблеток, мг		
	0,625 + 2	1,25 + 4	2,5 + 8
Периндоприла эрбумин К полуфабрикат-гранулы	37,515	75,03	150,06
Активное вещество полуфабриката-гранул			
Периндоприла эрбумин	2	4	8
Вспомогательные вещества полуфабриката-гранул: кальция хлорида гексагидрат; лактозы моногидрат; кросповидон			
Индапамид	0,625	1,25	2,5
Вспомогательные вещества: МКЦ; натрия гидрокарбонат; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат			

ретик — индапамид. Препарат оказывает антигипертензивное, диуретическое и вазодилатирующее действие.

Ко-Перинева® оказывает выраженное дозозависимое антигипертензивное действие, не зависящее от возраста и положения тела больного и не сопровождающееся рефлекторной тахикардией. Не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды (ТГ) и углеводы), в т.ч. у больных сахарным диабетом. Уменьшает риск развития гипокалиемии, обусловленной монотерапией диуретиком.

Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч.

Стабильное снижение АД достигается в течение 1 мес на фоне применения препарата Ко-Перинева® без увеличения ЧСС. Прекращение лечения не приводит к развитию синдрома отмены.

Периндоприл — ингибитор АПФ, механизм действия которого связан с угнетением активности АПФ, приводящего к уменьшению образования ангиотензина II, — устраняет вазоконстрикторное действие ангиотензина II, снижает секрецию альдостерона. Применение периндоприла не приводит к задержке натрия и жидкости, не вызывает рефлекторную тахикардию при длительном лечении. Антигипертензивный эффект периндоприла развивается у пациентов с низкой или нормальной активностью ренина плазмы крови.

Периндоприл действует посредством своего основного активного метаболита — периндоприлата. Другие его метаболиты неактивны. Действие препарата Ко-Перинева® приводит к:

- расширению вен (снижение преднагрузки на сердце), обусловленному изменением метаболизма ПГ;
- уменьшению ОПСС (снижение постнагрузки на сердце).

У пациентов с сердечной недостаточностью периндоприл способствует:

- снижению давления наполнения левого и правого желудочков;
- увеличению сердечного выброса и сердечного индекса;

табл. 1,25 мг + 4 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Ко-Перинева®

- повышению регионарного кровотока в мышцах.

Периндоприл эффективен при артериальной гипертензии любой степени тяжести: мягкой, умеренной и тяжелой. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение суток. Прекращение терапии не приводит к развитию синдрома «отмены».

Обладает сосудорасширяющими свойствами и восстанавливает эластичность крупных артерий. Добавление тиазидоподобного диуретика усиливает (аддиция) антигипертензивный эффект периндоприла.

Индапамид относится к производным сульфонамида, является диуретиком. Ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте почечных канальцев, повышая выделение почками натрия и хлора, приводя, таким образом, к усилению диуреза. В меньшей степени повышает экскрецию калия и магния. Обладая способностью селективно блокировать «медленные» кальциевые каналы, индапамид повышает эластичность стенок артерий и снижает ОПСС. Оказывает гипотензивное действие в дозах, не обладающих выраженным диуретическим эффектом. Повышение дозы индапамида не влечет за собой усиление антигипертензивного эффекта, но увеличивает риск развития нежелательных явлений.

Индапамид у пациентов с артериальной гипертензией не оказывает влияния на метаболизм липидов: ТГ, ЛПНП и ЛПВП и метаболизм углеводов, даже у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Комбинированное применение периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетические параметры по сравнению с раздельным приемом этих препаратов.

Периндоприл после приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 65–70%. Прием пищи уменьшает превращение периндоприла в периндоприлат. $T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч.

табл. 2,5 мг + 8 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Ко-Перинева®

C_{max} в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема внутрь. Поскольку прием с пищей уменьшает превращение периндоприла в периндоприлат и биодоступность препарата, периндоприл необходимо принимать 1 раз в сутки утром, перед завтраком. Принимая периндоприл 1 раз в день, равновесная концентрация достигается в течение 4 дней.

В печени подвергается метаболизму с образованием активного метаболита — периндоприлата. Помимо активного метаболита периндоприлата, периндоприл образует еще 5 неактивных метаболитов. Связывание с белками плазмы крови периндоприлата дозозависимо и составляет 20%. Периндоприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая ГЭБ, незначительное количество проникает через плаценту и в грудное молоко. Выводится почками, $T_{1/2}$ периндоприлата составляет около 17 ч. Не кумулирует.

У пожилых пациентов, у больных с почечной и сердечной недостаточностью выведение периндоприлата замедлено.

При почечной недостаточности рекомендуется снижать дозу периндоприла в зависимости от степени тяжести почечной недостаточности (клиренса креатинина). Диализный Cl периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла изменена у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс снижен наполовину. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы.

Индапамид. Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Прием пищи несколько замедляет всасывание, но существенно не влияет на количество абсорбированного индапамида. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь однократной дозы. Связывается с белками плазмы крови на 79%. $T_{1/2}$ составляет от 14 до 24 ч (в среднем — 18 ч.). Не кумулирует.

Метаболизируется в печени. Выводится почками (70%) преимущественно в виде метаболитов (фракция неизмененного препарата составляет около 5%) и кишечником с желчью в виде неактивных метаболитов (22%). У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры индапамида существенно не изменяются.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активным и вспомогательным веществам препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или ангионевротический отек вследствие приема ингибиторов АПФ (в анамнезе);
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- азотемия; анурия;
- двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации;
- рефрактерная гиперкалиемия;
- наследственная галактоземия, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- беременность, период лактации.

С осторожностью: системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка (СКВ), склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, снижение ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст, гемодиализ с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран — риск развития анафилактоидных реакций; перед процедурой афереза ЛПНП, одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например ядом перепончатокрылых); состояние после трансплантации почек, стеноз аортального и/или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, гемодиализ, одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Прием препарата Ко-Перинева® противопоказан при беременности. Применение препарата может стать причиной фетоплацентарной ишемии с риском замедления развития плода.

Не рекомендуется применять препарат в период кормления грудью (индапамид проникает в грудное молоко). При необходимости применения препарата Ко-Перинева® грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, один раз в сутки, предпочтительно в утренние часы до завтрака, запивая достаточным количеством жидкости.

Дозы приводятся для соотношения индапамид/периндоприл.

Начальная доза — по 1 табл. препарата Ко-Перинева® (0,625мг/2 мг) 1 раз в сутки. Если через 1 мес приема препарата не удается добиться адекватного контроля АД, дозу препарата следует увеличить до 1 табл. препарата Ко-Перинева® (1,25 мг/4мг) 1 раз в сутки.

Пожилые пациенты. Начальная доза — 1 табл. препарата Ко-Перинева® по 0,625 мг/2мг 1 раз в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (Cl креатинина 60 мл/мин и более) коррекция дозы не требуется.

Для пациентов с Cl креатинина 30–60 мл/мин максимальная доза препарата Ко-Перинева® составляет 0,625 мг/2мг 1 раз в сутки.

При выраженном нарушении функции почек (Cl креатинина менее 30 мл/мин) терапия препаратом Ко-Перинева® противопоказана (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с умеренными нарушениями функции печени коррекция доз не требуется.

Дети и подростки. Препарат Ко-Перинева® не следует применять у детей и подростков до 18 лет, т.к. эффективность и безопасность не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто — >1/10; часто — от >1/100 до <1/10; нечасто — от >1/1000 до <1/100; редко — от >1 /10000 до <1 /1000; очень редко — от <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: очень редко — геморрагический васкулит, гемолитическая анемия; при длительном применении в высоких дозах — тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, которая регистрировалась на фоне приема ингибиторов АПФ (пациенты, находящиеся на гемодиализе или перитонеальном диализе).

Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто — парестезии, головная боль, головокружение, вертиго, астения; нечасто — лабильность настроения, нарушения сна, усиленное потоотделение; очень редко — спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: часто — нарушения зрения, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; очень редко — аритмии, в т.ч. и брадикардия, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий, стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт, возможно вторичные, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска.

Со стороны дыхательной системы: часто — сухой, раздражающий, упорного характера кашель, проходящий после отмены препарата, одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, сухость слизистой оболочки полости рта, снижение аппетита, тошнота, боль в эпигастрии, боль в животе, изменение вкуса, рво-

та, диспепсия, диарея; очень редко — панкреатит, желтуха (цитолитическая или холестатическая); частота не установлена: в случае печеночной недостаточности существует вероятность развития печеночной энцефалопатии; интестинальный отек.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожный зуд, макулопапулезные высыпания; нечасто — ангионевротический отек лица, слизистой оболочки полости рта, языка, язычка верхнего неба и/или гортани, крапивница; реакции индивидуальной повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом; пурпура; возможное обострение течения СКВ; очень редко — мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; единичные случаи реакции фоточувствительности.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — мышечные судороги.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы и грудных желез: нечасто — импотенция.

Лабораторные показатели: гипокалиемия; гипонатриемия с гиповолемией, приводящей к снижению ОЦК и ортостатической гипотензии; повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке крови; небольшое повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, обратимое после прекращения терапии, которое чаще развивается на фоне стеноза почечных артерий или стеноза артерии единственной почки, на фоне терапии артериальной гипертензии диуретиками, при почечной недостаточности; преходящее повышение содержания натрия в плазме крови; гипохлоремия; протеинурия; редко — гиперкальциемия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Одновременное применение не рекомендуется*

Препараты лития. При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови. Одновременный прием тиазидных диуретиков может способствовать увеличению концентрации лития и риска его токсического действия на фоне приема ингибитора АПФ.

Калийсберегающие диуретики (такие как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), *препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли*, а также другие препараты, способствующие повышению содержания калия в плазме крови (например гепарин).

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Баклофен — потенцирование гипотензивного эффекта. Необходим контроль АД, функции почек и при необходимости коррекция дозы гипотензивных средств.

НПВП. Сочетание ингибиторов АПФ с НПВП (неселективные ингибиторы ЦОГ из группы НПВП, например ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие; ингибиторы ЦОГ-2) — снижает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ; повышает риск нарушения функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности; повышает содержание калия в сыворотке крови у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек.

Такую комбинацию рекомендуется применять с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также проводить контроль функции почек до и после начала лечения препаратом Ко-Перинева®.

Одновременное применение, требующее осторожности

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики). Усиливают гипотензивный эффект и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

ГКС, тетракозактид. Уменьшение гипотензивного эффекта (задержка жидкости).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление гипотензивного эффекта препарата Ко-Перинева®.

Периндоприл

Одновременное применение не рекомендуется

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон) и *препараты калия*: при совместном применении их с ингибиторами АПФ возможно повышение содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо совместное применение ингибитора АПФ и вышеуказанных препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и *инсулин*: применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина у пациентов с сахарным диабетом; при их совместном применении возможно повышение толерантности к глюкозе, что может потребовать коррекции доз гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина.

Одновременное применение, требующее осторожности

Аллопуринол, цитостатические иммунодепрессанты, ГКС (при системном применении) и прокаинамид: одновременный прием этих препаратов с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития лейкопении.

Средства для общей анестезии: ингибиторы АПФ могут усилить гипотензивный эффект некоторых средств для проведения общей анестезии.

Диуретики (тиазидные и петлевые): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии (за счет уменьшения ОЦК), а добавление к терапии периндоприла — к выраженному снижению АД.

Препараты золота: при назначении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, пациентам, получающим препарат золота (ауротиомалат натрия) в/в, были отмечены нитратоподобные реакции (тошнота, рвота, выраженное снижение АД, гиперемия кожи лица).

Индапамид

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Препараты, вызывающие аритмию типа «пируэт»: из-за риска гипокалиемии индапамид следует с осторожностью применять совместно с лекарственными средствами, вызывающими аритмию типа «пируэт», такими как: антиаритмические средства (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); некоторые нейролептики: хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин; бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, другие вещества, такие как: бепридил, цизаприд, дифеманил метилсульфат, эритромицин при в/в применении, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин при в/в применении, метадон, астемизол, терфенадин. Необходимо контролировать концентрацию калия во избежание гипокалиемии, при развитии которой необходимо проводить ее коррекцию, контролировать интервал QT на ЭКГ.

Лекарственные средства, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В при в/в введении, глюко- и минералокортикоиды (при системном назначении), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника (следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника), тетракозактид — увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль концентрации калия в плазме крови, при необходимости, ее коррекция. Особое внимание следует уделять больным, одновременно получающим сердечные гликозиды.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать дозу сердечных гликозидов.

Одновременное применение, требующее осторожности

Метформин: на фоне приема диуретиков может развиться почечная недостаточность. При одновременном применении с метформином повышается риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные средства: снижение ОЦК на фоне приема диуретиков, повышение риска развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных средств. Перед применением йодсодержащих контрастных средств необходимо компенсировать ОЦК.

Препараты кальция: при одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения кальция почками.

Циклоспорин: увеличивает риск развития нарушений функции почек (гиперкреатининемия).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, тошнота, рвота, мышечные судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, олигурия вплоть до анурии (вследствие снижения ОЦК); возможны нарушения водно-электролитного баланса (низкое содержание натрия и калия в плазме крови).

Лечение: промывание желудка и/или назначение активированного угля, восстановление водно-электролитного баланса в условиях стационара. При выраженном снижении АД необходимо перевести больного в положение лежа на спине с приподнятыми вверх ногами; далее следует провести мероприятия, направленные на увеличение ОЦК (введение 0,9% раствора натрия хлорида в/в). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть выведен из организма с помощью диализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Препараты лития.* Не рекомендуется одновременное применение препарата Ко-Перинева® с препаратами лития.

Нарушение функции почек. Терапия препаратом Ко-Перинева® противопоказана пациентам с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего нарушения функции почек на фоне терапии препаратом Ко-Перинева® могут появиться признаки острой почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом Ко-Перинева® следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препарата Ко-Перинева®, либо применять препараты периндоприл и индапамид в монотерапии. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови

через каждые 2 нед после начала терапии и каждые последующие 2 мес терапии препаратом Ко-Перинева®.

Острая почечная недостаточность чаще развивается у пациентов с тяжелой ХСН или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной функционирующей почки. Прием препарата Ко-Перинева® не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

Снижение АД и нарушение водно-электролитного баланса. Гипонатриемия связана с риском внезапного снижения АД (особенно у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижение содержания электролитов в плазме крови, например после продолжительной диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль электролитов в плазме крови. При выраженном снижении АД может потребоваться в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию препаратом Ко-Перинева®, применяя низкие дозы препарата либо применяя препараты периндоприл и индапамид в монотерапии.

Содержание калия. Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае комбинированного применения гипотензивных средств и диуретика, необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества. Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата Ко-Перинева® входит лактозы моногидрат, поэтому препарат противопоказан пациентам с наследственной галактоземией, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией (см. раздел «Противопоказания»)

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможны случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко и проходит самостоятельно после отмены ингибиторов АПФ.

Периндоприл необходимо с большой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями соединительной ткани и одновременно получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, особенно при существующих нарушениях функции почек. У таких пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. В случае назначения периндоприла рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, повышение температуры) необходимо немедленно обратиться к врачу.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек (отек Квинке). При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, губ, языка, язычка верхнего неба и/или гортани. При появлении этих симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, больной должен

наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью.
Если ангионевротический отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, или для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком языка или гортани, может привести к обструкции дыхательных путей и летальному исходу.
При появлении таких симптомов следует немедленно ввести п/к эпинефрин (адреналин) (в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.
У больных, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы.
В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.
Анафилактоидные реакции при проведении процедур десенсибилизации. Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Развития анафилактоидных реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала проведения процедуры десенсибилизации.
Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП. В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП с использованием высокопроточных мембран.
Гемодиализ. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы (см. раздел «С осторожностью»).
Калийсберегающие диуретики и препараты калия. Совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется.
Кашель. На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель, который исчезает после отмены препаратов этой группы. При появлении сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приемом ингибитора АПФ. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата Ко-Перинева® может быть продолжен.
Дети и подростки моложе 18 лет. Препарат Ко-Перинева® противопоказан

детям и подросткам моложе 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с ХСН, нарушением водно-электролитного баланса и др.). При циррозе печени, сопровождающимся отеками и асцитом, артериальной гипотензией, ХСН может отмечаться значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков).

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду РААС, в связи с этим возможно резкое снижение АД и/или повышение концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующее о развитии острой почечной недостаточности, что чаще наблюдается при приеме первой дозы препарата Ко-Перинева® или в течение первых 2 нед терапии.

Пациенты пожилого возраста. Перед началом приема препарата Ко-Перинева® следует оценить функцию почек и содержание калия в плазме крови. Начальную дозу препарата Ко-Перинева® подбирают в зависимости от степени снижения АД, особенно при уменьшении ОЦК и ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA). Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз. Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, однако особую осторожность следует соблюдать при применении препарата Ко-Перинева® у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с дозы 0,625/2 мг препарата Ко-Перинева® (начальная доза).

Больные реноваскулярной гипертензией. Лечение препаратом Ко-Перинева® пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии следует начинать в условиях стационара с дозы препарата Ко-Перинева® 0,625/2 мг, контролируя функцию почек и содержание калия в плазме крови. У некоторых пациентов может развиться острая почечная недостаточность, которая обратима после отмены препарата.

Другие группы риска. У пациентов с ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA) и больных сахарным диабетом типа 1 (опасность спонтанного увеличения содержания калия) лечение необходимо начинать с начальной дозы 0,625/2 мг препарата Ко-Перинева® и под врачебным контролем.

Пациенты с сахарным диабетом. При назначении препарата Ко-Перинева® пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Этнические особенности. Периндоприл (как и другие ингибиторы АПФ), оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Хирургические вмешательства/Общая анестезия. Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, за 12 ч до хирургического вмешательства, предупредив врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Аортальный стеноз/Митральный стеноз/Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Ингибиторы АПФ должны с осторожностью применяться у пациентов с обструк-

цией выходного тракта левого желудочка и при аортальном и/или митральном стенозе.

Печеночная недостаточность. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха, при прогрессировании которой развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных трансаминаз на фоне приема ингибиторов АПФ прием препарата Ко-Перинева® следует прекратить.

Анемия. Может развиться у пациентов после трансплантации почки или у больных, находящихся на гемодиализе.

Гиперкалиемия. Может развиться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например гепарин). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Комбинированное применение перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью.

Индапамид

Фоточувствительность. Имеются сообщения о случаях повышенной фоточувствительности на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. При развитии реакции фоточувствительности на фоне приема препарата Ко-Перинева® лечение необходимо прекратить. Если имеется необходимость возобновить применение препарата Ко-Перинева®, следует защищать открытые участки кожи от прямого воздействия солнечных и искусственных УФ-лучей.

Водно-электролитный баланс. Содержание натрия в плазме крови. До начала лечения препаратом Ко-Перинева® необходимо определить содержание натрия в плазме крови и на фоне приема препарата проводить регулярный контроль электролитов в плазме крови. Все диуретические средства способны вызывать гипонатриемию, приводящую к серьезным осложнениям.

Содержание калия в плазме крови. Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих пациентов: пожилого возраста, истощенных пациентов, пациентов с циррозом печени, пациентов с периферическими отеками, асцитом, ишемической болезнью сердца, ХСН. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT на ЭКГ. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть летальной. Во всех описанных случаях необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови. Первое определение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала терапии препаратом Ко-Перинева®.

Содержание кальция в плазме крови. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием скрытого гипер-

паратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием препарата Ко-Перинева®.

Концентрация глюкозы в плазме крови. Следует контролировать концентрацию глюкозы у пациентов с сахарным диабетом.

Мочевая кислота. У больных с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии препаратом Ко-Перинева® может увеличиваться частота обострения течения подагры.

Диуретические средства и функция почек. Гиповолемия в результате снижения ОЦК или гипонатриемия, вызванная приемом диуретиков, в начале лечения препаратом Ко-Перинева® может приводить к снижению скорости клубочковой фильтрации и сопровождаться повышением концентрации креатинина и мочевины в плазме крови.

Спортсмены. Индапамид может дать ложноположительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с техническими устройствами, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 0,625 мг+2 мг, 1,25 мг+4 мг, 2,5 мг+8 мг.* По 10 табл. в контурных ячейковых упаковках; в картонной пачке 3, 6 или 9 упаковок.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОАПРОВЕЛЬ® (COAPROVEL)

Гидрохлоротиазид* + Ирбесартан 245

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
состав представлен в таблице:

Активные вещества	Коапровель 150/12,5 мг	Коапровель 300/12,5 мг
	Количество на 1 табл., мг	
ирбесартан	150	300
гидрохлоротиазид	12,5	12,5

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; МКЦ; натрия кроскармеллоза; крахмал прежелатинизированный; магния стеарат; кремния диоксид коллоидный водный; краситель железа оксид красный (Е172); краситель железа оксид желтый (Е172)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . 1 табл.
активное вещество:
ирбесартан . . . . . 300 мг
гидрохлоротиазид . . . . . 25 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; МКЦ; кроскармеллоза натрия; крахмал прежелатизированный; магния стеарат; кремния диоксид; краситель железа оксид красный (Е172); краситель железа оксид желтый

табл. 12,5 мг + 150 мг или 12,5 мг + 300 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Коапровель®

К

(Е172); *Opadry*® розовый (лактозы моногидрат; гипромеллоза; макрогол 3350; титана диоксид (Е171); краситель железа оксид красный (Е172); краситель железа оксид желтый (Е172); воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 150/12,5 и 300/12,5 мг* — двояковыпуклые овальные персикового (оранжево-розового) цвета с белыми вкраплениями, с гравировкой в виде сердца — на одной стороне и «2775» (для таблеток 150/12,5 мг) или «2776» (для таблеток 300/12,5 мг) — на другой.

Таблетки 300/25 мг — овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от розового до серовато-розового цвета с гравировкой в виде сердца на одной стороне и номером «2788» — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Коапровель® является комбинацией антагониста рецепторов ангиотензина II — ирбесартана и тиазидного диуретика — гидрохлоротиазида. Комбинация этих ингредиентов обладает аддитивным гипотензивным эффектом, снижая АД в более высокой степени, чем каждый из них в отдельности.

Ирбесартан при приеме внутрь является мощным, активным (т.е. не требующим для проявления своего действия метаболической активации) селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1). Он блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, реализующиеся через рецепторы типа AT_1, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II. Селективное антагонистическое действие в отношении рецепторов ангиотензина II (AT_1) приводит к увеличению плазменных концентраций ренина и ангиотензина II и снижению плазменной концентрации альдостерона. При монотерапии ирбесартаном в рекомендованных дозах у пациентов без предрасположенности к нарушениям электролитного баланса сывороточная концентрация ионов калия существенно не меняется (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие»). Ирбесартан не ингибирует кининазу II (АПФ), с помощью которого происходит образование ангиотензина II и разрушение брадикинина до неактивных метаболитов.

Ирбесартан не влияет на концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и на ее выделение почками.

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Тиазидные диуретики влияют на почечные механизмы реабсорбции электролитов, увеличивая экскрецию ионов натрия и хлора в приблизительно эквивалентных количествах. Гидрохлоротиазид уменьшает объем плазмы крови, увеличивает активность ренина в плазме крови и секрецию альдостерона с последующим повышением содержания ионов калия и бикарбонатов в моче и снижением содержания ионов калия в сыворотке крови. Предположительно, посредством блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы совместное применение ирбесартана ведет к предотвращению потери ионов калия в сыворотке крови, вызываемой этим диуретиком. При приеме гидрохлоротиазида внутрь диуретический эффект наступает в течение первых 2 ч, диурез достигает максимума примерно через 4 ч и сохраняется около 6–12 ч.

В диапазоне терапевтических доз комбинация гидрохлоротиазида и ирбесартана оказывает дозозависимое аддитивное гипотензивное действие.

Больным, у которых показатели АД не достигали целевых уровней при монотерапии ирбесартаном в дозе 300 мг, добавление к лечению 12,5 мг гидрохлоротиазида (при приеме этой комбинации один раз в день) приводило к дополнительному снижению дАД на момент остаточного действия

препаратов (через 24 ч после их приема, т.е. перед приемом следующих доз) на 6,1 мм рт. ст. (после вычета эффекта от добавления плацебо). Комбинация 300 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида вызывала общее снижение сАД/дАД на 13,6/11,5 мм рт. ст. соответственно (после вычета эффекта плацебо).

Больным, у которых АД не достигало целевых значений при монотерапии 25 мг гидрохлоротиазида, добавление ирбесартана давало дополнительное снижение сАД/дАД в среднем на 11,1/7,2 мм рт. ст. соответственно (после вычета эффекта от добавлении плацебо).

Результаты клинического изучения указывают на то, что пациенты с артериальной гипертензией, у которых АД не поддается контролю с помощью комбинации 300 мг/12,5 мг, могут реагировать на повышение дозы гидрохлоротиазида в этой комбинации до 25 мг (300/25 мг). У этих больных дополнительный гипотензивный эффект отмечался в отношении как сАД, так и дАД (снижение на 13,3 и 8,3 мм рт. ст. соответственно).

У больных с мягкой или умеренной степенью артериальной гипертензии однократный в сутки прием 150 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида вызывал снижение систолического/диастолического АД в момент остаточного действия препаратов в среднем на 12,9/6,9 мм рт. ст., соответственно (после вычета эффекта плацебо).

Максимальный эффект наблюдался через 3–6 ч. При суточном мониторировании АД принимаемая один раз в день комбинация 150 мг ирбесартана /12,5 мг гидрохлоротиазида вызывала снижение среднего за сутки систолического/диастолического АД на 15,8/10,0 мм рт. ст., соответственно (после вычета эффекта плацебо). При суточном мониторировании АД выраженный в процентах показатель Т/Р (отношение АД в момент остаточного действия, то есть перед приемом очередной дозы препарата Коапровель® 150 мг/12,5 мг, к АД во время его максимального действия) составлял 100%. Выраженный в процентах показатель Т/Р при измерении АД в кабинете врача для препарата Коапровель® 150 мг/12,5 мг и 300 мг/12,5 мг составлял 68% и 76%, соответственно. Суточная оценка эффектов препарата Коапровель® показала отсутствие чрезмерного снижения АД во время максимального действия препарата, что свидетельствует в пользу безопасного и эффективного снижения АД при его однократном приеме в течение суток.

Гипотензивное действие ирбесартана в комбинации с гидрохлоротиазидом проявляется после приема первой дозы препарата и сохраняется в течение 1–2 нед приема с последующим его постепенным усилением и развитием максимального эффекта на 6–8 нед. В исследованиях по долгосрочному приему комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид гипотензивный эффект сохранялся в течение одного года. При отмене монотерапии ирбесартаном и гидрохлоротиазидом не наблюдалось развития рикошетной артериальной гипертензии, однако специального изучения наличия или отсутствия синдрома отмены для препарата Коапровель® не проводилось.

Эффективность препарата Коапровель® не зависит от возраста и пола. Пациенты негроидной расы хуже реагируют на монотерапию ирбесартаном (как и на все другие лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему). При назначении ирбесартана одновременно с низкими дозами гидрохлоротиазида (например 12,5 мг в день) ответная гипотензивная реакция у больных негроидной расы близка к таковой у представителей других рас.

Влияние комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида на показатели заболеваемости и смертности не изучалось. Эпидемиологические исследо-

вания показали, что длительное лечение гидрохлоротиазидом снижает риск сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Ни ирбесартан, ни гидрохлоротиазид не изменяют фармакокинетику друг друга. Как ирбесартан, так и гидрохлоротиазид при приеме внутрь являются активными препаратами, не нуждающимися в биотрансформации для проявления своей активности.

После приема внутрь Коапровеля® абсолютная биодоступность ирбесартана — 60–80%, а гидрохлоротиазида — 50–80%. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. После приема внутрь C_{max} в сыворотке крови достигаются через 1,5–2 ч — для ирбесартана и через 1–2,5 ч — для гидрохлоротиазида.

Связывание ирбесартана с белками плазмы крови составляет приблизительно 96%; гидрохлоротиазида — 68%. Объем распределения ирбесартана составляет 53–93 л; гидрохлоротиазида — 0,83–1,14 л/кг.

Для фармакокинетических показателей ирбесартана характерна линейная зависимость от дозы в диапазоне доз от 10 до 600 мг. Более слабое, чем пропорциональное, увеличение при всасывании наблюдалось при пероральном приеме в дозе выше 600 мг. Общий и почечный клиренс составляет 157–176 и 3,0–3,5 мл/мин соответственно. $T_{1/2}$ ирбесартана — 11–15 ч. Концентрации в сыворотке крови достигают устойчивого значения в течение 3 дней после начала терапии. При повторных приемах по схеме 1 раз в день наблюдается ограниченное накопление ирбесартана в плазме крови (<20%). Несколько более высокие концентрации ирбесартана в сыворотке крови были обнаружены у женщин с повышенным АД, чем у мужчин. Однако не было различия в $T_{1/2}$ и накоплении ирбесартана. Следовательно, нет необходимости в коррекции дозировки ирбесартана у больных женского пола. Значения AUC и C_{max} были выше у пожилых (≥65 лет), чем у молодых людей (18–40 лет). Однако $T_{1/2}$ не был значительно изменен. Поэтому коррекции дозировки у пожилых людей не требуется. Средний $T_{1/2}$ гидрохлоротиазида колеблется в пределах от 5 до 15 ч.

После перорального приема ^{14}C-ирбесартана 80–85% циркулирующих радиоактивных носителей в плазме крови представляют собой неизмененный ирбесартан.

Ирбесартан метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является глюкуронид ирбесартана (приблизительно 6%). Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что ирбесартан окисляется главным образом с помощью изоэнзима цитохрома P450CYP2C9. Ирбесартан и его метаболиты выводятся с желчью и мочой. После приема внутрь или в/в введения ^{14}C-ирбесартана 20% радиоактивности обнаруживается в моче и следы — в кале. Менее чем 2% неизмененного ирбесартана выделяется с мочой.

Гидрохлоротиазид не метаболизируется, но быстро выводится через почки. По крайней мере, 61% принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 ч. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко, но не проходит через ГЭБ.

Почечная недостаточность: у больных с почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе фармакокинетические параметры ирбесартана изменяются незначительно. Ирбесартан не удаляется путем гемодиализа. Сообщалось, что у больных с Cl креатинина <20 мл/мин наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 21 ч.

Печеночная недостаточность: у больных с легкой (функциональный класс А или 5–6 баллов по классификации

Чайлд-Пью) и умеренно выраженной (функциональный класс В или 7–9 баллов по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью фармакокинетические параметры ирбесартана изменяются незначительно. У больных с тяжелой формой печеночной недостаточности (функциональный класс С или более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетических исследований не проводилось.

ПОКАЗАНИЯ. *Таблетки дозировкой 150/12,5 мг или 300/12,5 мг:* артериальная гипертензия умеренной или тяжелой степени тяжести.

Таблетки дозировкой 300/25 мг: артериальная гипертензия (лечение пациентов, которым показана комбинированная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активным веществам, какому-либо из вспомогательных веществ или другим препаратам, производным сульфонамидов (гидрохлоротиазид является производным сульфонамидов);
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или нарушения всасывания глюкозы и галактозы;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин), анурия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида);
- рефрактерная гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида);
- тяжелая печеночная недостаточность (функциональный класс С или более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз печени, холестаз (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, т.к. минимальные нарушения водно-электролитного баланса у таких больных могут спровоцировать печеночную кому);
- беременность (см. раздел «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- период лактации (см. раздел «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью:

- стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);
- дегидратация, гипонатриемия, диарея, рвота, соблюдение диеты с ограничением потребления поваренной соли, лечение диуретиками (риск развития выраженной артериальной гипотензии);
- двусторонний или односторонний стеноз почечных артерий, хронической сердечной недостаточности III–IV стадии по классификации NYHA (как и при применении других средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, нельзя исключить наличие риска развития артериальной гипотензии, олигурии и/или азотемии и прогрессирующей острой почечной недостаточности);
- ИБС и/или атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга (риск усиления ишемии миокарда или головного мозга вплоть до развития инфаркта миокарда или инсульта при чрезмерном снижении АД);
- почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (Cl креатинина от 60 до 30 мл/мин), гемодиализ (риск увеличения азотемии в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида и развития гиперкалиемии в связи с наличием в составе препарата ирбесартана);
- после трансплантации почки (отсутствие опыта клинического применения);
- печеночная недостаточность (функционального класса А и В — 5–6 бал-

лов и 7–9 баллов по критериям оценки классификации Чайлд-Пью);
- сахарный диабет (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно снижение толерантности к глюкозе);
- повышенный уровень холестерина и триглицеридов в крови (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, т.к. тиазидные диуретики, особенно в высоких дозах, могут повышать уровень холестерина и триглицеридов в крови);
- подагра (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно повышение концентрации уратов в крови);
- гиперкалиемия, одновременный прием калийсберегающих препаратов и/или содержащих калий заменителей соли (риск гиперкалиемии);
- системная красная волчанка (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно обострение этого заболевания);
- одновременный прием других гипотензивных средств (возможность потенцирования их гипотензивного действия);
- латентно протекающий гиперпаратиреоз (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, т.к. тиазидные диуретики, особенно в высоких дозах, повышают риск развития или усиления гиперкальциемии);
- после симпатэктомии (риск усиления гипотензивного эффекта гидрохлоротиазида);
- одновременный прием солей лития (гидрохлоротиазид повышает риск токсического действия лития; см. раздел «Взаимодействие»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность*

Прием препарата Коапровель® при беременности противопоказан.

Ирбесартан противопоказан при беременности, т.к. воздействие на плод лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может привести к повреждению и гибели развивающегося плода.

Тиазидные диуретики проникают через плацентарный барьер и обнаруживаются в пуповинной крови. Обычно использование диуретиков у беременных не рекомендуется и подвергает мать и плод ненужному риску, включая развитие желтухи у плода или новорожденного, тромбоцитопении и, возможно, других неблагоприятных реакций, которые наблюдаются у взрослых. Особенно не рекомендуется прием гидрохлоротиазида в I триместре беременности.

Если пациентка планирует беременность или во время лечения препаратом Коапровель® установлена беременность, то прием препарата Коапровель® должен быть прекращен (в случае наступления беременности, как можно скорее). При необходимости продолжения гипотензивной терапии пациентке следует назначить альтернативную гипотензивную терапию препаратами, имеющими установленный профиль безопасности при беременности.

Период лактации

Коапровель® противопоказан к применению в течение всего периода кормления грудью из-за потенциального риска для ребенка. В случае настоятельной необходимости приема препарата Коапровель® матерью грудное вскармливание должно быть прекращено.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* независимо от приема пищи, один раз в сутки.

Коапровель® принимают один раз в день вне зависимости от приема пищи.

Коапровель® должен применяться у пациентов, АД которых недостаточно контролируется ирбесартаном или гидрохлоротиазидом в монотерапии.

Препарат Коапровель® 150/12,5 мг (табл., содержащие ирбесантан/гид-

рохлоротиазид 150/12,5 мг соответственно) может быть назначен больным, у которых уровень АД недостаточно контролируется гидрохлоротиазидом (12,5 мг/сут) или ирбесартаном (150 мг/сут) в монотерапии.

Препарат Коапровель® 300/12,5 мг (табл., содержащие ирбесантан/гидрохлоротиазид 300/12,5 мг соответственно) может быть назначен больным, у которых уровень АД недостаточно контролируется ирбесартаном (300 мг) или препаратом Коапровель® 150/12,5 мг.

При необходимости применения у больных, у которых уровень АД недостаточно контролируется препаратом Коапровель® 300/12,5 мг, дозы препаратов в комбинации могут быть увеличены до 300 мг ирбесартана и 25 мг гидрохлоротиазида в сутки: 2 табл. препарата Коапровель® 150/12,5 мг или 1 табл. препарата Коапровель® 300/25 мг.

Максимальная суточная доза: 2 табл. препарата Коапровель® 150/12,5 мг или 1 табл. препарата Коапровель® 300/25 мг

Пациенты с почечной недостаточностью. У больных с почечной недостаточностью с Cl креатинина более или равным 30 мл/мин коррекции дозы препарата Коапровель® не требуется (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью. При печеночной недостаточности легкой или средней степени тяжести (5–6 и 7–9 баллов по классификации Чайлд-Пью) не требуется снижения дозы препарата Коапровель®.

Больные пожилого возраста. У больных пожилого возраста не требуется изменения режима дозирования препарата Коапровель®.

Рекомендуется подбор доз компонентов комбинации Коапровель® 300/25 мг проводить, используя монокомпонентные препараты ирбесартана и гидрохлоротиазида, и только после этого заменять их соответствующей фиксированной комбинацией ирбесартана и гидрохлоротиазида.

Коапровель® 300/25 мг можно назначать больным, у которых не удается достичь целевых уровней АД при приеме препарата Коапровель® 300/12,5 мг. Коапровель® 300/25 мг является максимальной суточной дозой, поэтому одновременное применение доз, превышающих 300 мг ирбесартана и 25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в день, не рекомендуется.

В случае невозможности достижения целевого уровня АД при применении препарата Коапровель® 300/25 мг, к нему могут добавляться другие гипотензивные средства (бета-адреноблокаторы, БКК пролонгированного действия).

Почечная недостаточность. Так как в состав препарата входит гидрохлоротиазид, Коапровель® не рекомендуется больным с выраженным нарушением функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин), в этом случае предпочтительнее применение петлевых диуретиков. При почечной недостаточности с Cl креатинина ≥30 мл/мин, коррекции доз препарата Коапровель® не требуется.

Печеночная недостаточность. Коапровель® противопоказан больным с тяжелой печеночной недостаточностью. При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата Коапровель® не требуется.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции дозы препарата Коапровель®.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100, <1/10; нечасто — ≥1/1000, <1/100; редко — ≥1/10000, <1/1000; очень редко — <1/10000, включая отдельные сообщения.

Комбинация ирбесартан/гидрохлоротиазид

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией, общая частота побочных явлений в группах ирбесартана/гидрохлоротиазида и плацебо не различалась. Прекращение терапии из-за какого-либо клинического или лабораторного побочного явления было менее частым у больных, принимавших комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида, чем у принимавших плацебо. Частота побочных явлений не зависела от пола, возраста, расы или дозы (в пределах рекомендованного диапазона доз). В плацебо-контролируемых исследованиях, в которых различные дозы (от 37,5/6,25 до 300/25 мг ирбесартана/гидрохлоротиазида) получали 898 пациентов с артериальной гипертензией, отмечались следующие побочные явления:

Со стороны ЦНС: часто — головокружение; нечасто — ортостатическое головокружение.

Со стороны ССС: нечасто — чрезмерное снижение АД; периферические отеки, в частности отеки нижних конечностей; синкопе; тахикардия; приливы крови к коже лица.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота/рвота; нечасто — диарея.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: часто — нарушение мочеиспускания.

Репродуктивная система и молочные железы: нечасто — изменения либидо, половая дисфункция.

Общие нарушения: часто — чувство усталости.

Со стороны лабораторных показателей: у больных, получавших лечение ирбесартаном/гидрохлоротиазидом, отмечали следующие изменения лабораторных параметров, редко достигавшие порога клинической значимости: часто — увеличение азота мочевины, креатинина и креатинкиназы плазмы; нечасто — снижение уровней калия и натрия в сыворотке.

В период постмаркетингового применения комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида были также дополнительно отмечены перечисленные ниже побочные эффекты.

Со стороны иммунной системы: редко — аллергические реакции, такие как ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница.

Со стороны обмена веществ: очень редко — гиперкалиемия.

Со стороны ЦНС: очень редко — головная боль.

Со стороны органа слуха: очень редко — звон в ушах.

Со стороны дыхательной системы: очень редко — кашель.

Со стороны ЖКТ: очень редко — изменение вкусовых ощущений, диспепсия, сухость во рту.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко — нарушения функции печени, гепатит.

Со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной и костной тканей: очень редко — миалгия, артралгия.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: очень редко — нарушение функции почек, в т.ч. отдельные случаи развития почечной недостаточности у больных группы риска (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

Дополнительная информация по побочным действиям отдельных активных веществ препарата Коапровель®

При приеме препарата Коапровель® в дополнение к вышеперечисленным побочным эффектам возможно возникновение других перечисленных ниже побочных эффектов, о которых ранее сообщалось для каждого активного вещества этой комбинации в отдельности.

Для ирбесартана

Общие нарушения: нечасто — боли в груди.

Для гидрохлоротиазида (без указания частоты возникновения)

Гематологические нарушения: апластическая анемия, депрессия костного мозга, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения/агранулоцитоз, тромбопения.

Психические нарушения: депрессия, нарушение сна.

Со стороны ЦНС: головокружение, парестезии, беспокойство.

Нарушения зрения: преходящая расплывчатость зрения, ксантопсия.

Со стороны ССС: аритмия, постуральная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легкого).

Со стороны гепатобилиарной системы: желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз, некротизированиый ангиит (васкулит, кожный васкулит), волчаночноподобный синдром, утяжеление проявлений или активация кожной красной волчанки, реакции фоточувствительности, кожная сыпь, крапивница.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: спазмы мышц, слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: интерстициальный нефрит, нарушение функции почек.

Общие нарушения: лихорадка.

Со стороны лабораторных показателей: нарушения электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемия и гипонатриемия; см. «Особые указания»), глюкозурия, гипергликемия, гиперурикемия, повышение уровня холестерина и триглицеридов.

Зависящие от дозы побочные эффекты гидрохлоротиазида (в особенности нарушения электролитного баланса) могут усиливаться при увеличении дозы гидрохлоротиазида.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Гипотензивный эффект препарата Коапровель® может быть усилен одновременным применением других гипотензивных средств, особенно ганглиоблокаторов и блокаторов бета-адренорецепторов, диазоксида. Ирбесартан и гидрохлоротиазид (при дозах до 300 мг ирбесартана/25 мг гидрохлоротиазида) безопасно применялись в сочетании с другими гипотензивными средствами, включая БКК и бета-адреноблокаторы. Предварительная терапия диуретиками в высоких дозах может привести к гиповолемии и повышенному риску развития артериальной гипотензии (см. «Особые указания»).

Литий. Диуретики уменьшают почечный клиренс лития и увеличивают риск развития токсических эффектов лития. Кроме того, при сочетании препаратов лития с ингибиторами АПФ также наблюдалось повышение плазменных концентраций лития. У ирбесартана аналогичные эффекты наблюдались до настоящего времени крайне редко. В случае приема препарата Коапровель® риск токсического эффекта лития может быть увеличен. Одновременное применение препарата Коапровель® с препаратами лития не рекомендуется. Если эта комбинация все-таки необходима, то следует контролировать сывороточные концентрации лития.

ЛС, влияющие на уровень калия в крови. Выведение калия при приеме гидрохлоротиазида уменьшается благодаря калийсберегающему эффекту ирбесартана. Однако данный эффект гидрохлоротиазида может быть усилен другими лекарственными средствами, вызывающими потерю калия и гипокалиемию (например, диуретиками, слабительными, амфотерицином, карбеноксолоном, натриевой солью пенициллина G, производными салициловой кислоты). Наоборот, основанное на опыте применения других лекарственных средств, которые снижают активность системы ренин-ан-

гиотензин, сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок, калийсодержащих солезаменителей или других лекарственных средств, способных повышать уровни калия в сыворотке крови (например натриевая соль гепарина), может привести к повышению концентрации калия в сыворотке крови. Больным группы риска рекомендуется проводить адекватный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Сердечные гликозиды, антиаритмические средства. При совместном применении с препаратом Коапровель®, в случае возникновения гипокалиемии и гипомагниемии, вызванных входящим в его состав тиазидным диуретиком, возрастает опасность развития аритмий, в т.ч. и представляющих опасность для жизни. При применении таких комбинаций требуется проведение регулярного контроля уровня калия в сыворотке крови (см. «Особые указания»).

НПВП. При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВП (например селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут) и неселективных НПВП) возможно ослабление гипотензивного эффекта препарата Коапровель®, за счет снижения эффективности гидрохлоротиазида.

Как и в случае с ингибиторами АПФ, совместное применение антагонистов ангиотензина II и НПВП может увеличивать риск нарушения почечной функции, включая возможность развития острой почечной недостаточности, и приводить к увеличению ионов калия в сыворотке крови, особенно, у больных с уже нарушенной функцией почек. При назначении этой комбинации следует соблюдать меры предосторожности, особенно у пожилых пациентов. Во время комбинированной терапии антагонистами ангиотензина II и НПВП пациенты не должны быть обезвожены, и у них необходимо контролировать показатели функции почек.

Дополнительная информация по взаимодействию с другими ЛС для ирбесартана

Фармакокинетика ирбесартана при его сочетании с гидрохлоротиазидом и нифедипином не изменяется. Ирбесартан, в основном метаболизируется с помощью CYP2C9 и в меньшей степени — путем глюкуронирования. Не наблюдалось значительных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ирбесартана с варфарином, препаратом, подвергающимся метаболизму с помощью CYP2C9. Эффекты индукторов CYP2C9, таких как рифампицин, на фармакокинетику ирбесартана не оценивались. Фармакокинетика дигоксина и симвастатина не изменялась при совместном применении с ирбесартаном.

Дополнительная информация по взаимодействию с другими ЛС для гидрохлоротиазида

Этанол, барбитураты или наркотические средства. Может наблюдаться усиление ими ортостатической гипотензии, вызываемой тиазидными диуретиками.

Гипогликемические средства (для приема внутрь и инсулин). Может потребоваться увеличение дозы гипогликемического средства, т.к. гидрохлоротиазид может повышать уровень глюкозы в крови (см. «Особые указания»).

Колестираминовая смола или колестипол. Всасывание гидрохлоротиазида в присутствии анионообменных смол снижается. Следует разделять по времени прием этих препаратов не менее чем на 4 ч.

ГКС, АКТГ. Возможно более выраженное нарушение электролитного баланса, в частности увеличивается опасность возникновения гипокалиемии.

Катехоламины (например с норэпинефрином). Эффект этих средств может быть ослаблен под влиянием тиазидных диуретиков.

Недеполяризующие миорелаксанты (тубокурарин). Эффект недеполяризующих миорелаксантов может быть усилен гидрохлоротиазидом.

Противоподагрические средства. При одновременном приеме препарата Коапровель® и противоподагрических средств может потребоваться увеличение доз противоподагрических препаратов из-за возможности повышения сывороточных концентрации мочевой кислоты при приеме гидрохлоротиазида. При этом может потребоваться увеличение доз пробенецида или сульфинпиразона. Повышение риска развития аллергических реакций на аллопуринол.

Соли кальция. Тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция в сыворотке крови. Если должны быть назначены кальциевые добавки или препараты, влияющие на уровень кальция (например при терапии витамином D), то необходим контроль уровня кальция в сыворотке крови и проведение соответствующей коррекции дозировки препаратов кальция.

Бета-адреноблокаторы и диазоксид. Тиазидные диуретики увеличивают риск развития их гипергликемических эффектов.

Антихолинергические средства (например атропин, бипериден). Повышение биодоступности диуретиков тиазидного ряда за счет замедления моторики ЖКТ.

Амантадин. Тиазиды могут повышать риск возникновения его побочных эффектов.

Циклофосфамид, метотрексат. Тиазиды могут снижать выделение почками этих цитотоксических средств и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* в качестве наиболее вероятных проявлений передозировки ирбесартана можно ожидать выраженное снижение АД и тахикардию; также может иметь место и брадикардия.

Передозировка гидрохлоротиазида сопровождается снижением содержания в крови электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия) и обезвоживанием в результате избыточного диуреза. Наиболее общие признаки и симптомы передозировки — тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к судорогам и/или усилению аритмии в случае сопутствующего применения гликозидов наперстянки и антиаритмических средств.

Лечение: не имеется специальной информации по лечению передозировки препарата Коапровель®. В случае передозировки требуется тщательный контроль состояния больного, терапия должна быть симптоматической и поддерживающей. Лечение зависит от времени, прошедшего с момента приема ЛС и тяжести симптомов. Рекомендованные меры включают индукция рвоты и/или промывание желудка. При передозировке может быть полезным применение активированного угля. Должен проводиться регулярный контроль уровня электролитов и креатинина в сыворотке крови. В случае выраженного снижения АД больного необходимо уложить на спину в положение с приподнятыми нижними конечностями и как можно быстрее начать проведение восполнения солей и ОЦК.

Ирбесартан не выводится посредством гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Артериальная гипотензия –снижение ОЦК.* Изредка Коапровель® может вызывать артериальную гипотензию у пациентов сповышенным АД без сопутствующих дополнительных факторов риска развития артериальной гипотензии. Развитие протекающей с симптоматикой артериальной гипотензии может ожидаться у больных со сниженным ОЦК или гипонатриемией вследствие интенсивной диуретической терапии, диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоты. Такие состояния

должны быть скорректированы до начала терапии препаратом Коапровель® (см. «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Односторонний или двухсторонний стеноз почечных артерий, реноваскулярная гипертензия. При этих состояниях имеется повышенный фактор риска развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у больных со стенозом одной или двух почечных артерий при применении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов AT_2. Хотя в случае препарата Коапровель® до настоящего времени таких побочных эффектов не наблюдалось, полностью исключить возможность их развития нельзя.

Почечная недостаточность и трансплантация почки. Когда Коапровель® применяется у больных с нарушенной функцией почек, рекомендуется периодический контроль уровней калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. Нет опыта относительно применения препарата Коапровель® у больных после трансплантации почки. Коапровель® не должен применяться у больных с тяжелой формой почечной недостаточности (Cl креатинина менее 30 мл/мин). У больных с нарушенной функцией почек тиазидные диуретики могут спровоцировать усиление азотемии.

Стеноз устья аорты и стеноз митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Необходима особая осторожность при назначении таким больным вазодилататоров, включая Коапровель®.

Первичный гиперальдостеронизм. Применение препарата Коапровель® нецелесообразно, т.к. такие больные обычно не реагируют на гипотензивные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Метаболические и эндокринные эффекты. Терапия тиазидными диуретиками может снижать толерантность к глюкозе. У больных сахарным диабетом может потребоваться увеличение доз инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Терапия тиазидными диуретиками может вызвать манифестацию латентно протекающего сахарного диабета. Терапия гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг, содержащемся в препарате Коапровель®, практически не влияет на уровень холестерина и триглицеридов. При терапии тиазидными диуретиками у некоторых больных может наблюдаться гиперурикемия или обострение течения подагры.

Нарушение электролитного баланса. Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут обусловливать нарушение водного и электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Хотя при применении тиазидных диуретиков возможно развитие гипокалиемии, параллельная терапия ирбесартаном может снижать гипокалиемию, вызываемую диуретиком. Риск гипокалиемии возрастает у больных, которые одновременно получают ГКС или АКТГ. Наоборот, благодаря ирбесартану, входящему в состав препарата Коапровель®, может иметь место гиперкалиемия, особенно при наличии почечной недостаточности и/или сердечной недостаточности или сахарного диабета. Рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови у пациентов группы риска. Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или калийсодержащие солезаменители должны с осторожностью назначаться вместе с препаратом Коапровель® (см. «Взаимодействие»). Нет подтверждения того, что ирбесартан может снижать или предотвращать гипонатриемию, вызванную диуретиками. Дефицит хлоридов обычно бывает незначительным и не требует лечения. Тиазиды могут снижать выведение кальция через почки и вызывать незначительные увеличения уровня кальция в сыворотке крови при условии отсутствия нарушений в обмене кальция. Отмечаемая гиперкальциемия может быть

признаком латентно протекающего гиперпаратиреоза. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением исследования функции паращитовидных желез. Было продемонстрировано, что тиазиды увеличивают выведение ионов магния почками, что может привести к гипомагниемии.

Антидопинговый тест. Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Развитие аллергических реакций на гидрохлоротиазид более вероятно у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или пациентов с бронхиальной астмой. При применении тиазидных диуретиков отмечалось обострение системной красной волчанки.

Влияние препарата Коапровель® на способность управления транспортными средствами и механизмами. Не изучалось, но на основании его фармакодинамических свойств, маловероятно, что Коапровель® будет влиять на эту способность. Во время управления транспортными средствами или механизмами необходимо принимать во внимание, что в редких случаях при его приеме могут наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 150/12,5 мг; 300/12,5 мг.* В ПВХ/алюминиевом блистере 14 шт.; в пачке картонной 1; 2; 4; 7 блистеров.

Таблетки, 300/25 мг. В ПВХ/алюминиевом блистере 14 шт.; в пачке картонной 1, 2, 4, 6 или 7 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОНКОР® (CONCOR®)

Бисопролол*..... ....**170**

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

ядро

активное вещество:

бисопролола гемифумарат (бисопролола фумарат (2:1)..... 5 мг

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный — 132 мг; крахмал кукурузный мелкий порошок — 14,5 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 1,5 мг; МКЦ — 10 мг; кросповидон — 5,5 мг; магния стеарат — 1,5 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза 2910/15 — 2,2 мг; макрогол 400 — 0,53 мг; диметикон 100 — 0,11 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,02 мг; титана диоксид (Е171) — 0,97 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

ядро

активное вещество:

бисопролола гемифумарат (бисопролола фумарат (2:1)..... ....10 мг

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный — 127,5 мг; крахмал кукурузный

табл. п.п.о. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 5

Конкор®

К

табл. п.п.о. 5 мг, бл. 10, пач. картон. 5
Конкор®

мелкий порошок — 14 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 1,5 мг; МКЦ — 10 мг; кросповидон — 5,5 мг; магния стеарат — 1,5 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза 2910/15 — 2,2 мг; макрогол 400 — 0,53 мг; диметикон 100 — 0,22 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,12 мг; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,002 мг; титана диоксид (Е171) — 0,85 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 5 мг:* двояковыпуклые, сердцевидной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с риской на обеих сторонах.

Таблетки 10 мг: двояковыпуклые, сердцевидной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, с риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Селективный β_1-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Он обладает лишь незначительным сродством к β_2-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к β_2-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Следовательно, бисопролол в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которые вовлечены β_2-адренорецепторы.

Избирательное действие препарата на β_1-адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона.

Бисопролол не обладает выраженным отрицательным инотропным действием. Максимальный эффект препарата достигается через 3–4 ч после приема внутрь. Даже при назначении бисопролола 1 раз в сутки его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 ч благодаря 10–12-часовому $T_{1/2}$ из плазмы крови. Как правило, максимальное снижение АД достигается через 2 нед после начала лечения.

Бисопролол снижает активность симпатоадреналовой системы, блокируя β_1-адренорецепторы сердца.

При однократном приеме внутрь у пациентов с ИБС без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол снижает ЧСС, уменьшает ударный объем сердца и, как следствие, уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривается как один из компонентов гипотензивного действия β-адреноблокаторов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Бисопролол почти полностью (>90%) всасывается из ЖКТ. Его биодоступность вследствие незначительной метаболизации при первом прохождении через печень (на уровне примерно 10%) составляет около 90% после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме

крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 5 до 20 мг. C_{max} в плазме крови достигается через 2–3 ч.

Распределение. Бисопролол распределяется довольно широко. V_d — 3,5 л/кг. Связывание с белками плазмы крови достигает примерно 30%.

Метаболизм. Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека *in vitro*, показывают, что бисопролол метаболизируется в первую очередь с помощью CYP3A4 (около 95%), а CYP2D6 играет лишь небольшую роль.

Выведение. Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением его через почки в виде неизменном виде (около 50%) и окислением в печени (около 50%) до метаболитов, которые затем также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/ч. $T_{1/2}$ — 10–12 ч.

Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бисопрололу или любому из вспомогательных веществ (см. «Состав и форма выпуска»);
- острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- AV блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусного узла;
- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС <60 уд./мин.);
- выраженная артериальная гипотензия (сАД <100 мм рт. ст.);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и/или ХОБЛ в анамнезе;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения α-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет типа I и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <20 мл/мин), выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 мес, строгая диета.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В период беременности Конкор® следует рекомендовать только в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода.

Как правило, β-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут повлиять на развитие плода. Следует внимательно отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также следить за ростом и развитием будущего ребенка, и в случае появления нежелательных явлений в отношении беремен-

ности и/или плода принимать альтернативные методы терапии.

Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые 3 дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

Данных о выделении бисопролола в грудное молоко нет. Поэтому прием препарата Конкор® не рекомендуется женщинам в период кормления грудью. Если прием препарата в период лактации необходим, грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Таблетки препарата Конкор® следует принимать, не разжевывая и не растирая в порошок, 1 раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него.

Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия

Во всех случаях режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально, в частности учитывая ЧСС и состояние пациента.

Обычно начальная доза составляет 5 мг препарата Конкор® 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки.

При лечении артериальной гипертензии и стабильной стенокардии максимально рекомендованная доза составляет 20 мг препарата Конкор® 1 раз в день.

ХСН

Стандартная схема лечения ХСН включает применение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ), β-адреноблокаторов, диуретиков и, факультативно, сердечных гликозидов. Начало лечения ХСН препаратом Конкор® требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля.

Предварительным условием для лечения препаратом Конкор® является стабильная ХСН без признаков обострения.

Лечение ХСН препаратом Конкор® начинается в соответствии со следующей схемой титрования. При этом может потребоваться индивидуальная адаптация в зависимости от того, насколько хорошо пациент переносит назначенную дозу, т. е. дозу можно увеличивать только в том случае, если предыдущая доза хорошо переносилась.

Для обеспечения соответствующего процесса титрования на начальных этапах лечения рекомендуется применять бисопролол в дозе 2,5 мг (таблетки). Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости, дозу следует постепенно повышать до 2,5, 3,75, 5, 7,5 и 10 мг 1 раз в день. Каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не менее чем через 2 нед.

Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.

Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день.

Во время титрования рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС и степени выраженности симптомов ХСН. Усугубление симптомов течения ХСН возможно уже с 1-го дня применения препарата.

Если пациент плохо переносит максимально рекомендованную дозу препарата, следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы.

Во время фазы титрования или после нее могут возникнуть временное ухудшение течения ХСН, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется прежде всего провести коррекцию доз препаратов сопутствующей терапии. Также может потребоваться временное снижение дозы препарата Конкор® или его отмена.

После стабилизации состояния пациента следует провести повторное тит-

рование дозы либо продолжить лечение.

Продолжительность лечения при всех показаниях к применению препарата Конкор®

Лечение препаратом обычно является долговременной терапией.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек или печени:

- при нарушении функции печени или почек легкой или умеренной степени обычно не требуется корректировать дозу;

- при выраженных нарушениях функции почек (Cl креатинина <20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 10 мг; увеличение дозы у таких больных должно осуществляться с особой осторожностью.

Пожилые пациенты: коррекция дозы не требуется.

Дети: в связи с тем, что нет достаточного количества данных по применению препарата Конкор® у детей, не рекомендуется назначать препарат детям до 18 лет.

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения препарата Конкор® у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом типа 1, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или пороком клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями. Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (≥1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000).

Со стороны ЦНС: часто — головокружение*, головная боль*; редко — потеря сознания.

Общие нарушения: часто — астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*; нечасто — астения (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией).

Психические нарушения: нечасто — депрессия, бессонница; редко — галлюцинации, ночные кошмары.

Со стороны органа зрения: редко — уменьшение слезотечения (следует учитывать при ношении контактных линз); очень редко — конъюнктивит.

Со стороны органа слуха: редко — нарушения слуха.

Со стороны ССС: очень часто — брадикардия (у пациентов с ХСН); часто — усугубление симптомов течения ХСН (у пациентов с ХСН), ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН; нечасто — нарушение AV проводимости; брадикардия (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), усугубление симптомов течения ХСН (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе; редко — аллергический ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, диарея, запор; редко — гепатит.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто — мышечная слабость, судороги мышц.

Со стороны кожных покровов: редко — реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов; очень редко — алопеция. β-адреноблокаторы могут способствовать обострению симптомов течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

Со стороны репродуктивной системы: редко — нарушение потенции.
Лабораторные показатели: редко — повышение концентрации триглицеридов и активности АСТ и АЛТ.
* У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1–2 нед после начала лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. На эффективность и переносимость бисопролола может повлиять одновременный прием других ЛС. Такое взаимодействие может происходить также в тех случаях, когда 2 ЛС приняты через короткий промежуток времени. Врача необходимо проинформировать о том, что вы принимаете другие ЛС, даже если вы принимаете их без предписания (т.е препараты безрецептурного отпуска).
Нерекомендуемые комбинации
Лечение ХСН. Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать AV проводимость и сократительную способность сердца.
Все показания к применению препарата Конкор®. БКК типа верапамила и в меньшей степени дилтиазема при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению AV проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим β-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и AV блокаде.
Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены β-адреноблокаторов, может увеличить риск развития рикошетной артериальной гипертензии.
Комбинации, требующие особой осторожности
Лечение артериальной гипертензии и стенокардии. Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать AV проводимость и сократительную способность миокарда.
Все показания к применению препарата Конкор®. БКК, производные дигидропиридина (например нифедипин, фелодипин, амлодипин), при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.
Антиаритмические средства III класса (например амиодарон) могут усиливать нарушение AV проводимости.
Действие β-адреноблокаторов для местного применения (например глазные капли для лечения глаукомы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).
Парасимпатомиметики при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.
Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться. Признаки гипогликемии, в частности тахикардия, могут маскироваться или подавляться. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β-адреноблокаторов.
Средства для проведения общей анестезии могут увеличивать риск кар-

диодепрессивного действия, приводя к артериальной гипотензии (см. «Особые указания»).
Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени проведения импульса и т.о. — к развитию брадикардии.
НПВС могут снижать гипотензивный эффект бисопролола.
Одновременное применение препарата Конкор® с β-адреномиметиками (например изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.
Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на β- и α-адренорецепторы (например норэпинефрин, эпинефрин) может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, возникающих с участием α-адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β-адреноблокаторов.
Антигипертензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины), могут усиливать гипотензивный эффект бисопролола.
Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.
Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО-В) могут усиливать гипотензивный эффект β-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* наиболее часто — AV блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия.
Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов, и вероятно, что пациенты с ХСН обладают высокой чувствительностью.
Лечение: при возникновении передозировки прежде всего необходимо прекратить прием препарата и начать поддерживающую симптоматическую терапию.
При выраженной брадикардии: в/в введение атропина. Если эффект недостаточный, то с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма.
При выраженном снижении АД: в/в введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов.
При AV блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение β-адреномиметиками, такими как эпинефрин. В случае необходимости — постановка искусственного водителя ритма.
При обострении течения ХСН: в/в введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.
При бронхоспазме: назначение бронходилататоров, в т.ч. β_2-адреномиметиков и/или аминофиллина.
При гипогликемии: в/в введение декстрозы (глюкозы).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не рекомендуется прерывать лечение резко и менять рекомендованную дозировку без предварительной консультации с врачом, т.к. это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозировку следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.
Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:
- сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы

в крови — симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость, могут маскироваться;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизирующей терапии;
- AV блокада I степени;
- стенокардия Принцметала;
- нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов);
- псориаз (в т.ч. в анамнезе).

Дыхательная система: при бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы β_2-адреномиметиков.

Аллергические реакции: β-адреноблокатары, включая препарат Конкор®, могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под их действием. Терапия эпинефрином (адреналином) не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект.

Общая анестезия: при проведении общей анестезии следует учитывать риск возникновения блокады β-адренорецепторов. Если необходимо прекратить терапию препаратом Конкор® перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно и завершать за 48 ч до проведения общей анестезии. Следует предупредить врача-анестезиолога о применении пациентом препарата Конкор®.

Феохромоцитома: у пациентов с опухолью надпочечников (феохромоцитома) препарат Конкор® может быть назначен только на фоне применения α-адреноблокаторов.

Гипертиреоз: при лечении препаратом Конкор® симптомы гиперфункции щитовидной железы могут маскироваться.

Влияние на способность управлять автотранспортом и сложными механизмами. Препарат Конкор® не влияет на способность управлять автотранспортом согласно результатам исследования у пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автотранспортом или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг:* в блистерах из фольги алюминиевой и ПВХ по 10, 25 или 30 шт.; в пачке картонной 3 или 5 блистеров по 10 шт., или 2 блистера по 25 шт., или 1 или 3 блистера по 30 шт.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг: в блистерах из фольги алюминиевой и ПВХ по 10, 25 или 30 шт.; в пачке картонной 3 или 5 блистеров по 10 шт., или 2 блистера по 25 шт., или 1 блистер по 30 шт.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОНКОР® КОР (CONCOR® COR)

Бисопролол* **170**

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

ядро

активное вещество:

бисопролола гемифумарат (бисопролола фумарат (2:1) . . . . . 2,5 мг

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный — 134 мг; крахмал кукурузный мелкий порошок — 15 мг; кремния

диоксид коллоидный безводный — 1,5 мг; МКЦ — 10 мг; кросповидон — 5,5 мг; магния стеарат — 1,5 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза 2910/15 — 2,2 мг; макрогол 400 — 0,53 мг; диметикон 100 — 0,11 мг; титана диоксид (Е171) — 1,22 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки двояковыпуклые сердцевидной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Селективный β_1-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Он обладает лишь незначительным сродством к β_2-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к β_2-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Следовательно бисопролол в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которые вовлечены β_2-адренорецепторы. Избирательное действие препарата на β_1-адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона.

При однократном применении у пациентов с ИБС без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол снижает ЧСС, ударный объем сердца и, как следствие, уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Бисопролол почти полностью (>90%) всасывается из ЖКТ. Его биодоступность вследствие незначительной метаболизации при первом прохождении через печень (на уровне примерно 10%) составляет около 90% после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. C_{max} в плазме крови достигается через 2–3 ч.

Распределение. Бисопролол распределяется довольно широко. V_d — 3,5 л/кг. Связывание с белками плазмы крови достигает примерно 30%.

Метаболизм. Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека *in vitro,* показывают, что бисопролол метаболизируется в первую очередь с помощью CYP3A4 (около 95%), а CYP2D6 играет лишь небольшую роль.

Выведение. Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением его через почки в виде неизмененного вещества (около 50%) и окислением в печени (около 50%) до метаболитов, которые затем также выводятся почками. Общий клиренс — 15 л/ч. $T_{1/2}$ — 10–12 ч.

табл. п.п.о. 2,5 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Конкор® Кор

Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени и почек.

ПОКАЗАНИЯ. Хроническая сердечная недостаточность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бисопрололу или любому из вспомогательных веществ (см. «Состав и форма выпуска»);
- острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- AV блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусного узла;
- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС <60 уд./мин.);
- выраженная артериальная гипотензия (сАД <100 мм рт. ст.);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и/или ХОБЛ в анамнезе;
- вырыаженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения α-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет типа I и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV блокада I степени, почечная недостаточность (Cl креатинина <20 мл/мин), выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 мес, строгая диета.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. При беременности Конкор® следует рекомендовать только в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода.

Как правило, β-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут повлиять на развитие плода. Следует внимательно отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также следить за ростом и развитием будущего ребенка, и в случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода принимать альтернативные методы терапии.

Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые 3 дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

Данных о выделении бисопролола в грудное молоко нет. Поэтому прием препарата Конкор® не рекомендуется женщинам в период кормления грудью. Если прием препарата в период лактации необходим, грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Таблетки препарата Конкор® следует принимать, не разжевывая и не растирая в порошок, 1 раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него.

Стандартная схема лечения ХСН включает применение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ), β-адреноблокаторов, диуретиков и, факультативно, сердечных гликозидов. Начало лечения ХСН препаратом Конкор® требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля.

Предварительным условием для лечения препаратом Конкор® является

стабильная ХСН без признаков обострения.
Лечение ХСН препаратом Конкор® начинается в соответствии со следующей схемой титрования. При этом может потребоваться индивидуальная адаптация в зависимости от того, насколько хорошо пациент переносит назначенную дозу, т. е. дозу можно увеличивать только в том случае, если предыдущая доза хорошо переносилась.
Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости, дозу следует постепенно повышать до 2,5, 3,75, 5, 7,5 и 10 мг 1 раз в день. Каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не менее чем через 2 нед.
Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.
Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день.
Во время титрования рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС и степени выраженности симптомов ХСН. Усугубление симптомов течения ХСН возможно уже с 1-го дня применения препарата.
Если пациент плохо переносит максимально рекомендованную дозу препарата, следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы.
Во время фазы титрования или после нее могут возникнуть временное ухудшение течения ХСН, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется прежде всего провести коррекцию доз препаратов сопутствующей терапии. Также может потребоваться временное снижение дозы препарата Конкор® или его отмена.
После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование дозы либо продолжить лечение.

Продолжительность лечения
Лечение препаратом обычно является долговременной терапией.
Особые группы пациентов
Нарушение функции почек или печени:
- при нарушении функции печени или почек легкой или умеренной степени обычно не требуется корректировать дозу;
- при выраженных нарушениях функции почек (Cl креатинина <20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 10 мг; увеличение дозы у таких больных должно осуществляться с особой осторожностью.
Пожилые пациенты: коррекция дозы не требуется.
Дети: в связи с тем, что нет достаточного количества данных по применению препарата Конкор® у детей, не рекомендуется назначать препарат детям до 18 лет.
К настоящему времени недостаточно данных относительно применения препарата Конкор® у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом типа 1, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или пороком клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями. Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (≥1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000).
Со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль; редко — потеря сознания.
Общие нарушения: часто — астения, повышенная утомляемость.

Психические нарушения: нечасто — депрессия, бессонница; редко — галлюцинации, ночные кошмары.
Со стороны органа зрения: редко — уменьшение слезотечения (следует учитывать при ношении контактных линз); очень редко — конъюнктивит.
Со стороны органа слуха: редко — нарушения слуха.
Со стороны ССС: очень часто — брадикардия; часто — усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД; нечасто — нарушение AV проводимости, ортостатическая гипотензия.
Со стороны дыхательной системы: нечасто — бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе; редко — аллергический ринит.
Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, диарея, запор; редко — гепатит.
Со стороны костно-мышечной системы: нечасто — мышечная слабость, судороги мышц.
Со стороны кожных покровов: редко — реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов; очень редко — алопеция. β-адреноблокаторы могут способствовать обострению симптомов течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.
Со стороны репродуктивной системы: редко — нарушение потенции.
Лабораторные показатели: редко — повышение концентрации триглицеридов и активности АСТ и АЛТ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. На эффективность и переносимость бисопролола может повлиять одновременный прием других ЛС. Такое взаимодействие может происходить также в тех случаях, когда 2 ЛС приняты через короткий промежуток времени. Врача необходимо проинформировать о том, что вы принимаете другие ЛС, даже если вы принимаете их без предписания (т.е препараты безрецептурного отпуска).
Нерекомендуемые комбинации
Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать AV проводимость и сократительную способность сердца.
БКК типа верапамила и в меньшей степени дилтиазема при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению AV проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим β-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и AV блокаде.
Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены β-адреноблокаторов, может увеличить риск развития рикошетной артериальной гипертензии.
Комбинации, требующие особой осторожности
Все показания к применению препарата Конкор®. БКК, производные дигидропиридина (например нифедипин, фелодипин, амлодипин), при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.
Антиаритмические средства III класса (например амиодарон) могут усиливать нарушение AV проводимости.
Действие β-адреноблокаторов для местного применения (например глазные капли для лечения глауко-

мы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

Парасимпатомиметики при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться. Признаки гипогликемии, в частности тахикардия, могут маскироваться или подавляться. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β-адреноблокаторов.

Средства для проведения общей анестезии могут увеличивать риск кардиодепрессивного действия, приводя к артериальной гипотензии (см. «Особые указания»).

Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени проведения импульса и т.о. — к развитию брадикардии.

НПВС могут снижать гипотензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение препарата Конкор® с β-адреномиметиками (например изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на β- и α-адренорецепторы (например норэпинефрин, эпинефрин) может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, возникающих с участием α-адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β-адреноблокаторов.

Антигипертензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины), могут усиливать гипотензивный эффект бисопролола.

Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.

Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО-В) могут усиливать гипотензивный эффект β-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* наиболее часто — AV блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия.

Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов, и вероятно, что пациенты с ХСН обладают высокой чувствительностью.

Лечение: при возникновении передозировки прежде всего необходимо прекратить прием препарата и начать поддерживающую симптоматическую терапию.

При выраженной брадикардии: в/в введение атропина. Если эффект недостаточный, то с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма.

При выраженном снижении АД: в/в введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов.

При AV блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение β-адреномиметиками, такими как эпинефрин. В случае необходимости — постановка искусственного водителя ритма.

При обострении течения ХСН: в/в введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.

При бронхоспазме: назначение бронходилататоров, в т.ч. β_2-адреномиметиков и/или аминофиллина.
При гипогликемии: в/в введение декстрозы (глюкозы).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не рекомендуется прерывать лечение резко и менять рекомендованную дозировку без предварительной консультации с врачом, т.к. это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозировку следует снижать постепенно.
На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.
Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:
- сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови — симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость, могут маскироваться;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизирующей терапии;
- AV блокада I степени;
- стенокардия Принцметала;
- нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов);
- псориаз (в т.ч. в анамнезе).

Дыхательная система: при бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы β_2-адреномиметиков.
Аллергические реакции: β-адреноблокатары, включая препарат Конкор®, могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под их действием. Терапия эпинефрином (адреналином) не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект.
Общая анестезия: при проведении общей анестезии следует учитывать риск возникновения блокады β-адренорецепторов. Если необходимо прекратить терапию препаратом Конкор® перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно и завершать за 48 ч до проведения общей анестезии. Следует предупредить врача-анестезиолога о применении пациентом препарата Конкор®.
Феохромоцитома: у пациентов с опухолью надпочечников (феохромоцитома) препарат Конкор® может быть назначен только на фоне применения α-адреноблокаторов.
Гипертиреоз: при лечении препаратом Конкор® симптомы гиперфункции щитовидной железы могут маскироваться.
Влияние на способность управлять автотранспортом и сложными механизмами. Препарат Конкор® не влияет на способность управлять автотранспортом согласно результатам исследования у пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автотранспортом или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг:* в блистерах из фольги алюминиевой и ПВХ по 10, 14, 25 или 30 шт.; в пачке картонной 3 блистера по 10 шт. или 1 блистер по 14 шт. или 2 блистера по 25 шт. или 1 блистер по 10 шт.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОПЛАВИКС® (COPLAVIX)

Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел* *140*

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

табл. п.п.о. 100 мг + 75 мг, уп. контурн. яч. 7, пач. картон. 2, 4
Коплавикс®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.

активные вещества:
клопидогрела гидросульфат в форме II .... 97,875 мг
(в пересчете на клопидогрел — 75 мг)
ацетилсалициловая кислота..... ... 100 мг

вспомогательные вещества

ядро: маннитол — 68,925 мг; макрогол 6000 — 34 мг; МКЦ — 144,764 мг; гипролоза низкозамещенная — 19,567 мг; касторовое масло гидрогенизированное — 3,3 мг; стеариновая кислота — 1,161 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,631 мг; крахмал кукурузный — 11,111 мг

оболочка пленочная: Opadry® розовый (лактозы моногидрат; гипромеллозу; титана диоксид (Е171); триацетин; краситель железа оксид красный (Е172) — 20 мг; воск карнаубский — следы

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальные двояковыпуклые светло-розового цвета, с гравировкой С75 на одной стороне и А100 на другой стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Клопидогрел (а точнее его активный метаболит) необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, за счет того что блокирует активацию тромбоцитов высвобождаемым АДФ. В связи с необратимостью связи клопидогрела с АДФ-рецепторами тромбоцитов, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни, а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3–7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к

исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Ацетилсалициловая кислота подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования ЦОГ-1, вследствие этого уменьшения образования тромбоксана A_2, являющегося индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Этот эффект сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, в то время как клопидогрел усиливает воздействие ацетилсалициловой кислоты на коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов.

Оба активных вещества способны предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Клопидогрел*

При курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой, его абсорбция составляет примерно 50%.

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы (на 98 и 94% соответственно) и данная связь является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый — через эстеразы с последующим гидролизом с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), а второй путь — через систему цитохрома Р450. Вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела — тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов Р450 CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя таким образом агрегацию тромбоцитов.

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности — кишечником. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакогенетика

Несколько полиморфных ферментов системы Р450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита — 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели гена изофермента CYP2C19*2 и изофермента CYP2C19*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответст-

венны за снижение метаболизма примерно у 85% представителей европеоидной расы и у 99% представителей монголоидной расы. Другие аллели, обусловливающие сниженный метаболизм, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции. Опубликованные данные по частоте встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19 представлены в таблице.

Влияние генотипа изофермента CYP2C19 на фармакокинетику активного метаболита клопидогрела было исследовано у 227 человек в 7 опубликованных исследованиях. У лиц со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C19 наблюдалось уменьшение C_{max} и AUC активного метаболита на 30–50% после приема нагрузочной дозы в 300 или 600 мг и последующей поддерживающей дозы в 75 мг. Сниженная активность метаболита клопидогрела может привести к меньшей степени ингибирования тромбоцитов или их повышенной реактивности. В настоящий момент ослабленный антитромбоцитарный ответ на прием клопидогрела был описан для лиц с промежуточным и сниженным метаболизмом в 21 исследовании у 4520 субъектов. Относительная разница в антитромбоцитарном ответе между группами с разным генотипом отличалась по исследованиям из-за использования различных методов оценки ответа, но была больше 30%.

Связь между генотипом изофермента CYP2C19 и исходом терапии клопидогрелом была оценена в двух пострегистрационных клинических исследованиях (исследование CLARITY-TIMI 28, n=465 и TRITON-TIMI 38, n=1477) и 5 когортных исследованиях (n=6489). В CLARITY-TIMI 28 и в одном из когортных исследований (Trenk, n=765) частота сердечно-сосудистых событий существенно не различалась в зависимости от генотипа. В TRITON-TIMI 38 и трех когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti, n=3516) пациенты с промежуточным и сниженным метаболизмом имели бóльшую частоту сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) или тромбирование стента по сравнению с пациентами с интенсивным метаболизмом. В пятом когортном исследовании (Simon, n=2208) увеличение частоты сердечно-сосудистых событий наблюдали только у пациентов со сниженным метаболизмом.

Фармакогенетическое тестирование позволяет определить генотип с вариабельностью активности изофермента CYP2C19.

Возможны также генетические варианты других ферментов системы P450 с влиянием на образование активных метаболитов клопидогрела.

Фармакокинетика клопидогрела у отдельных групп пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

Частота встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19

Вид метаболизма – генотип CYP2C19	Частота, %		
	Европеоиды (n=1356)	Негроиды (n=966)	Монголоиды (n=573)
Интенсивный метаболизм – CYP2C19*1/*1	74	66	38
Промежуточный метаболизм – CYP2C19*1/*2 или *1/*3	26	29	50
Сниженный метаболизм – CYP2C19*2/*2 или *2/*3 или *3/*3	2	4	14

Лица пожилого возраста. У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекция дозы для лиц пожилого возраста.

Дети и подростки. Данные отсутствуют.

Нарушение функции почек. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым поражением почек (Cl креатинина от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (25%) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

Нарушение функции печени. После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у больных с тяжелым поражением печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Этническая принадлежность. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отлична у представителей различных этнических групп. Имеются очень небольшие литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы, что не позволяет оценить влияние генотипирования изофермента CYP2C19 на клинический исход событий.

Ацетилсалициловая кислота

Содержащаяся в препарате Коплавикс® ацетилсалициловая кислота после всасывания и поступления в системный кровоток подвергается гидролизу в плазме до салициловой кислоты, C_{max} которой в плазме достигаются через 1–1,5 ч после приема препарата. Благодаря быстрому гидролизу ацетилсалициловой кислоты она практически не определяется в плазме через 1,5–4 ч после приема внутрь препарата Коплавикс®.

Ацетилсалициловая кислота плохо связывается с плазменными белками и имеет небольшой V_d (10 л). Метаболит ацетилсалициловой кислоты — салициловая кислота, независимо от своей плазменной концентрации, очень хорошо связывается с плазменными белками. При низких концентрациях (<100 мкг/мл) около 90% салициловой кислоты находится в связанном состоянии с плазменными белками. Салициловая кислота хорошо распределяется во все ткани и жидкости организма, в т.ч. в ЦНС, грудное молоко и ткани плода.

Ацетилсалициловая кислота при дозах от 75 до 325 мг имеет $T_{1/2}$, составляющий 0,3–0,4 ч (благодаря быстрому гидролизу в плазме до салициловой кислоты). Салициловая кислота в основном подвергается конъюгации в печени с образованием салицилмочевой кислоты, фенольного и ацильного глюкуронидов салициловой кислоты, а также нескольких других малозначимых метаболитов. Плазменный $T_{1/2}$ салициловой кислоты составляет приблизительно 2 ч. Скорость выведения салициловой кислоты является постоянной величиной, не зависящей от ее концентрации в плазме, и при высоких дозах ацетилсалициловой кислоты $T_{1/2}$ салициловой кислоты составляет 6 ч и более. Метаболизм салицилата является насыщаемым, его общий клиренс при высоких концентрациях салициловой кислоты в сыворотке снижается из-за ограниченной способности печени образовывать салицилмочевую кислоту и фенольный глюкуронид салициловой кислоты. После токсических доз ацетилсалициловой кис-

лоты (10–20 г) плазменный $T_{1/2}$ салицилата может увеличиваться до 20 ч. Выведение через почки неизмененной салициловой кислоты зависит от pH мочи. Так при значениях pH мочи выше 6,5, почечный клиренс свободного салицилата возрастает с <5% до >80%. После приема терапевтических доз в моче обнаруживается примерно 10% салициловой кислоты, 75% салицилмочевой кислоты, 10% фенольного и 5% ацильного глюкуронидов салициловой кислоты.

На основании фармакокинетики и особенностей метаболизма обоих активных веществ препарата Коплавикс® между ними не ожидается клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

ПОКАЗАНИЯ. Профилактика атеротромботических событий при остром коронарном синдроме:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность;
- острое патологическое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- аллергия на НПВС и синдром Фернан-Видаля (непереносимость ацетилсалициловой кислоты, бронхиальная астма и полипоз носа и околоносовых пазух);
- редкие наследственные нарушения переносимости галактозы, с дефицитом лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- беременность и период лактации (см. раздел «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены);
- одновременное применении метотрексата в дозе более 15 мг в неделю.

С осторожностью: умеренная печеночная недостаточность, при которой возможна предрасположенность к кровотечениям (ограниченный клинический опыт применения); почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (ограниченный клинический опыт применения); травмы, хирургические вмешательства (см. раздел «Особые указания»); заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных); одновременное применение других НПВС, в т.ч. и селективных ингибиторов ЦОГ-2; одновременное применение варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIa и тромболитических средств (см. разделы «Взаимодействие» и «Особые указания»); бронхиальная астма и аллергия в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на ацетилсалициловую кислоту); подагра, гиперурикемия (ацетилсалициловая кислота, в т.ч. и в низких дозах, повышает концентрацию мочевой кислоты в крови); у пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 (имеются литературные данные, указывающие на то, что пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 подвергаются меньшей системной экспозиции активным метаболитом клопидогрела и у них менее выражено антиагрегационное действие препарата, кроме этого у них может наблюдаться бóльшая частота сердеч-

но-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальной функцией изофермента CYP2C19); одновременное применение метотрексата в дозе менее 15 мг в неделю.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В качестве меры предосторожности прием препарата Коплавикс® во время беременности противопоказан. Исследования на животных не выявили у клопидогрела ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие, но у ацетилсалициловой кислоты было установлено наличие тератогенного действия. Клинические данные по приему клопидогрела и препарата Коплавикс® беременными женщинами отсутствуют.

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить, т.к. установлено, что ацетилсалициловая кислота проникает в грудное молоко человека, а исследования на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты также экскретируются в грудное молоко. Проникает или нет клопидогрел в грудное молоко человека — неизвестно.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь. Взрослые и люди пожилого возраста*

Коплавикс® 100/75 мг следует принимать ежедневно один раз в сутки, независимо от приема пищи. Прием препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q)

Максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3-му месяцу лечения. Курс лечения — до 1 года.

Пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Лечение следует начинать как можно раньше после возникновения симптомов и продолжать не менее 4 нед. Больным старше 75 лет лечение следует начинать без нагрузочной дозы клопидогрела.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Кровотечения*

- В клиническом исследовании CAPRIE

Общая частота всех кровотечений у больных, получавших или клопидогрел, или ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3%. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела составляла 1,4%, а при применении ацетисалициловой кислоты — 1,6%.

У больных, получавших клопидогрел, и у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту, желудочно-кишечные кровотечения встречались соответственно в 2 и 2,7% случаев, а госпитализация потребовалась в 0,7 и 1,1% случаев.

Частота других кровотечений была выше у больных, получавших клопидогрел, чем у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту (7,3 против 6,5% соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений в обеих группах была одинаковой (0,6 против 0,4%). Наиболее часто в обеих группах наблюдали пурпуру/кровоподтеки и носовые кровотечения. Реже встречались гематомы, гематурия и глазные кровоизлияния (в основном конъюнктивальные).

Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,4% у больных, получавших клопидогрел, и 0,5% — у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту.

- В клиническом исследовании CURE

Применение комбинации клопидогрела + ацетилсалициловая кислота в сравнении с применением комбина-

ции плацебо + ацетилсалициловая кислота не приводило к статистически достоверному повышению частоты опасных для жизни кровотечений (2,2 и 1,8% соответственно) и летальных кровотечений (0,2 и 0,2% соответственно). Однако при применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота риск крупных, малых и других кровотечений был достоверно выше: неопасные для жизни крупные кровотечения, главным образом желудочно-кишечные и в месте проколов (1,6% — клопидогрел + ацетилсалициловая кислота против 1% — плацебо + ацетилсалициловая кислота), и малые кровотечения (5,1% — клопидогрел + ацетилсалициловая кислота против 2,4% — плацебо + ацетилсалициловая кислота). Частота внутричерепных кровоизлияний в обеих группах составляла 0,1%.

Частота крупных кровотечений при применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота зависела от дозы последней (<100 мг — 2,6 %; 100–200 мг — 3,5%, >200 мг — 4,9%) так же, как их частота при применении одной ацетилсалициловой кислоты (<100 мг — 2%, 100–200 мг — 2,3%, >200 мг — 4%).

В ходе исследования повышенный риск кровотечений (представляющих опасность для жизни, крупных, малых, прочих) снижался как при приеме комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота, так и при приеме только одной ацетилсалициловой кислоты, составляя соответственно 9,6% (599/6259) и 6,6% (413/6303) (0–1 мес лечения), 4,5% (276/6123) и 2,3% (144/6168) (1–3 мес лечения), 3,8% (228/6037) и 1,6% (99/6048) (3–6 мес лечения), 3,2% (162/5005) и 1,5% (74/4972) (6–9 мес лечения), 1,9% (73/3841) и 1,0% (40/3844) (9–12 мес лечения).

У больных, прекративших прием препарата более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев крупных кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4,4% — при приеме клопидогрел + ацетилсалициловая кислота против 5,3% — при приеме одной ацетилсалициловой кислоты). У больных, оставшихся на антиагрегантной терапии в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6% (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6,3% (одна ацетилсалициловая кислота).

- В клиническом исследовании CLARITY

Наблюдали общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота (17,4%) по сравнению с группой плацебо + ацетилсалициловая кислота (12,9%). Частота крупных кровотечений была в обеих группах аналогичной (1,3 и 1,1% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота соответственно) и практически не зависела от исходных характеристик пациентов и вида фибринолитической или гепариновой терапии. Частота летальных кровотечений (0,8 и 0,6% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота соответственно) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 и 0,7% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота соответственно) была низкой и достоверно не различалась в обеих группах лечения.

- В клиническом исследовании COMMIT

Общая частота нецеребральных крупных кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и достоверно не различалась в обеих группах (0,6 и 0,5% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота соответственно).

Гематологические нарушения

- В клиническом исследовании CAPRIE

Тяжелая нейтропения (<0,45·10^9/л) наблюдалась у 4 больных (0,04%), получавших клопидогрел, и у 2 больных (0,02%), получавших ацетилсалициловую кислоту. У двух из 9599 пациентов, получавших клопидогрел, число нейтрофилов было равно нулю, и ни у одного из 9586 пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту, такой степени снижения количества нейтрофилов не отмечалось. В ходе лечения клопидогрелом наблюдался один случай апластической анемии.

Частота тяжелой тромбоцитопении (<80·10^9/л) составляла 0,2% в группе клопидогрела и 0,1% в группе ацетилсалициловой кислоты.

- В клинических исследованиях CURE и CLARITY

Число больных с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах было одинаковым.

Прочие клинически значимые побочные эффекты

Побочные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT с частотой <0,1%, а также все серьезные побочные эффекты представлены ниже, в соответствии с классификацией побочных эффектов ВОЗ. Их частота определяется следующим образом: частые (>1/100, <1/10); нечастые (>1/1000, <1/100); редкие (>1/10000, <1/1000).

Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы: нечасто — головная боль, головокружение и парестезия; редко — вертиго.

Нарушения со стороны ЖКТ: часто — диарея, абдоминальные боли, диспепсия; нечасто — тошнота, гастрит, метеоризм, запор, рвота, язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

Нарушения со стороны гемостаза: нечасто — удлинение времени кровотечения.

Нарушения со стороны крови: нечасто — тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения и эозинофилия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — сыпь и зуд.

Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в постмаркетинговом периоде применения клопидогрела в монотерапии и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой

Кровотечения

Самыми частыми сообщениями о неблагоприятных эффектах были сообщения о развитии кровотечений, которые чаще всего наблюдались в первый месяц лечения. Было зарегистрировано несколько случаев кровотечений/кровоизлияний с летальным исходом, главным образом внутричерепных, желудочно-кишечных и ретроперитонеальных. Есть сообщения о тяжелых случаях кровоизлияний в ткани кожи (пурпура), кровоизлияниях в суставы и мышцы (гемартроз, гематома), глазных кровоизлияниях (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), носовых кровотечениях, кровотечениях из органов дыхания (кровохаркание, легочное кровотечение), гематурии и кровотечениях из операционной раны. У больных, принимавших клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой или одновременно с ацетилсалициловой кислотой и гепарином, отмечались случаи тяжелых кровотечений (см. разделы «Взаимодействие» и «Особые указания»).

Другие побочные эффекты

В дополнение к побочным эффектам, выявленным в ходе клинических исследований и перечисленным выше, по результатам спонтанных сообщений были зарегистрированы представленные ниже побочные эффекты, разделенные на группы по классификации неблагоприятных побочных реакций в соответствии с поражением органов и систем органов, представленной в медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Частота всех спонтанных сообщений о побочных эффектах, наблюдавшихся при приеме

клопидогрела, была очень низкой (они классифицируются как очень редкие <1/10000). Для ацетилсалициловой кислоты данные по частоте встречаемости побочных эффектов отсутствуют. В каждой частотной группе побочных эффектов последние представлены в порядке уменьшения их степени тяжести.

Нарушения со стороны крови: анемия (обусловленная клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой); тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура (ТТП) (1:200000 пролеченных больных), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $<30 \cdot 10^9$/л), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия (панцитопения) (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, крапивница, анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь (обусловленные клопидогрелом), анафилактический шок, утяжеление симптомов пищевой аллергии (обусловленные ацетилсалициловой кислотой).

Психические расстройства: спутанность сознания, галлюцинации (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны нервной системы: изменения вкусовых ощущений (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: звон в ушах, потеря слуха (обусловленные ацетилсалициловой кислотой и обычно возникающие при ее передозировке).

Нарушения со стороны сосудистой системы: васкулит, снижение АД (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны органов дыхания: бронхоспазм (обусловленный клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой), интерстициальный пневмонит (обусловленный клопидогрелом).

Нарушения со стороны ЖКТ: панкреатит, колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный), стоматит (обусловленные клопидогрелом); язва или язвенная перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки, симптомы поражения верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия (обусловленные ацетилсалициловой кислотой).

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: острая печеночная недостаточность, гепатит (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: макулопапулезная или эритематозная сыпь, зуд, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), экзема и плоский лишай (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, артрит, миалгия (обусловленные клопидогрелом).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: гломерулопатия (обусловленная клопидогрелом), острая почечная недостаточность (особенно у пациентов с уже имевшимися почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью, нефритическим синдромом или при одновременном применении диуретиков) (обусловленные ацетилсалициловой кислотой).

Нарушения со стороны обмена веществ: гипогликемия, подагра (обусловленные ацетилсалициловой кислотой).

Общие нарушения: лихорадка (обусловленная клопидогрелом).

Изменения лабораторных показателей: отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени, увеличение концентрации креатинина в крови (обусловленные клопидогрелом).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Варфарин:* совместное применение препарата Коплавикс® с варфарином не рекомендуется, поскольку такая комбина-

ция может увеличить интенсивность кровотечений (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с препаратом Коплавикс® требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. раздел «Особые указания»).

Гепарин: по данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых лиц, при приеме клопидогрела не требовалось изменение дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующее действие клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между препаратом Коплавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, в связи с чем одновременное применение этих препаратов требует осторожности (см. раздел «Особые указания»).

Тромболитики: безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или не фибринспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой. В связи с недостаточностью клинических данных по совместному применению препарата Коплавикс® и тромболитических средств при их совместном использовании следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

НПВС: в клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение НПВС, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с препаратом Коплавикс® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Другая комбинированная терапия с клопидогрелом

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что использование препаратов, которые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. Одновременное с клопидогрелом применение сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (например омепразола) не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо назначение ингибиторов протонного насоса одновременно с приемом препарата Коплавикс®, то следует использовать препарат с незначительным влиянием на активность CYP2C19, такой как пантопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при совместном применении их с клопидогрелом;

- антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9 семейства цитохрома Р450, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых ЛС, например фенитоина, толбутамида и некоторых НПВС, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9 семейства цитохрома Р450.

Другая комбинированная терапия с ацетилсалициловой кислотой

Сообщалось о взаимодействии ацетилсалициловой кислоты со следующими ЛС:

- *урикозурические ЛС:* ацетилсалициловая кислота может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на этапе выведения;
- *метотрексат*: в связи наличием в составе препарата Коплавикс® ацетилсалициловой кислоты при его приеме в сочетании с метотрексатом следует соблюдать осторожность, т.к. ацетилсалициловая кислота может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что, в свою очередь, может увеличить его миелотоксическое действие (см. разделы «Противопоказания» и «С осторожностью»);
- *ингибиторы АПФ, ацетазоламид, противосудорожные средства (фенитоин и вальпроевая кислота),* β*-адреноблокаторы, мочегонные и пероральные гипогликемические средства:* возможны взаимодействия этих препаратов с ацетилсалициловой кислотой, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах;
- *ингибиторы АПФ, мочегонные,* β*-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительные средства и блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa.*

В клинических исследованиях по применению клопидогрела + ацетилсалициловая кислота в поддерживающих дозах <325 мг, проведенных с участием более чем 30000 больных, не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные, касающиеся передозировки препарата Коплавикс®, отсутствуют.

Симптомы и лечение передозировки клопидогрела

Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы.

Симптомы и лечение передозировки ацетилсалициловой кислоты

Умеренная степень передозировки: звон в ушах, ощущение снижения слуха, головные боли, вертиго.

Тяжелая передозировка: высокая температура, гипервентиляция, кетоз, дыхательный алкалоз, метаболический ацидоз, кома, сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс), дыхательная недостаточность, тяжелая гипогликемия.

В случае тяжелой передозировки ацетилсалициловой кислоты следует предпринять следующие меры: контроль кислотно-щелочного равновесия, в/в введение натрия гидрокарбоната (с целью форсированного ощелачивания мочи для ускорения выве-

дения салицилатов), в случае необходимости можно применить гемодиализ или перитонеальный диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. «Побочные действия») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ, количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

В связи с наличием в составе препарата Коплавикс® двух антитромбоцитарных веществ его следует применять с осторожностью у больных, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у больных, получающих НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa и тромболитические средства. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. и скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства. Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить интенсивность кровотечений (см. «Взаимодействие»), поэтому, за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией или другими показаниями к назначению антикоагулянтов непрямого действия), совместное применение Коплавикса® и варфарина не рекомендуется.

Если больному предстоит плановая операция и при этом нет необходимости в антитромботическом эффекте, то за 7 дней до операции Коплавикс® следует отменить. Коплавикс® увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с поражениями, предрасполагающими к развитию кровотечений, особенно из ЖКТ, и внутриглазных кровоизлияний.

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития ТТП, которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Было четко показано, что у больных с недавней транзиторной ишемической мозговой атакой или инсультом, имеющих повышенный риск повторной ишемии, комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела увеличивает возможность развития крупных кровотечений. Поэтому при применении препарата Коплавикс® у таких пациентов во всех случаях, в т.ч. и тех, когда благотворный эффект комбинации был доказан, следует соблюдать осторожность.

Возможно наличие взаимосвязи между ацетилсалициловой кислотой и возникновением опасного для жизни синдрома Рейе при продромальной инфекции у детей.

Коплавикс® следует использовать с осторожностью у пациентов с пептическими язвами или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе или у пациентов с даже незначительными симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению.

При лечении препаратом Коплавикс® в любой момент могут возникнуть симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия, изжога, тошнота, рвота и желудочно-кишечное кровотечение. Несмотря на то что при лечении препаратом Коплавикс® незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ, такие как диспепсические расстройства, встречаются часто, лечащий врач всегда в этих случаях должен исключать изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, даже при отсутствии в анамнезе патологии со стороны ЖКТ.

Больные должны быть информированы о симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Больные также должны быть предупреждены о том, что при приеме препарата Коплавикс® для остановки кровотечения им может потребоваться больше времени, чем обычно, и что в случае возникновения у них любых необычных (по локализации или продолжительности) кровотечений им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед тем, как приступить к приему любого нового лекарственного препарата, больные должны информировать врача (в т.ч. стоматолога) о лечении препаратом Коплавикс®.

У пациентов со сниженной метаболической функцией изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела, уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Поэтому такие пациенты с острым коронарным синдромом или подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и принимающие клопидогрел могут иметь бóльшую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной функцией изофермента CYP2C19.

Этот препарат не должны принимать больные с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы (см. раздел «Состав и форма выпуска»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Обычно Коплавикс® не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако в случае возникновения у пациента неблагоприятных побочных реакций со стороны нервной системы и психики (см. раздел «Побочные действия») возможно снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, что может препятствовать занятию такими видами деятельности. В таких случаях вопрос о возможности выполнения потенциально опасных видов деятельности должен решать лечащий врач.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.* По 7 табл. в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевом блистере; в пачке картонной 1, 2 или 4 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОРАКСАН® (CORAXAN)

Ивабрадин*. **276**

Les Laboratoires Servier (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5 мг. . . . . . 1 табл.

активное вещество:

ивабрадина гидрохлорид . . . 5,39 мг

К

табл. п.п.о. 5 мг, бл. 14, пач. картон. 4
Кораксан®

(соответствует 5 мг основания)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 63,91 мг; магния стеарат — 0,5 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; мальтодекстрин — 10 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,2 мг
оболочка: глицерол — 0,0874 мг, гипромеллоза — 1,45276 мг, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,01457 мг, краситель железа оксид красный (E172) — 0,00485 мг, макрогол 6000 — 0,09276 мг, магния стеарат — 0,0874 мг, титана диоксид (E171) — 0,26026 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 7,5 мг . . . . 1 табл.
активное вещество:
ивабрадина гидрохлорид . . 8,085 мг (соответствует 7,5 мг основания)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 61,215 мг; магния стеарат — 0,5 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; мальтодекстрин — 10 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,2 мг
оболочка: глицерол — 0,0874 мг, гипромеллоза — 1,45276 мг, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,01457 мг, краситель железа оксид красный (E172) — 0,00485 мг, макрогол 6000 — 0,09276 мг, магния стеарат — 0,0874 мг, титана диоксид (E171) — 0,26026 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 5 мг:* овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с насечками с двух боковых сторон и гравировкой: на одной стороне — ⌔, на другой — цифра 5.
Таблетки 7,5 мг: треугольные, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с гравировкой: на одной стороне — ⌔, на другой — цифра 7,5.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ивабрадин — препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I_f-каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.
Ивабрадин также может взаимодействовать с I_h-каналами сетчатки глаза, сходными с I_f-каналами сердца, участвующими в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы.
При провоцирующих обстоятельствах (например быстрая смена яркости в области зрительного поля) частичное ингибирование I_h-каналов ивабрадином вызывает феномен из-

менения световосприятия (фотопсия). Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля (см. «Побочные действия»).

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта плато (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС <40 уд./мин) (см. «Побочные действия»). При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10–15 уд./мин в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) и процесс реполяризации желудочков сердца. В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердно-желудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на скорректированные интервалы QT.

В исследованиях с участием пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 30–45%) было показано, что ивабрадин не влияет на сократительную способность миокарда.

Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3–4 нед терапии. Эффективность была подтверждена и для дозы 7,5 мг 2 раза в сутки. В частности, дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 до 7,5 мг 2 раза в сутки был установлен в сравнительном исследовании с атенололом. Время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 мин через 1 мес применения ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в сутки, при этом после дополнительного 3-месячного курса приема ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки внутрь отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 с. Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина подтверждалась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность ивабрадина при применении в дозах 5 и 7,5 мг 2 раза в сутки отмечалась в отношении всех показателей нагрузочных проб (общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала развития приступа стенокардии и время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм), а также сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70%. Применение ивабрадина 2 раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 ч.

табл. п.п.о. 7,5 мг, бл. 14, пач. картон. 4
Кораксан®

У пациентов, принимавших ивабрадин, показана дополнительная эффективность ивабрадина в отношении всех показателей нагрузочных проб при добавлении к максимальной дозе атенолола (50 мг) на спаде терапевтической активности (через 12 ч после приема внутрь).

Не показано улучшение показателей эффективности ивабрадина при добавлении к максимальной дозе амлодипина на спаде терапевтической активности (через 12 ч после приема внутрь), в то время как на максимуме активности (через 3–4 ч после приема внутрь) дополнительная эффективность ивабрадина была доказана.

В исследованиях клинической эффективности препарата эффекты ивабрадина полностью сохранялись на протяжении 3- и 4-месячных периодов лечения. Во время лечения признаки развития толерантности (снижения эффективности) отсутствовали, а после прекращения лечения синдрома отмены не отмечалось. Антиангинальные и антиишемические эффекты ивабрадина были связаны с дозозависимым урежением ЧСС, а также со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС × сАД), причем как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели АД и ОПСС было незначительным и клинически незначимым.

Устойчивое урежение ЧСС было отмечено у пациентов, принимающих ивабрадин как минимум в течение 1 года. Влияния на углеводный обмен и липидный профиль при этом не наблюдалось.

У пациентов с сахарным диабетом показатели эффективности и безопасности ивабрадина были сходными с таковыми в общей популяции пациентов.

Не выявлено различий между группами пациентов, принимавших ивабрадин на фоне стандартной терапии, и у пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ <40%), 86,9% которых получали бета-адреноблокаторы, и плацебо, по суммарной частоте летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в подгруппе пациентов с ЧСС не менее 70 уд./мин.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ЧСС не менее 70 уд./мин показано снижение частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда на 36% и частоты реваскуляризации на 30%.

У пациентов со стенокардией напряжения на фоне приема ивабрадина отмечено снижение относительного риска наступления осложнений (частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализация по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения ХСН) на 24%. Отмеченное терапевтическое преимущество достигается в первую очередь за счет снижения частоты госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда на 42%.

Снижение частоты госпитализации по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда у пациентов с ЧСС более 70 уд./мин еще более значимо и достигает 73%. В целом отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA с ФВЛЖ менее 35% показано клинически и статистически значимое снижение относительного риска наступления осложнений (частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение час-

тоты госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН) на 18%. Абсолютное снижение риска составило 4,2%. Выраженный терапевтический эффект наблюдался через 3 мес от начала терапии.

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН наблюдалось независимо от возраста, пола, функционального класса ХСН, применения бета-адреноблокаторов, ишемической или неишемической этиологии ХСН, наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии в анамнезе.

Пациенты с симптомами ХСН с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин получали стандартную терапию, включающую применение бета-адреноблокаторов (89%), ингибиторов АПФ и/или ангиотензина II рецепторов антагонистов (91%), диуретиков (83%), и антагонистов альдостерона (60%).

Показано, что применение ивабрадина в течение 1 года может предотвратить один летальный исход или одну госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием на каждые 26 пациентов, принимающих препарат.

На фоне применения ивабрадина показано улучшение функционального класса ХСН по классификации NYHA.

У пациентов с ЧСС 80 уд./мин отмечено снижение ЧСС в среднем на 15 уд./мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Ивабрадин представляет собой S-энантиомер, с отсутствием биоконверсии по данным исследований *in vivo*. Основным активным метаболитом препарата является N-десметилированное производное ивабрадина.

Абсорбция и биодоступность. Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ после приема внутрь. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 1 ч после приема внутрь натощак. Биодоступность составляет приблизительно 40%, что обусловлено эффектом первого прохождения через печень.

Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 ч и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20 до 30%. Для уменьшения вариабельности концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи (см. «Способ применения и дозы»).

Распределение. Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 70%. V_{ss} — около 100 л. C_{max} в плазме крови после длительного применения в рекомендуемой дозе по 5 мг 2 раза в сутки составляет приблизительно 22 нг/мл (коэффициент вариации = 29%). Средняя C_{ss} в плазме крови составляет 10 нг/мл (коэффициент вариации = 38%).

Метаболизм. Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только цитохрома P4503A4 (изофермента CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40% дозы концентрации ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит в присутствии изофермента CYP3A4.

Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим маловероятно, что ивабрадин влияет на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. С другой стороны, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. «Взаимодействие» и «Особые указания»).

Выведение. $T_{1/2}$ ивабрадина составляет в среднем 2 ч (70–75% AUC), эффек-

тивный $T_{1/2}$ — 11 ч. Общий клиренс — примерно 400 мл/мин, почечный — примерно 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью через почки и кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде.

Линейность и нелинейность. Фармакокинетика ивабрадина является линейной в диапазоне доз от 0,5 до 24 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста. Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше и общей популяции пациентов (см. «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек. Влияние почечной недостаточности (Cl креатинина от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, т.к. лишь около 20% ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками (см. «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита на 20% больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с умеренной (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью ограничены и не позволяют сделать вывод об особенностях фармакокинетики препарата у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у больных с тяжелой (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что урежение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и активного метаболита S 18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15–20 мг 2 раза в сутки. При более высоких дозах препарата замедление сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению плато. Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при комбинации препарата с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. «Противопоказания», «Взаимодействие» и «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ

- стабильная стенокардия (терапия стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов и в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора);
- ХСН (для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений — смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН — у пациентов с ХСН, с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата;
- брадикардия (ЧСС в покое <60 уд./мин (до начала лечения);
- кардиогенный шок;
- острый инфаркт миокарда;
- тяжелая артериальная гипотензия (сАД <90 мм рт.ст. и дАД <50 мм рт.ст.);

- тяжелая печеночная недостаточность (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- наличие искусственного водителя ритма;
- нестабильная стенокардия;
- AV блокада III степени;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P4503A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. «Фармакокинетика» и «Взаимодействие»);
- беременность и период кормления грудью (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: умеренно выраженная печеночная недостаточность (<9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина <15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT (см. «Взаимодействие»); одновременный прием ЛС, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; AV блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза *(retinitis pigmentosa)*; артериальная гипотензия; одновременное применение с БКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем (см. «Взаимодействие»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности.

В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении препарата во время беременности.

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Период лактации

Применение препарата Кораксан® в период кормления грудью противопоказано.

Отсутствуют сведения о проникновении ивабрадина в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи (см. «Фармакокинетика»).

Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза — 10 мг/сут (по 1 табл. 5 мг 2 раза в сутки).

В зависимости от терапевтического эффекта, через 3–4 нед применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 табл. 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например до 2,5 мг — по 1/2 табл. по 5 мг 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить (см. «Особые указания»).

ХСН. Рекомендуемая начальная доза — 10 мг/сут (по 1 табл. 5 мг 2 раза в сутки).

После 2 нед применения суточная доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 табл. 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин. В случае если ЧСС стабильно не более 50 уд./мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 табл. 5 мг) 2 раза в сутки.

Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд./мин, рекомендуется применять препарат Кораксан® в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, получающих препарат Кораксан® в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки, доза препарата должна быть снижена.

Если у пациентов, получающих препарат Кораксан® в дозе 2,5 мг (по 1/2 табл. 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин, доза препарата может быть увеличена.

Если ЧСС не более 50 уд./мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить (см. «Особые указания»).

Применение у пациентов старше 75 лет. Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза — 2,5 мг (по 1/2 табл. 5 мг) 2 раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата.

Нарушение функции почек. Пациентам с Cl креатинина более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза — 10 мг/сут (по 1 табл. 5 мг 2 раза в сутки) (см. «Фармакокинетика»). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3–4 нед применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 табл. 7,5 мг 2 раза в сутки).

Из-за недостатка клинических данных по применению препарата Кораксан® у пациентов с Cl креатинина менее 15 мл/мин препарат следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени. Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется обычный режим доз. Рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® — 10 мг/сут (по 1 табл. 5 мг 2 раза в сутки) (см. «Фармакокинетика»). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3–4 нед применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 табл. 7,5 мг 2 раза в сутки).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Кораксан® противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поскольку применение препарата у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенного увеличения концентрации препарата в плазме крови) (см. «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Применение препарата изучалось в исследованиях с участием почти 14000 пациентов. Наиболее часто побочные эффекты ивабрадина носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом действия препарата.

Частота побочных реакций, которые были отмечены в клинических исследованиях, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны органа зрения: очень часто — изменение световосприятия (фотопсия) отмечалось у 14,5% пациентов

и описывалось как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения в зоне зрительного поля. В основном, фотопсия появлялась в первые 2 мес лечения с последующим повторением. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Появление фотопсии прекращалось на фоне продолжения терапии (77,5% случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1% пациентов появление фотопсии явилось причиной отказа от лечения. Часто — нечеткость зрения.

Со стороны ССС: часто — брадикардия (3,3% пациентов, особенно в первые 2–3 мес терапии, у 0,5% пациентов развивалась выраженная брадикардия с ЧСС не более 40 уд./мин); AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия; нечасто — ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия; неуточненной частоты — артериальная гипотензия, возможно, связанная с брадикардией; следующие нежелательные явления, выявленные в клинических исследованиях, возникали с одинаковой частотой как в группе пациентов, получавших ивабрадин, так и в группе сравнения, что предполагает их связь с заболеванием как таковым, а не с приемом ивабрадина — синусовая аритмия; стенокардия, в т.ч. нестабильная; мерцательная аритмия; ишемия миокарда; инфаркт миокарда и желудочковая тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто — тошнота, запор, диарея.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, особенно в первый месяц терапии; головокружение, возможно, связанное с брадикардией; нечасто — одышка, вертиго, спазмы мышц; неуточненной частоты — обморок, возможно связанный с брадикардией.

Лабораторные показатели: нечасто — гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неуточненной частоты — кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница.

Общие расстройства и симптомы: неуточненной частоты — астения; повышенная утомляемость; недомогание, возможно, связанные с брадикардией.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Нежелательные сочетания ЛС*

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT: антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон); ЛС, удлиняющие интервал QT, не относящиеся к антиаритмическим средствам (например пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для в/в введения).

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных ЛС, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ (см. «Особые указания»).

Цитохром P4503A4 (изофермент CYP3A4). Ивабрадин метаболизируется в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450 (изофермент CYP3A4) и является очень слабым ингибитором данного цитохрома. Ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (мощные, умеренные и слабые ингибиторы) цитохрома CYP3A4. В то же время, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства. Было установлено, что ингибиторы изофермента CYP3A4 повы-

шают, а индукторы изофермента CYP3A4 уменьшают плазменные концентрации ивабрадина.
Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии (см. «Особые указания»).
Противопоказанные сочетания ЛС. Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано (см. «Противопоказания»). Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 — кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7–8 раз.
Нежелательные сочетания ЛС
Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4. Совместное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (средства, урежающие сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2–3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд./мин. Данное применение не рекомендуется (см. «Особые указания»).
Сочетания ЛС, требующие осторожности. Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4. Применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например флуконазол) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 60 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина — по 2,5 мг 2 раза в сутки. Необходим контроль ЧСС.
Индукторы изофермента CYP3A4, такие как рифампицин, барбитураты, фенитоин и растительные средства, содержащие зверобой продырявленный, при совместном применении могут привести к снижению концентрации в крови и активности ивабрадина и потребовать подбора более высокой дозы ивабрадина. При совместном применении ивабрадина и препаратов, содержащих зверобой продырявленный, было отмечено двухкратное снижение AUC ивабрадина. В период терапии препаратом Кораксан® следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих зверобой продырявленный.
Комбинированное применение с другими ЛС. Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих ЛС: ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол), ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например силденафил), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (например симвастатин), БКК, производные дигидропиридинового ряда (например амлодипин, лацидипин), дигоксин и варфарин. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.
Ивабрадин применялся в комбинации с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и пролонгированного действия, ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, фибратами, ингибиторами протонной помпы, гипогликемическими средствами для приема внутрь, ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантными средствами.
Применение вышеперечисленных ЛС не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.
Другие виды взаимодействия, требующие осторожности при совместном

применении. Грейпфрутовый сок. На фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение концентрации ивабрадина в крови в 2 раза. В период терапии препаратом Кораксан® по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* передозировка препарата может приводить к выраженной и продолжительной брадикардии (см. «Побочные действия»).

Лечение: симптоматическое, проводится в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с в/в введением бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна постановка искусственного водителя ритма.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Нарушения сердечного ритма*

Кораксан® неэффективен для лечения или профилактики аритмий. Его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательная аритмия) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусного узла. Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальная или постоянная). При клинических показаниях (например ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включать ЭКГ.

Применение у пациентов с брадикардией

Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд./мин (см. «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить (см. «Способ применения и дозы»).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Кораксан® совместно с БКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, не рекомендовано (см. «Противопоказания» — *С осторожностью*, «Взаимодействие»). При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БКК производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Не установлено, что комбинированное применение с БКК повышает эффективность ивабрадина (см. «Фармакодинамика»).

Инсульт

Не рекомендуется назначать препарат сразу после перенесенного инсульта, т.к. отсутствуют данные по применению препарата в данный период.

Функции зрительного восприятия

Кораксан® влияет на функцию сетчатки глаза (см. «Фармакодинамика»). В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза, однако влияние препарата на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) на сегодняшний день неизвестно. При возникновении нарушений зрительных функций, не описанных в настоящей инструкции, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Кораксан®. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки *(retinitis pigmentosa)* препарат Кораксан® следует принимать с

осторожностью (см. «Противопоказания» — *С осторожностью*).

Вспомогательные вещества

В состав препарата входит лактоза, поэтому Кораксан® не рекомендуется пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Артериальная гипотензия

Из-за недостаточного количества клинических данных препарат следует назначать с осторожностью пациентам с артериальной гипотензией.

Кораксан® противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (сАД <90 мм рт.ст. и дАД <50 мм рт.ст.) (см. «Противопоказания»).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) — сердечные аритмии

Не доказано увеличение риска развития выраженной брадикардии на фоне приема препарата Кораксан® при восстановлении синусового ритма во время фармакологической кардиоверсии. Тем не менее, из-за отсутствия достаточного количества данных, при возможности отсрочить электрическую кардиоверсию, прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 ч до ее проведения.

Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или больных, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT

Кораксан® не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. «Взаимодействие»). При необходимости такой терапии необходим строгий контроль ЭКГ (см. «Особые указания»).

Умеренная печеночная недостаточность

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (<9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию препаратом Кораксан® следует проводить с осторожностью (см. «Способ применения и дозы»).

Тяжелая почечная недостаточность

При тяжелой почечной недостаточности (Cl креатинина <15 мл/мин) терапию препаратом Кораксан® следует проводить с осторожностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций

Применение препарата Кораксан® не ухудшает качество управления автотранспортом.

Кораксан® не влияет на способность управлять автотранспортом и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций. Однако следует помнить о возможности появления фотопсии при резком изменении интенсивности освещения, особенно при управлении транспортными средствами в ночное время.

ФОРМА ВЫПУСКА. По 14 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО Сердикс: По 14 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОРДАФЛЕКС® РД (CORDAFLEX® RD)

Нифедипин* **492**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой . . . . . 1 табл.

активное вещество:

нифедипин . . . . . 40 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза 10 мг; МКЦ — 48,5 мг; лактоза — 30 мг; гипромеллоза 4000, мПас — 20 мг; магния стеа-

рат — 1,5 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,75 мг
оболочка: гипромеллоза 15 мПас — 2 мг; макрогол 6000 — 70 мкг; макрогол 400 — 1,1 мг; железа оксид красный (Е172) — 900 мкг; титана диоксид (Е171) — 2 мг; тальк — 1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, коричнево-красного цвета, с фаской, без запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Активным действующим веществом препарата Кордафлекс® РД является нифедипин.

Нифедипин — селективный БКК, производное 1,4-дигидропиридина. Оказывает антигипертензивное и антиангинальное действие. Уменьшает ток внеклеточных ионов кальция внутрь кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток коронарных и периферических артерий. В терапевтических дозах нормализует трансмембранный ток ионов кальция, нарушенный при ряде патологических состояний, прежде всего при артериальной гипертензии. Уменьшает спазм и расширяет коронарные и периферические артериальные сосуды, снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде. При этом улучшает кровоснабжение ишемизированных зон миокарда без развития синдрома обкрадывания, а также активирует функционирование коллатералей. Практически не влияет на синоатриальный и AV узлы и не оказывает как проаритмогенного, так и антиаритмического действия. Не влияет на тонус вен. Нифедипин усиливает почечный кровоток, вызывая умеренный натрийурез. В высоких дозах ингибирует высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо. Уменьшает количество функционирующих кальциевых каналов, не оказывая при этом воз-

табл. с контролир. высвоб. п.о. 40 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Кордафлекс® РД

действия на время их активации, инактивации и восстановления.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*
Нифедипин быстро и почти полностью (90%) всасывается из ЖКТ после приема внутрь. Длительность эффекта после однократного приема препарата внутрь превышает 24 ч. При разработке активного вещества препарата Кордафлекс® РД выбрана кинетика высвобождения нулевого порядка с целью обеспечения постоянной скорости высвобождения. Относительная биодоступность — около 60%. C_{max} в плазме крови равна (29,4±12,0) нг/мл (x±SD); концентрация препарата в плазме крови достигает плато через (7,4±6,4) ч после приема каждой дозы. Максимальные уровни препарата в плазме крови достигаются при сочетании его приема с пищей. Однако в конце интервала дозирования концентрация препарата в плазме не изменяется.

Распределение
Связь с белками плазмы крови (альбуминами) составляет 94–97%. Исследования с меченым нифедипином у животных показали, что несвязанный нифедипин распределяется во

всех органах и тканях. Обнаружено, что концентрация нифедипина выше в миокарде, чем в скелетных мышцах. Кумулятивный эффект отсутствует.

Метаболизм

Нифедипин в основном метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Выведение

60 – 80% принятой внутрь дозы препарата выводится с мочой в виде неактивных метаболитов, оставшаяся часть – с желчью и калом. $T_{1/2}$ нифедипина из плазмы крови составляет примерно 2 ч. Однако выделение препарата Кордафлекс® РД более продолжительно – до (14,9±6,0) ч в фазе C_{ss}. Концентрация препарата в плазме крови достигает минимума (12,0±6,5) нг/мл через 24 ч после приема, что вдвое превышает концентрацию, достигаемую после приема 20 мг нифедипина 2 раза в день.

При нарушении функции почек фармакокинетика нифедипина не изменяется (нифедипин с мочой выводится в незначительных количествах). При значительном снижении функции печени снижается клиренс нифедипина, поэтому не рекомендуется превышать суточную дозу.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к нифедипину или любому другому компоненту препарата, другим производным 1,4-дигидропиридина;
- выраженная артериальная гипотензия с риском коллапса при сердечно-сосудистом шоке с дыхательными проявлениями;
- нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью.

С осторожностью: выраженный аортальный стеноз, острый инфаркт миокарда (в течение первых 4 нед), выраженный стеноз митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, выраженная брадикардия или тахикардия, синдром слабости синусного узла, хроническая сердечная недостаточность, тяжелые нарушения мозгового кровообращения, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), пожилой возраст, почечная и печеночная недостаточность (особенно больные, находящиеся на гемодиализе, – высокий риск чрезмерного и непрогнозируемого снижения АД).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

. Применение нифедипина у беременных женщин рекомендовано при невозможности использования других препаратов, не имеющих ограничений.

Поскольку нифедипин выделяется с грудным молоком, следует воздержаться от назначения препарата в период лактации либо прекратить грудное вскармливание во время лечения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

. *Внутрь*, утром, во время еды (например завтрака), не разжевывая и запивая достаточным количеством воды.

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от тяжести состояния пациента и реакции на проводимую терапию.

Можно рекомендовать следующие дозы:

Артериальная гипертензия. По 1 табл. Кордафлекса® РД 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 80 мг (2 табл. Кордафлекса® РД 40 мг за 1 или 2 приема). Увеличение дозы свыше 80 мг не рекомендуется.

Ишемическая болезнь сердца. По 1 табл. Кордафлекса® РД 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 80 мг (2 табл. Кордаф-

лекса® РД 40 мг за 1 или 2 приема). Дозы свыше 80 мг можно назначать в исключительных случаях под медицинским контролем. Суточная доза не должна превышать 120 мг.

Снижение почечной или печеночной функции. Рекомендуется применять с осторожностью те же дозы, что и при нормальной функции почек или печени (возможно развитие толерантности). При значительном снижении функции печени не рекомендуется превышать суточную дозу 40 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В подавляющем большинстве случаев Кордафлекс® РД 40 мг переносится больными хорошо.

В отдельных случаях, особенно в начальном периоде лечения, могут возникать перечисленные ниже преходящие нежелательные явления.

Со стороны ССС: в начале лечения — гиперемия кожи лица, выраженное снижение АД, тахикардия; периферические отеки (лодыжки, стопы, голени); редко — появление приступов стенокардии (что характерно и для других вазодилататоров и требует отмены препарата), сердечная недостаточность.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость. При длительном применении в высоких дозах — парестезии в конечностях, тремор.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, изжога, диарея или запор; редко при длительном приеме — внутрипеченочный холестаз, повышение активности печеночных ферментов, проходящее после отмены препарата; очень редко — гиперплазия десен.

Со стороны системы кроветворения: редко — тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения; очень редко — анемия.

Со стороны мочевыделительной системы: увеличение суточного диуреза; редко — ухудшение функции почек (у больных с почечной недостаточностью).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия; очень редко — артрит, артралгия.

Аллергические реакции: редко — крапивница, экзантема, кожный зуд; очень редко — фотодерматит.

Прочие: очень редко — нарушение зрения, гинекомастия, гипергликемия, полностью проходящие после отмены препарата; изменение массы тела, галакторея.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат Кордафлекс® РД с контролируемым высвобождением действующего вещества имеет широкие возможности для высокоэффективной комбинированной терапии. Рациональным, с точки зрения антигипертензивного и антиангинального эффектов, является сочетание Кордафлекса® РД 40 мг с бета-адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами АПФ, нитратами.

Комбинированное применение Кордафлекса® РД с бета-адреноблокаторами в большинстве клинических ситуаций безопасно и эффективно, т.к. приводит к суммации и потенцированию эффектов, однако в отдельных случаях существует риск артериальной гипотензии и усиления сердечной недостаточности.

Усиление гипотензивного эффекта наблюдается также при комбинированной терапии с циметидином, ранитидином и трициклическими антидепрессантами.

Кордафлекс® РД 40 мг не снижает своей эффективности на фоне лечения стероидными препаратами и НПВС.

Нифедипин повышает концентрацию дигоксина и теофиллина, в связи с чем следует контролировать клинический эффект и/или содержание дигоксина и теофиллина в плазме крови.

При одновременном назначении с рифампицином и препаратами кальция действие нифедипина ослабляется.

Прокаин, хинидин и другие ЛС, вызывающие удлинение интервала QT, усиливают отрицательный инотропный эффект и повышают риск удлинения интервала QT. Под влиянием нифедипина концентрация хинидина в сыворотке крови значительно снижается, что, по-видимому, обусловлено уменьшением его биодоступности, а также индукцией ферментов, инактивирующих хинидин. При отмене нифедипина наблюдается транзиторное повышение концентрации хинидина (приблизительно в 2 раза), которое достигает максимального уровня на 3–4-й день. При использовании таких сочетаний следует соблюдать осторожность, особенно у больных с нарушением функции левого желудочка.

Нифедипин может вытеснять из связи с белками препараты, характеризующиеся высокой степенью связывания (в т.ч. непрямые антикоагулянты — производные кумарина и индандиона, НПВС), вследствие чего может повышаться их концентрация в плазме крови.

Так как было показано, что карбамазепин и фенобарбитал, активируя ферменты печени, снижают концентрацию в плазме крови других БКК, нельзя исключить аналогичного снижения концентрации нифедипина в плазме крови.

Вальпроевая кислота, угнетая активность ферментов, приводила к увеличению концентрации в плазме крови других БКК, поэтому нельзя исключить и увеличение концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном приеме с вальпроевой кислотой.

Нифедипин тормозит выведение винкристина из организма и может вызывать усиление побочных действий винкристина (при необходимости дозу винкристина снижают).

Дилтиазем подавляет метаболизм нифедипина в организме, поэтому необходимо тщательное наблюдение (при необходимости снижают дозу нифедипина).

Грейпфрутовый сок подавляет метаболизм нифедипина в организме, в связи с чем не рекомендуется применять его с нифедипином.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы* острой передозировки: головная боль, выраженное снижение АД, а также нарушение энергетического обеспечения миокарда (приступ стенокардии).

Лечение: на ранних этапах после обнаружения передозировки в качестве средств первой помощи рекомендовано промывание желудка и назначение активированного угля. При необходимости — промывание тонкого кишечника, которое особенно целесообразно в случае передозировки препаратов с контролируемым высвобождением.

Гемодиализ неэффективен, т.к. нифедипин в значительной степени связывается с белками плазмы крови. Плазмаферез может оказаться эффективным.

Симптомы нарушения сердечного ритма с брадикардией можно устранить введением бета-адреномиметиков. При угрожающей жизни брадикардии следует применять искусственный водитель ритма.

При выраженном снижении АД показана инфузия обычных доз норэпинефрина (норадреналина). При развитии симптомов сердечной недостаточности рекомендуется в/в введение быстродействующих гликозидов наперстянки.

В связи с отсутствием специфического антидота показана симптоматическая терапия. В качестве антидотов можно использовать дофамин, изопреналин и 10% глюконат кальция (10–20 мл в/в).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *После инфаркта миокарда прием препарата следует начинать только после стабилизации гемодинамических параметров.*

Пациентам с острым инфарктом миокарда и в течение 30 дней после него

не следует использовать БКК короткого действия типа 1,4-дигидропиридина. При лечении таких больных БКК с контролируемым высвобождением типа 1,4-дигидропиридина необходимо тщательное наблюдение. Более целесообразно назначать при отсутствии склонности к тахикардии, а также пациентам, у которых неэффективны бета-адреноблокаторы или имеются противопоказания к их применению.

В начальном индивидуально определяемом периоде лечения необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих быстрых психомоторных реакции. В процессе дальнейшего лечения степень ограничений определяется в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

В случаях недостаточной эффективности монотерапии Кордафлексом® РД 40 мг целесообразно продолжать лечение с использованием эффективных комбинаций с другими ЛС (см. «Взаимодействие»).

Во время лечения не рекомендуется употребление спиртных напитков из-за риска чрезмерного снижения АД.

У больных с сердечной недостаточностью перед началом лечения Кордафлексом® РД 40 мг рекомендуется надлежащая терапия препаратами наперстянки.

Если во время терапии пациенту требуется хирургическое вмешательство под общим наркозом, необходимо проинформировать врача-анестезиолога о проводимой терапии.

Следует соблюдать осторожность у пожилых пациентов вследствие большей вероятности возрастных нарушений функции почек и печени.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, 40 мг.* По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. 1 или 3 блистера упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОРИНФАР® РЕТАРД (CORINFAR® RETARD)

Нифедипин* 492

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

табл. п.п.о. пролонг. 20 мг, бл. 10, пач. картон. 3
табл. п.п.о. пролонг. 20 мг, фл. темн. стекл. 50, пач. картон. 1
Коринфар® ретард

К

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.
активное вещество:
нифедипин . . . . . 20 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 31,6 мг; крахмал картофельный — 31,4 мг; МКЦ — 31 мг; повидон К25 — 5,4 мг; магния стеарат — 0,6 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза — 5,188 мг; макрогол 6000 — 0,861 мг; макрогол 35000 — 0,393 мг; краситель хинолиновый желтый (Е104) — 0,143 мг; титана диоксид (Е171) — 1,377 мг; тальк — 1,038 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Вид в изломе — однородная масса желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Селективный БКК, производное 1,4-дигидропиридина. Оказывает антиангинальное и гипотензивное действие.

Уменьшает ток внеклеточного Ca^{2+} внутрь кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток коронарных и периферических артерий; в высоких дозах ингибирует высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо. В терапевтических дозах нормализует трансмембранный ток Ca^{2+}, нарушенный при ряде патологических состояний, прежде всего при артериальной гипертензии. Не влияет на тонус вен.

Усиливает коронарный кровоток, улучшает кровоснабжение ишемизированных зон миокарда без развития феномена «обкрадывания», активирует функционирование коллатералей. Расширяя периферические артерии, снижает ОПСС, тонус миокарда, постнагрузку и потребность в кислороде. Практически не влияет на синоатриальный и AV узлы, обладает слабой антиаритмической активностью. Усиливает почечный кровоток, вызывает умеренный натрийурез. Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие перекрывается рефлекторной активацией симпатоадреналовой системы и увеличением ЧСС в ответ на периферическую вазодилатацию.

Время наступления клинического эффекта — 20 мин, его длительность — 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция — высокая (более 90%). Биодоступность — 50–70%. Прием пищи повышает биодоступность. Обладает эффектом первого прохождения через печень. C_{max} нифедипина в плазме крови после однократного перорального приема 1 табл. (20 мг нифедипина) достигается через 0,9–3,7 ч и составляет в среднем 28,3 нг/мл. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Связь с белками плазмы крови (альбумины) — 95%. Полностью метаболизируется в печени.

Выводится почками в виде неактивного метаболита (60–80% принятой дозы), с желчью (20%). $T_{1/2}$ составляет 2–5 ч.

Кумулятивный эффект отсутствует. Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на фармакокинетику. У пациентов с печеночной недостаточностью снижается общий клиренс и увеличивается $T_{1/2}$.

При длительном приеме (2–3 мес) развивается толерантность к действию препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- хроническая стабильная стенокардия (стенокардия напряжения);
- вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия);
- артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к нифедипину и другим производным 1,4-дигидропиридина, или другим компонентам препарата;
- артериальная гипотензия (сАД ниже 90 мм рт. ст.);
- кардиогенный шок, коллапс;
- выраженный аортальный стеноз;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- нестабильная стенокардия;
- острый инфаркт миокарда (первые 4 нед);
- беременность (I триместр);
- период лактации;
- совместное применение с рифампицином.

С осторожностью: выраженный стеноз митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; выраженная брадикардия или тахикардия; синдром слабости синус-

ного узла; злокачественная артериальная гипертензия; гиповолемия; тяжелые нарушения мозгового кровообращения; инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью; непроходимость ЖКТ; почечная и печеночная недостаточность; гемодиализ; беременность (II и III триместры); возраст до 18 лет; одновременный прием бета-адреноблокаторов, дигоксина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Одновременный прием пищи задерживает, но не уменьшает всасывание действующего вещества из ЖКТ.

Доза препарата подбирается врачом индивидуально в соответствии с тяжестью заболевания и чувствительностью больного к препарату. Для пациентов с сопутствующими тяжелыми цереброваскулярными заболеваниями и у пожилых больных доза должна быть снижена.

Хроническая стабильная и вазоспастическая стенокардия: по 20 мг (1 табл.) 2 раза в день. При недостаточно выраженном клиническом эффекте дозу препарата постепенно увеличивают до 40 мг (2 табл.) 2 раза в день. Максимальная суточная доза — 80 мг (4 табл.).

Эссенциальная гипертензия: по 20 мг (1 табл.) 2 раза в день. При недостаточно выраженном клиническом эффекте дозу препарата постепенно увеличивают до 40 мг (2 табл.) 2 раза в день. Максимальная суточная доза — 80 мг (4 табл.).

При 2-кратном назначении препарата в сутки интервал между приемами должен составлять в среднем 12 ч. Минимальный интервал между приемами препарата — не менее 4 ч.

Длительность курса лечения определяется лечащим врачом.

В тех случаях, когда препарат принимается в больших дозах и/или в течение длительного времени, лечение следует прекращать постепенно во избежание синдрома отмены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, аритмия, сердцебиение, периферические отеки (лодыжек, стоп, голеней), проявление чрезмерной вазодилатации (бессимптомное снижение АД, развитие или усугубление сердечной недостаточности, приливы крови к лицу, гиперемия кожи, ощущение жара), выраженное снижение АД (редко), синкопе. У некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при увеличении дозы, возможно появление приступов стенокардии, и в единичных случаях развитие — инфаркта миокарда, что требует отмены препарата.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, общая слабость, повышенная утомляемость, сонливость; при длительном приеме препарата — парестезия конечностей, тремор, экстрапирамидные (паркинсонические) нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тремор кистей и пальцев рук, затрудненное глотание), депрессия.

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия (тошнота, диарея или запор), сухость во рту, повышение аппетита; редко — гиперплазия десен, полностью исчезающая после отмены препарата; при длительном приеме — нарушение функции печени (внутрипеченочный холестаз, повышение активности трансаминаз.)

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артрит, миалгия, отечность суставов.

Аллергические реакции: редко — зуд, крапивница, экзантемы, аутоиммунный гепатит, фотодерматит, анафилактические реакции, эксфолиативный дерматит.

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз.

Со стороны мочевыделительной системы: увеличение суточного диуреза в первые недели приема, ухудшение функции почек (у больных с почечной недостаточностью).

Прочие: редко — нарушение зрения (в т.ч. транзиторная слепота при максимальной концентрации нифедипина в плазме), гинекомастия (у пожилых больных, полностью исчезающая после отмены), галакторея, гипергликемия, отек легких, увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении других гипотензивных средств, а также трициклических антидепрессантов, нитратов, циметидина, ингаляционных анестетиков, диуретиков гипотензивный эффект нифедипина может усиливаться.

БКК могут еще больше усиливать отрицательное инотропное действие таких антиаритмиков как амиодарон и хинидин.

При комбинировании нифедипина с нитратами усиливается тахикардия.

Дилтиазем подавляет метаболизм нифедипина в организме, что может потребовать, при одновременном назначении этих препаратов, снижение дозы нифедипина.

Снижает концентрацию хинидина в плазме крови.

Повышает концентрацию дигоксина и теофиллина в плазме крови.

Рифампицин ускоряет метаболизм нифедипина, не рекомендуется совместное назначение.

При одновременном назначении с цефалоспоринами (например цефиксим) может увеличиться биологическая доступность цефалоспоринов на 70%.

Симпатомиметики, НПВС (подавление синтеза простагландинов в почках и задержка ионов натрия и жидкости в организме), эстрогены (задержка жидкости в организме) снижают гипотензивный эффект.

Нифедипин может вытеснять из связи с белками препараты с высокой степенью связывания (в т.ч. непрямые антикоагулянты — производные кумарина и индандиона, противосудорожные, НПВС, хинин, салицилаты, сульфинпиразон), вследствие чего может повысится их концентрация в плазме крови.

Нифедипин подавляет метаболизм празозина и других альфа-адреноблокаторов, что может привести к усилению гипотензивного эффекта.

При необходимости дозу винкристина снижают, т.к. нифедипин тормозит его выведение из организма, что может вызвать усиление побочных действий.

Препараты лития могут усиливать токсические эффекты (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

При одновременном назначении прокаинамида, хинидина и других препаратов, вызывающих удлинение интервала QT, риск значительного удлинения интервала QT возрастает.

Грейпфрутовый сок подавляет метаболизм нифедипина в организме, поэтому он противопоказан во время лечения нифедипином.

Нифедипин метаболизируется с помощью системы цитохрома P450 3A, в связи с этим одновременное применение препаратов, ингибирующих данную систему, может привести к взаимодействию данного препарата и нифедипина: так макролиды, противовирусные препараты (например ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир или саквинавир), противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол или флуконазол) вызывают увеличение концентрации нифедипина в плазме крови.

Принимая во внимание опыт применения БКК нимодипина, нельзя исключить аналогичные взаимодействия также с нифедипином: карбамазепин, фенобарбитал могут вызвать снижение концентрации нифедипина в плазме крови; а вальпроевая кисло-

та — увеличение концентрации нифедипина в плазме крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головная боль, гиперемия кожи лица, длительное выраженное снижение АД, угнетение функции синусного узла, брадикардия/тахикардия, брадиаритмия. При тяжелом отравлении — потеря сознания, кома.

Лечение: симптоматическое. При тяжелом отравлении (коллапс, угнетение синусного узла) проводят промывание желудка (при необходимости, тонкого кишечника), назначают активированный уголь. Антидотом являются препараты кальция, показано в/в введение 10% кальция хлорида или кальция глюконата с последующим переключением на длительную инфузию.

При выраженном снижении АД показано медленное в/в введение допамина, добутамина, адреналина или норадреналина. Рекомендуется проводить контроль содержания глюкозы (может снижаться высвобождение инсулина) и электролитов в крови (K^+, Ca^{2+}).

При развитии сердечной недостаточности — в/в введение строфантина.

При нарушениях проводимости — атропин, изопреналин или искусственный водитель ритма.

Гемодиализ не эффективен, рекомендуется плазмаферез.

Требуется осторожность при применении у пациентов со злокачественной артериальной гипертензией и необратимой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, т.к. возможно значительное падение АД из-за вазодилатации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В период лечения необходимо воздерживаться от приема этанола.

Прекращать лечение препаратом рекомендуется постепенно.

Следует иметь в виду, что в начале лечения может возникнуть стенокардия, особенно после недавней резкой отмены бета-адреноблокаторов (последние следует отменять постепенно).

Одновременное назначение бета-адреноблокаторов необходимо проводить в условиях тщательного врачебного контроля, поскольку это может обусловить чрезмерное снижение АД, а в некоторых случаях — усугубление симптомов сердечной недостаточности.

При выраженной сердечной недостаточности препарат дозируют с большой осторожностью.

Диагностическими критериями назначения препарата при вазоспастической стенокардии являются: классическая клиническая картина, сопровождающаяся повышением сегмента ST, возникновение эргоновин-индуцированной стенокардии или спазма коронарных артерий, выявление коронароспазма при ангиографии или выявление ангиоспастического компонента без подтверждения (например при разном пороге напряжения или при нестабильной стенокардии, когда данные ЭКГ свидетельствуют о преходящем ангиоспазме).

Для пациентов с тяжелой обструктивной кардиомиопатией существует риск увеличения частоты, тяжести проявления и продолжительности приступов стенокардии после приема нифедипина; в данном случае необходима отмена препарата.

У больных с необратимой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, имеющих высокое АД и сниженное общее количество крови, препарат следует применять осторожно, т.к. возможно резкое падение АД.

За больными с нарушенной функцией печени устанавливается тщательное наблюдение; при необходимости дозу препарата снижают и/или используют другие лекарственные формы нифедипина.

При необходимости хирургического вмешательства под общим наркозом необходимо информировать вра-

ча-анестезиолога о лечении пациента нифедипином.

При экстракорпоральном оплодотворении в отдельных случаях БКК вызывали изменения в головной части сперматозоидов, что может привести к нарушению функций сперматозоидов. В случаях, при которых повторное экстракорпоральное оплодотворение не осуществилось по неясной причине, применение БКК, включая нифедипин, можно считать возможной причиной неудачи.

Во время лечения возможно получение ложноположительного результата прямой реакции Кумбса и лабораторных тестов на антинуклеарные антитела.

При спектофотометрическом определении ванилилминдальной кислоты в моче нифедипин может быть причиной получения ложнозавышенного результата, однако, на результаты тестов, проведенных с помощью ВЭЖХ, нифедипин влияния не оказывает.

С осторожностью следует проводить одновременное лечение нифедипином, дизопирамидом и флекаинамидом вследствие возможного усиления инотропного эффекта.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.* По 10 табл. в блистере (ПВХ/ алюминий); по 3 блистера в картонной пачке. По 50 или 100 табл. во флаконе коричневого стекла с пробкой белого цвета из ПЭНП с рельефной надписью «AWD»; по 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОРИПРЕН® (CORIPREN)

Лерканидипин* + Эналаприл *431*

Recordati

табл. п.п.о. 10 мг + 10 мг, бл. 28, пач. картон. 1
Корипрен®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

активные вещества:
лерканидипина гидрохлорид . . . . . 10/10 мг
эналаприла малеат . . . . 10/20 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 102 мг/92 мг, МКЦ — 40 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 20 мг; повидон К30 — 8 мг; натрия гидрокарбонат — 8 мг; магния стеарат — 2 мг

оболочка (дозировка 10 мг + 10 мг): Opadry белый (02F29056) — 6 мг (гипромеллоза-5сР — 3,825 мг, титана диоксид (Е171) — 1,275 мг, тальк — 0,3 мг, макрогол 6000 — 0,6 мг)

оболочка (дозировка 10 мг + 20 мг): Opadry желтый (02F22330) — 6 мг

(гипромеллоза-5сР — 3,825 мг, титана диоксид (Е171) — 1,139 мг, тальк — 0,3 мг, макрогол 6000 — 0,6 мг, краситель хинолиновый желтый (Е104) — 0,121 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,015 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+10 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+20 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

На поперечном разрезе — ядро светло-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат представляет собой комбинацию ингибитора АПФ и БКК.

Лерканидипин. Производное дигидропиридинового ряда, ингибирует трансмембранный поток кальция в сердечные клетки и клетки гладкой мускулатуры. Механизм антигипертензивного действия обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов, в результате чего снижается ОПСС. Обладает пролонгированным антигипертензивным действием. Благодаря высокой селективности к гладкомышечным клеткам сосудов отрицательное инотропное действие отсутствует.

Эналаприл. Ингибитор АПФ, подавляет образование ангиотензина II и устраняет его сосудосуживающее действие. Снижает АД, не вызывая увеличения ЧСС и минутного объема. Снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку и преднагрузку на сердце. Снижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения. Не влияет на метаболизм глюкозы, липопротеинов, а также на функции половой системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Не наблюдается никаких фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении лерканидипина и эналаприла.

Лерканидипин

Всасывание. Лерканидипин всасывается полностью в ЖКТ после приема внутрь. При первичном прохождении через печень, вследствие высокого метаболизма, абсолютная биодоступность при приеме внутрь после еды составляет приблизительно 10%, при приеме натощак биодоступность уменьшается на 1/3. Биодоступность после применения лерканидипина увеличивается в 4 раза, если препарат принимается не позднее 2 ч после приема жирной пищи. Поэтому препарат следует принимать не менее чем за 15 мин до еды. C_{max} лерканидипина в плазме крови наблюдается через 1,5–3 ч. Не кумулирует при повторном применении. Длительность терапевтического действия лерканидипина составляет 24 ч.

Концентрация лерканидипина в плазме крови при приеме внутрь находится не в прямо пропорциональной зависимости от дозировки (нелинейная зависимость). При приеме 10, 20 или 40 мг C_{max} лерканидипина в

табл. п.п.о. 10 мг + 20 мг, бл. 28, пач. картон. 1
Корипрен®

К

плазме крови определялась в соотношении 1:3:8, соответственно, и AUC — в соотношении 1:4:18, что предполагает прогрессирующую сатурацию при первичном прохождении через печень. Соответственно, биодоступность увеличивается с увеличением дозы.

Распределение. Распределение лерканидипина из плазмы крови в ткани и органы происходит быстро и интенсивно. Связывание лерканидипина с белками плазмы крови превышает 98%. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью содержание белков плазмы уменьшено, поэтому свободная фракция лерканидипина может быть увеличена.

Метаболизм. Лерканидипин метаболизируется с помощью изофермента печени CYP3A4 с образованием неактивных метаболитов.

Введение. Препарат в неизмененном виде практически не обнаруживается в моче и каловых массах. Около 50% принятой дозы лерканидипина выводится почками, среднее значение $T_{1/2}$ лерканидипина составляет 8–10 ч.

У пациентов пожилого возраста и пациентов с мягкой или умеренно выраженной почечной недостаточностью или мягкой или умеренно выраженной печеночной недостаточностью фармакокинетические параметры лерканидипина такие же, как у общей группы пациентов. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью или у пациентов, находящихся на гемодиализе, лерканидипин выводится почками в более высоком количестве (около 70%) . У пациентов с печеночной недостаточностью (от умеренной до выраженной) системная биодоступность лерканидипина увеличена, т.к. препарат метаболизируется преимущественно в печени.

Эналаприл

Всасывание. Процент всасывания эналаприла после приема внутрь — около 60%. C_{max} эналаприла в плазме крови наблюдается через 1 ч. Прием пищи не влияет на всасывание эналаприла.

Распределение. При приеме внутрь быстро гидролизуется до эналаприлата, который оказывает ингибирующее действие на АПФ. C_{max} эналаприлата в сыворотке крови наблюдается через 3–4 ч после приема препарата. Связывание эналаприла с белками плазмы крови не превышает 60%.

Метаболизм. При приеме внутрь гидролизуется до основного метаболита — эналаприлата.

Выведение. Около 40% эналаприла в виде эналаприлата и около 20% неизмененного эналаприла выводится почками.

У пациентов с почечной недостаточностью длительность воздействия эналаприла и эналаприлата увеличена.

У пациентов с мягкой или умеренно выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина — 40–60 мл/мин) при приеме 5 мг эналаприла 1 раз в сутки, стадия плато AUC эналаприлата удвоена по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина ≤30 мл/мин) AUC увеличивается примерно в 8 раз. В такой стадии почечной недостаточности $T_{1/2}$ эналаприлата увеличивается при многократном приеме эналаприла малеата и время достижения стадии плато AUC замедляется. Эналаприлат может быть удален из общего кровотока посредством гемодиализа. Диализный клиренс составляет 62 мл/мин.

ПОКАЗАНИЯ. *Дозировка 10 мг+10 мг:* эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг).

Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому ингибитору АПФ

и другим БКК, производным дигидропиридина, а также к любому другому компоненту препарата;
- нарушения оттока из левого желудочка, включая стеноз аортального клапана;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек;
- нестабильная стенокардия;
- первый месяц после перенесенного инфаркта миокарда (в течение 28 дней);
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина ≤30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин), циклоспорином, грейпфрутовым соком;
- ангионевротический отек от применения ингибиторов АПФ (в анамнезе);
- наличие в анамнезе наследственного или идиопатического отека;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью: синдром слабости синусного узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца); нарушение функции левого желудочка и ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (Cl креатинина более 30 мл/мин); реноваскулярная гипертензия; состояние после трансплантации почки (опыт применения ограничен); печеночная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения; тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом; сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкалиемия; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК, в т.ч. диарея, рвота, первичный альдостеронизм.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Корипрен® не рекомендуется во время беременности, а не только во II и III триместрах.

Ингибиторы АПФ могут вызывать заболевание или гибель плода или новорожденного при назначении во II и III триместрах беременности. Применение ингибиторов АПФ во время этого периода сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного, включая развитие артериальной гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии и/или гипоплазии костей черепа у новорожденного. Возможно развитие олигогидрамниона, по-видимому, вследствие снижения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, гипоплазии легких. Тератогенный эффект при применении ингибиторов АПФ (эналаприл) в I триместре не доказан, однако не стоит исключать эту возможность. Пациентки, находящиеся на терапии ингибиторами АПФ при планировании беременности должны перейти на альтернативные схемы гипотензивного лечения.

Не рекомендуется применение препарата у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции.

Применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендуется, т.к. эналаприл и его основной метаболит (эналаприлат) проникают в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, утром не менее чем за 15 мин до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейпфрутовым соком. Препарат Корипрен® не предназначен для начального лечения гипертензии.

Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Корипрен® в дозе 10 мг+10 мг.

Дозировка 10 мг+20мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Корипрен® в дозе 20 мг. Дозу препарата подбирает врач.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация ВОЗ: очень часто — 1/10 назначений; часто — 1/100 назначений; нечасто — 1/1000 назначений; редко — 1/10000 назначений; очень редко — менее 1/10000 назначений.

Лерканидипин + эналаприл

Со стороны ЦНС: часто — головокружение; нечасто — головная боль.

Со стороны психики: нечасто — тревожность.

Со стороны кожных покровов: нечасто — дерматит, отек губ, эритема, крапивница, сыпь.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — эректильная дисфункция.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — поллакиурия, полиурия, никтурия.

Со стороны иммунной системы: нечасто — повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата, отек Квинке.

Со стороны обмена веществ: нечасто — гипертриглицеридемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — артралгия.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто — абдоминальные боли, тошнота, запор, диспепсия, глоссит.

Со стороны системы кроветворения: нечасто — тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: часто — кашель; нечасто — сухость в горле, глоточно-гортанные боли.

Со стороны ССС: часто — приливы крови к коже лица; нечасто — ощущение сердцебиения и тахикардия, выраженное снижение АД, циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность.

Со стороны органа слуха и лабиринтных нарушений: часто — вертиго, в т.ч. позиционное головокружение.

Лабораторные показатели: нечасто — снижение уровня гемоглобина, увеличение активности АЛТ, АСТ.

Прочие: часто — периферические отеки; нечасто — астения, повышенная утомляемость, чувство жара.

Эналаприл

Со стороны ЦНС: очень часто — головокружение; часто — головная боль; нечасто — парестезия.

Со стороны психики: часто — депрессия; нечасто — спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность; редко — патологические сновидения, нарушение сна.

Со стороны кожных покровов: часто — сыпь; нечасто — повышенное потоотделение, зуд, крапивница, алопеция; редко — мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, пузырчатка.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность, протеинурия; редко — олигурия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — эректильная дисфункция; редко — гинекомастия.

Со стороны иммунной системы: часто — повышенная чувствительность, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани; редко — аутоиммунные нарушения.

Со стороны обмена веществ: нечасто — гипогликемия, анорексия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — мышечный спазм.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота; часто — диарея, абдоминальные боли, нарушение вкуса; нечасто — кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в желудке, язва желудка или двенадцатиперстной кишки; редко — стоматит, афтозный стоматит, глоссит; очень редко — кишечная ангиоэдема.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — печеночная недостаточность, гепатиты (холестатический или некротический), холестаз.
Со стороны системы кроветворения: нечасто — анемия, в т.ч. апластическая и гемолитическая; редко — тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, лимфаденопатия, недостаточность костномозгового кроветворения.
Со стороны дыхательной системы: очень часто — кашель; часто — одышка; нечасто — ринорея, глоточно-гортанные боли, дисфония, бронхоспазм, астма; редко — инфильтрация легких, ринит, альвеолярная аллергическая/эозинофильная пневмония.
Со стороны органа зрения: очень часто — снижение остроты зрения.
Со стороны органа слуха и лабиринтных нарушений: нечасто — звон в ушах, вертиго.
Со стороны ССС: часто — аритмия, стенокардия, тахикардия, инфаркт миокарда, выраженное снижение АД, обморок, инсульт, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов с повышенным риском; нечасто — ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, ортостатическая гипотензия; редко — синдром Рейно.
Лабораторные показатели: часто — гиперкалиемия, увеличение креатинина в крови; не часто — увеличение содержания мочевины в крови, уменьшение содержания натрия в крови; редко — увеличение уровня гемоглобина и гематокрита, увеличение количества печеночных ферментов и снижение концентрации билирубина в крови.
Прочие: очень часто — астения; часто — повышенная утомляемость, боль в груди; нечасто — недомогание.
Также описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и выраженное снижение АД, и может развиваться при одновременном применении ингибиторов АПФ и препарата золота (натрия ауротиомалат) в/в.
Лерканидипин
Со стороны ЦНС: нечасто — головокружение, головная боль.
Со стороны психики: редко — сонливость.
Со стороны кожных покровов: редко — сыпь.
Со стороны иммунной системы: очень редко — повышенная чувствительность.
Со стороны мочевыделительной системы: редко — полиурия.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — миалгия.
Со стороны пищеварительной системы: редко — тошнота, диспепсия, диарея, абдоминальные боли, рвота.
Со стороны ССС: нечасто — тахикардия, ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица; редко — стенокардия; очень редко — обморок.
Прочие: нечасто — периферические отеки; редко — астения, повышенная утомляемость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивный эффект препарата может потенцироваться при одновременном применении с другими препаратами с аналогичным эффектом, такими как диуретики, бета-, альфа-адреноблокаторы и другими. Кроме того, при совместном применении могут наблюдаться следующие эффекты
Лерканидипин
Препарат нельзя принимать в сочетании с ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, эритромицин и другие, с циклоспорином

и грейпфрутовый соком (увеличивают концентрацию в крови и приводят в потенцированию антигипертензивного эффекта).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме с такими препаратами как терфенадин, астемизол и антиаритмическими препаратами III класса (например амиодарон) и хинидином. Одновременный прием с противосудорожными препаратами (например фенитоин, карбамазепин) и рифамицином может привести к снижению антигипертензивного эффекта лерканидипина.

Прием дигоксина должен быть под тщательным контролем с целью выявления клинических симптомов токсичности дигоксина.

Прием препарата с мидазоламом приводит к увеличению абсорбции лерканидипина в ЖКТ и снижению скорости абсорбции.

Метопролол уменьшает биодоступность лерканидипина на 50%.

Циметидин в дозе 800 мг в день не приводит к значительным изменениям содержания и концентрации лерканидипина в сыворотке крови, однако при подобном сочетании требуется особая осторожность, т.к. при более высоких дозах циметидина биодоступность лерканидипина, а следовательно и его антигипертензивный эффект, может возрастать.

Флуоксетин не оказывает никакого влияния на фармакокинетику лерканидипина. В случае приема препарата с симвастатином, препарат следует принимать с утра, а симвастатин — вечером. Прием лерканидипина одновременно с варфарином не оказывает влияния на фармакокинетику последнего.

Эналаприл

Одновременный прием препарата с солями калия, с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, эплеренон, амилорид), ингибиторами АПФ, ангиотензина II рецепторов антагонистами, НПВС, гепаринами (низкомолекулярные или нефракционированные), циклоспорином, такролимусом и триметопримом увеличивает риск развития гиперкалиемии.

Не рекомендуется применять также вместе с солями лития (если прием такой комбинации необходим, то проводят тщательный контроль, концентрации лития в плазме крови).

Одновременный прием с антидиабетическими препаратами (как пероральные, так и инсулины) может вызвать развитие гипогликемии на 1-й нед лечения.

Диуретики (петлевые и тиазидные) могут вызвать уменьшение ОЦК и таким образом, повысить риск выраженного снижения АД при лечении препаратом.

Длительное применение НПВС может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Как НПВС, так и ингибиторы АПФ (эналаприл) способствуют повышению содержания калия в крови, что может привести к нарушению функции почек.

Баклофен усиливает антигипертензивный эффект.

Циклоспорин увеличивает риск гиперкалиемии.

Этанол усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/общие анестетики/наркотические анальгетики могут привести к дальнейшему понижению АД.

Кортикостероиды (кроме гидрокортизона в качестве заместительной терапии при болезни Аддисона) снижают антигипертензивный эффект (задержка жидкости с последующими увеличением ОЦК).

Совместное применение с другими гипотензивными средствами может усилить антигипертензивный эффект эналаприла.

Совместное применение с нитроглицерином и другими нитратами и вазо-

дилататорами приводит к еще более выраженному снижению АД.

Аллопуринол, цитостатики, иммуносупрессоры, системные кортикостероиды и прокаинамид могут привести к повышенному риску возникновения лейкопении.

Антациды способствуют снижению биодоступности ингибиторов АПФ. Симпатомиметики могут снизить антигипертензивный эффект.

Эналаприл может применяться одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегатного средства).

При одновременном применении с препаратом золота (натрия ауротиомалат) в/в возможно развитие побочного действия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Сведений о передозировке препаратом отсутствуют. Предположительно, в случае передозировки может вызвать состояния, обусловленные передозировкой любого из действующих веществ.

Лерканидипин

Симптомы: периферическая вазодилатация с выраженным снижением АД и рефлекторной тахикардией, рвота.

Лечение: симптоматическое, выбор метода лечения зависит от степени передозировки и от наблюдаемых симптомов. Применяют следующие методы оказания медицинской помощи — промывание желудка, назначение высоких доз катехоламинов, фуросемида, сердечных гликозидов и плазмозаменителей, активированного угля, слабительных средств и в/в введения допамина. Также для предотвращения развития брадикардии возможно в/в введение атропина.

Эналаприл

Симптомы: основной признак передозировки — выраженное снижение АД, которая сопровождается блокадой РААС и столбняком. Также может развиться коллапс, электролитный дисбаланс, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревога и кашель.

Лечение: лечение симптоматическое. В тяжелых случаях рекомендуется внутривенное введение 0,9% раствор натрия хлорида и, если это возможно, инфузионное введение ангиотензина II и/или катехоламинов. Если симптомы передозировки развились сразу после приема препарата, то необходимо вызвать рвоту, провести промывание желудка и принять препараты из группы адсорбирующих средств или натрия сульфат.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Особого внимания при лечении гипертонии требуют пациенты с тяжелой артериальной гипотензией (сАД <90 мм рт. ст.) декомпенсированной сердечной недостаточностью. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием к продолжению лечения, т.к. после восполнения ОЦК можно ожидать адекватный ответ на прием препарата.

Особую осторожность необходимо соблюдать на начальных стадиях лечения пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности. Пациенты с двухсторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки особенно подвержены риску развития гипотензии или почечной недостаточности вследствие приема ингибиторов АПФ. Для данной группы пациентов лечение должно проходить под строгим контролем врача, с тщательным подбором дозы и назначением низких доз препарата. Перед началом и в процессе лечения необходимо проводить контроль функции почек.

Особую осторожность следует соблюдать на начальных стадиях лечения пациентов с легкой и средней степенью выраженности недостаточности функции печени. При возникновении желтухи и значительном повышении активности печеночных фер-

ментов необходимо срочно прекратить примем ингибиторов АПФ и обратиться к врачу.

Вследствие повышенного риска анафилактических реакций не следует назначать препарат пациентам, находящимся на гемодиализе с использованием высокопрочных полиакрилонитриловых мембран (AN69®), подвергающихся аферезу ЛПНП с декстрана сульфатом и непосредственно перед проведением процедуры десенсибилизации к осиному или пчелиному яду.

Как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Вследствие применения эналаприла может развиться ангионевротический отек лица, конечностей, языка, глотки или гортани. В таком случае следует немедленно прекратить прием препарата. Ангионевротический отек гортани может оказаться летальным. Ангионевротический отек языка, глотки или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, необходимо немедленно ввести эпинефрин (0,3–0,5 мл раствора эпинефрина (адреналина) п/к в соотношении 1:1000) и поддерживать проходимость дыхательных путей (инкубация или трахеостомия). Среди пациентов негроидной расы, получающих терапию ингибитором АПФ, частота возникновения ангионевротического отека выше, чем среди пациентов другой расовой принадлежности. Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека при применении любого ингибитора АПФ.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ. Во время хирургических вмешательств и/или при проведении общей анестезии в применением средств, вызывающих артериальную гипотензию, ингибиторы АПФ могут блокировать образование ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина. Если при этом развивается выраженное снижение АД, объясняемое подобным механизмом, его можно корректировать увеличением ОЦК.

Гиперкалиемия может развиваться на фоне терапии ингибиторами АПФ, в т.ч. и эналаприлом.

Факторами риска гиперкалиемии являются: почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например гепарин). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям ритма сердца, иногда с летальным исходом. Комбинированное применение перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью.

Не рекомендуется в период терапии препаратом употреблять алкоголь.

Имеются сведения об обратимых биохимических изменениях в головках сперматозоидов при применении БКК, которые могут нарушать их способность к оплодотворению.

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Следует иметь в виду возможность появления слабости и сонливости, поэтому необходимо соблюдать осторожность при выполнении работ, требующих повышенного внимания, особенно в

начале лечения, при повышении дозы препарата и при управлении транспортными средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+10 мг, 10 мг+20 мг.* По 7, 10, 14, 28, 30, 35, 42, 50 или 56 табл. в блистере из непрозрачной трехслойной пленки (полиамид/алюминий/ПВХ) и алюминиевой фольги. По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Polfa PABIANICE

КОРТИНЕФФ (CORTINEFF)

Флудрокортизон*..... 686

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. (Польша)

табл. 0,1 мг,
фл. темн. стекл. 20, пач. картон. 1
Кортинефф

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.
активное вещество:
флудрокортизона ацетат .... 0,1 мг
вспомогательные вещества: лактоза; крахмал картофельный; желатин; магния стеарат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белого с кремоватым оттенком цвета, круглой формы таблетки, с фаской, с плоскими поверхностями, с выдавленной буквой «F» — на одной стороне и с насечкой для разлома — на другой стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Является синтетическим гормоном коры надпочечников, фторированным производным гидрокортизона, обладающим высокой минералокортикоидной активностью.

Оказывает в 100 раз более сильное минералокортикоидное действие, а также в 10–15 раз более сильное противовоспалительное действие, чем гидрокортизон.

Усиливает обратное всасывание натрия и воды в почечных канальцах, а также увеличивает выделение калия и ионов водорода.

Увеличение объема внеклеточной жидкости и задержка натрия приводят к повышению АД.

В дозах, превышающих терапевтические, может тормозить активность коры надпочечников, вилочковой железы и секрецию АКТГ гипофизом. Может увеличивать отложение гликогена в печени, а при недостаточном поступлении белка с пищей — приводить к отрицательному балансу азота.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона, состояние после полной адреналэктомии);
- вторичная недостаточность коры надпочечников;
- адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия надпочечников);
- гиповолемия и артериальная гипотензия различного генеза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к флудрокортизону или другим компонентам препарата;
- системные грибковые инфекции.

С осторожностью: неспецифический язвенный колит, дивертикулез кишечника, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника, эзофагит, гастрит, операция на ЖКТ в анамнезе, нарушение функции печени, почечная недостаточность, артериальная гипертензия, остеопороз, миастения, гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению, гиперлипидемия; сахарный диабет (в т.ч. нарушение толерантности к углеводам), гипотиреоз, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, ожирение (III–IV степень), острый психоз и психические расстройства, полиомиелит (за исключением формы бульбарного энцефалита); больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. после недавно перенесенного инфаркта миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого — разрыв сердечной мышцы), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; паразитарные и инфекционные заболевания бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая контакт с больным) — простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый); активный и латентный туберкулез; тяжелые инфекционные заболевания (допустимо только на фоне специфической терапии); лечение больных в поствакцинальном периоде (период длительностью 8 нед до и 2 нед после вакцинации), лимфаденит после прививки БЦЖ; больные с ВИЧ-инфекцией и со СПИДом (решение о применении кортикостероидов следует принимать после тщательного рассмотрения вопроса пользы и риска для пациента).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Прием кортикостероидов женщинами детородного возраста и беременными допустим только тогда, когда их потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При недостаточности коры надпочечников прием Кортинеффа во время беременности следует продолжать, при этом доза его может возрастать.

При необходимости применения препарата во время кормления грудью рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, утром после еды, запивая большим количеством жидкости. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, эффективности терапии и состояния пациента. В процессе лечения при изменении клинической картины или в стрессовых ситуациях (хирургическое вмешательство, травма, инфекция) может быть необходима коррекция дозы.

Взрослым при заместительной терапии — от 100 мкг 3 раза в неделю до 200 мкг/сут.

Детям при адреногенитальном синдроме — в начальной дозе 300 мкг/сут, затем в течение нескольких месяцев дозу уменьшают до 50–100 мкг/сут.

Поддерживающая доза: грудным детям — 100–200 мкг/сут, детям старше 1 года — 50–100 мкг/сут.

При назначении больших доз рекомендуется 2/3 дозы принимать утром и 1/3 днем.

При пропуске приема дозы следует принять препарат как можно быстрее, но если приближается время следующего приема, пропущенную дозу не принимать. Не следует принимать двойную дозу.

Препарат следует применять в минимально эффективных дозах, при необходимости дозу следует уменьшать постепенно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. К основным нежелательным эффектам относятся: артериальная гипертензия, периферические отеки, гипертрофия левого желудочка сердца, недостаточность кровообращения, гипернатриемия, гипокальциемия.

При применении Кортинеффа в течение длительного времени или применении его одновременно с другими кортикостероидами возможны следующие побочные эффекты.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: мышечная слабость, стероидная миопатия (чаще встречается у женщин; обычно начинается с мышц таза бедренного пояса и распространяется на проксимальные мышцы рук; редко затрагивает дыхательные мышцы), потеря мышечной массы, разрыв сухожилий мышц, остеопороз, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головок бедренной и плечевой кости, патологические переломы длинных трубчатых костей.

Со стороны ССС: аритмии, брадикардия (вплоть до остановки сердца), изменения со стороны ЭКГ, характерные для гипокалиемии, гиперкоагуляция, тромбозы, облитерирующий эндартериит; у больных с острым и подострым инфарктом миокарда — распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Со стороны пищеварительной системы: стероидная язва с возможным прободением и кровотечением, панкреатит, метеоризм, язвенный эзофагит, нарушения пищеварения, тошнота, повышение или снижение аппетита, рвота, икота; в редких случаях — повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: атрофические полосы, угри, замедленное заживление ран, истончение кожи, петехии и гематомы, эритема, повышенная потливость, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, экхимозы, гипер- или гипопигментация, склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Со стороны нервной системы: повышение ВЧД с синдромом застойного соска зрительного нерва (псевдоопухоль мозга — чаще всего у детей, обычно после слишком быстрого уменьшения дозы, симптомы — головная боль, снижение остроты зрения или двоение в глазах), судороги, головокружение, головная боль, нарушения сна.

Эндокринный статус: вторичная надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарная недостаточность (особенно при стрессовых ситуациях, таких как болезнь, травма, хирургическая операция), синдром Кушинга, подавление роста у детей, нарушения менструального цикла, уменьшение толерантности к углеводам, манифестация латентного сахарного диабета и увеличение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических средствах, гирсутизм.

Со стороны органов чувств: задняя субкапсулярная катаракта (обычно проходит после прекращения лечения, но может потребоваться хирургическое лечение), повышение внутриглазного давления, глаукома (обычно после лечения в течение не менее года), экзофтальм, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз, трофические изменения роговицы.

Психические нарушения: чаще всего появляются в течение первых 2 нед лечения, симптомы могут имитировать шизофрению, мании или делириозный синдром (наиболее подвержены женщины).

Со стороны обмена веществ: отрицательный азотистый баланс в резуль-

тате катаболизма белка, гипергликемия, глюкозурия, повышенное выведение Ca^{2+}, гипокальциемия; обусловленные минералокортикоидной активностью — гипернатриемия, гипокалиемический синдром (гипокалиемия, аритмия, миалгия или спазм мышц, необычная слабость и утомляемость).

Прочие: анафилактические реакции, увеличение массы тела, маскировка симптомов инфекционных заболеваний, обмороки, развитие или обострение инфекций (проявлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация), лейкоцитурия, синдром отмены.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Сердечные гликозиды:* повышение риска нарушений сердечного ритма и токсичности гликозидов, связанной с гипокалиемией.

Барбитураты, противоэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин), рифампицин, глютетимид: ускоряют метаболизм кортикостероидов (путем индукции микросомальных ферментов), ослабляют их действие.

Антигистаминные препараты ослабляют действие Кортинеффа.

Амфотерицин В, ингибиторы карбоангидразы: гипокалиемия, гипертрофия левого желудочка сердца, недостаточность кровообращения.

Анаболические стероиды, андрогены: повышение риска развития периферических отеков, угрей (применять осторожно, особенно при болезнях печени и сердца).

Пероральные контрацептивные препараты, содержащие эстрогены: увеличение концентрации глобулинов, связывающих кортикостероиды в сыворотке крови, замедление метаболизма, увеличение продолжительности $T_{1/2}$, усиление действия Кортинеффа.

Антикоагулянты (производные кумарина, индандион, гепарин), стрептокиназа, урокиназа: снижение, а у некоторых больных — повышение эффективности, доза должна быть определена на основании ПВ, повышение риска образования язвы и кровотечения из ЖКТ.

Трициклические антидепрессанты могут усиливать психические нарушения, связанные с приемом Кортинеффа (не следует назначать их для лечения данных нарушений).

Пероральные гипогликемические препараты, инсулин: ослабление гипогликемического действия, увеличение концентрации глюкозы в крови (возможна коррекция дозы гипогликемических препаратов).

Мочегонные препараты: ослабление действия диуретиков (калийсберегающих), гипокалиемия.

Слабительные средства: ослабление действия, гипокалиемия.

Эфедрин может ускорять метаболизм кортикостероидов (возможна коррекция дозы Кортинеффа).

Иммунодепрессивные препараты: повышение риска развития инфекции, лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний.

Препараты, блокирующие нервно-мышечную проводимость (деполяризующие миорелаксанты): гипокальциемия, связанная с применением Кортинеффа, может усиливать блокаду синапсов, приводя к увеличению продолжительности нервно-мышечной блокады.

НПВС, в т.ч. ацетилсалициловая кислота: ослабление действия, повышение риска развития язвы и кровотечения из ЖКТ.

Препараты и пища, содержащие натрий: периферические отеки, артериальная гипертензия (может быть необходимо ограничение приема натрия с пищей и лекарственных препаратов с высоким содержанием натрия, но иногда применение кортикостероидов требует дополнительного введения натрия).

Вакцины, содержащие живые вирусы: в период применения иммунодепрессивных доз кортикостероидов воз-

можна репликация вирусов (развитие вирусных заболеваний) и снижение выработки антител (одновременное применение не рекомендуется).
Другие вакцины: повышение риска неврологических осложнений и снижение выработки антител.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* артериальная гипертензия, периферические отеки, гипокалиемия, значительное увеличение массы тела, гипертрофия сердечной мышцы.
Лечение: отмена препарата (симптомы обычно проходят в течение нескольких дней). Затем лечение следует продолжить, уменьшив дозу препарата. При мышечной слабости, связанной с потерей калия, необходимо восполнение калия. Передозировку можно предупредить регулярным контролем АД и концентрации электролитов в сыворотке крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При приеме Кортинеффа больной должен точно соблюдать указания врача.

В случае возникновения стрессовых ситуаций больным, принимающим Кортинефф, рекомендовано парентеральное введение кортикостероидов.
Внезапное прекращение лечения может вызвать развитие острой недостаточности коры надпочечников, поэтому дозу Кортинеффа надо уменьшать постепенно.
Кортинефф может маскировать симптомы инфекции, снижать устойчивость к инфекции и способность к ее локализации.
Длительное применение Кортинеффа увеличивает риск развития вторичных грибковых или вирусных инфекций.
Больных, принимающих Кортинефф, не следует вакцинировать живыми вирусными вакцинами. Введение инактивированной вирусной или бактериальной вакцины может не вызвать ожидаемого увеличения количества антител. Кроме того, у больных, принимающих кортикостероиды, существует повышенный риск неврологических осложнений во время вакцинации.
При внезапной отмене Кортинеффа, особенно после длительного приема, возможно развитие т.н. синдрома отмены, проявляющегося анорексией, повышением температуры тела, мышечными и суставными болями, общей слабостью. Эти симптомы могут появиться даже в случае, когда не отмечено недостаточности коры надпочечников.
У больных с гипотиреозом или циррозом печени действие Кортинеффа усиливается.
Во время применения Кортинеффа могут появиться психические расстройства, такие как эйфория, бессонница, резкие изменения настроения, изменения личности, тяжелая депрессия, симптомы психоза. Существовавшая ранее эмоциональная неустойчивость или психотические тенденции могут усилиться во время лечения.
При лечении больных с гипопротромбинемией следует с осторожностью назначать одновременно Кортинефф и ацетилсалициловую кислоту.
При длительном лечении детей следует наблюдать за их ростом и развитием.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки 0,1 мг.* По 20 табл. во флаконе из оранжевого стекла с этикеткой. Каждый флакон помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КРЕСТОР® (CRESTOR)

Розувастатин*. 622

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.

табл. п.п.о. 10, 20, 40 мг, бл. 14, пач. картон. 2

Крестор®

активное вещество:

розувастатин (в виде розувастатина кальция) . . . . 10 мг
20 мг
40 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 89,5/179/164,72 мг; МКЦ — 29,82/59,64/54,92 мг; кальция фосфат — 10,9/21,8/20 мг; кросповидон — 7,5/15/15 мг; магния стеарат — 1,88/3,76/3,76 мг

оболочка пленочная: лактозы моногидрат — 1,8/3,6/3,6 мг; гипромеллоза — 1,26/2,52/2,52 мг; триацетин (глицерина триацетат) — 0,36/0,72/0,72 мг; титана диоксид — 1,06/2,11/2,11 мг; краситель железа оксид красный — 0,02/0,05/0,05 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 10 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «ZD4522 10» на одной стороне.

Таблетки, 20 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «ZD4522 20» на одной стороне.

Таблетки, 40 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «ZD4522» на одной стороне и 40 — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы — фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Крестор® снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицы 1 и 2), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект развивается в течение 1 нед после начала терапии препаратом Крестор®, через 2 нед лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 1

Дозозависимый эффект у больных с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	–7	–5	3	–3	–7	–3	0
10 мг	17	–52	–36	14	–10	–48	–42	4
20 мг	17	–55	–40	8	–23	–51	–46	5
40 мг	18	–63	–46	10	–28	–60	–54	0

Таблица 2

Дозозависимый эффект у больных с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-неЛПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	–3	2	2	6
10 мг	23	–37	–45	–40	8	–49	–48	–39
20 мг	27	–37	–31	–34	22	–43	–49	–40
40 мг	25	–43	–43	–40	17	–51	–56	–48

Клиническая эффективность

Крестор® эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих Крестор® в дозе 20–80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 нед терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих Крестор® в дозе 20 и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22%.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших Крестор® в дозе от 5 до 40 мг 1 раз в сутки в течение 6 нед, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 2).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации ТГ и с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП (см. «Особые указания»).

В исследовании *METEOR* с участием 984 пациентов в возрасте 45–70 лет с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10%), средней концентрацией ХС-ЛПНП 4 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса интима-медиа сонных артерий — ТКИМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса интима-медиа.

Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сут либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость про-

грессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на –0,0145 мм/год (95% доверительный интервал от –0,0196 до –0,0093; p<0,001). По сравнению с исходными значениями, в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм/год (0,12%/год (недостоверное различие) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год (1,12%/год (p<0,001) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование *METEOR* проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза препарата Крестор® 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна применяться у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования *JUPITER* (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у 17802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) (p<0,001) со снижением относительного риска на 44%. Эффективность терапии была отмечена через 6 мес применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48% комбинированного критерия, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков 0,52; 95% доверительный интервал 0,4–0,68; p<0,001), уменьшение на 54% возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков 0,46; 95% доверительный интервал 0,3–0,7) и на 48% — фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20% в группе розувастатина (соотношение рисков 0,8; 95% доверительный интервал 0,67–0,97; p=0,02). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был в целом схож с профилем безопасности в группе плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция и распределение*

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. V_d розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитами.

Выведение

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через ки-

шечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный $T_{1/2}$ составляет примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Особые популяции больных

Возраст и пол. Пол и возраст не оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетику розувастатина.

Этнические группы. Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина у пациентов азиатской группы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

Почечная недостаточность. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметила существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность. У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидоснижающей терапии (например ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- замедление прогрессирования атеросклероза, в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт, артериальная реваскуляризация) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца, но с повышенным риском ее разви-

тия (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ишемической болезни сердца).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Таблетки, 10 и 20 мг:*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- выраженные нарушения функции почек (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Таблетки, 40 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- пациенты с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:

- почечная недостаточность средней степени тяжести (Cl креатинина менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;

- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный прием фибратов;
- пациенты азиатской расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

Таблетки, 10 и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами (см. «Фармакокинетика»); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Таблетки, 40 мг: почечная недостаточность слабой степени тяжести (Cl креатинина более 60 мл/мин); возраст

старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Применение в педиатрической практике

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять Крестор® у детей до 18 лет.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные или опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. «Фармакодинамика», «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Крестор® противопоказан при беременности и в период лактации.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае возникновения беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного кормления прием препарата необходимо прекратить (см. «Противопоказания»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглатывая целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток, независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Крестор® пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально, в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевой концентрации липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 нед (см. «Фармакодинамика»).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата (см. «Побочные действия»), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4 нед терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. «Особые указания»). Рекомендуется особенно тщательное на-

блюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.
Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2–4 нед терапии и/или при повышении дозы препарата Крестор® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).
Пожилые пациенты. Не требуется коррекция дозы.
Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) применение препарата Крестор® противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (Cl креатинина 30–60 мл/мин) (см. «Особые указания», «Фармакодинамика»). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.
Пациенты с печеночной недостаточностью. Крестор® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. «Противопоказания»).
Особые популяции
Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев (см. «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Крестор® данным группам пациентов. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. «Противопоказания»).
Пациенты, предрасположенные к миопатии. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. «Противопоказания»). При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. «Противопоказания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит в основном дозозависимый характер.
Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.
Иммунная система: редко — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.
Эндокринная система: часто — сахарный диабет 2-го типа.
Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение.
Со стороны пищеварительного тракта: часто — запор, тошнота, боли в животе; редко — панкреатит.
Со стороны кожных покровов: нечасто — кожный зуд, сыпь, крапивница.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.
Прочие: часто — астенический синдром.
Со стороны мочевыводящей системы: у пациентов, получавших Крестор®, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, получающих 10–20 мг препарата, и приблизитель-

но у 3% пациентов, получающих 40 мг препарата. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: при применении препарата Крестор® во всех дозировках и в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг — миалгия, миопатия (включая миозит); в редких случаях — рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения уровня КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) терапия должна быть приостановлена (см. «Особые указания»).

Со стороны печени: при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

Лабораторные показатели: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТП, ЩФ, признаки нарушения функции щитовидной железы.

Постмаркетинговое применение

Сообщалось о следующих побочных эффектах в постмаркетинговом применении препарата Крестор®.

Со стороны пищеварительного тракта: очень редко — желтуха, гепатит; редко — повышение активности печеночных трансаминаз; неуточненной частоты — диарея.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — артралгия; неуточненной частоты — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Со стороны ЦНС: очень редко — полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны дыхательной системы: неуточненной частоты — кашель, одышка.

Со стороны мочевыводящей системы: очень редко — гематурия.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неуточненной частоты — синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: неуточненной частоты — гинекомастия.

Прочие: неуточненной частоты — периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Циклоспорин:* при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. «Противопоказания»). Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.

Антагонисты витамина К: начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например варфарин), может приводить к увеличению ПВ (МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В

таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратами, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном использовании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании в качестве монотерапии (см. «Особые указания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сут пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Эзетимиб: одновременное применение препарата Крестор® и эзетимиба не сопровождалось изменением AUC и C_{max} обоих лекарственных препаратов.

Ингибиторы протеаз: несмотря на то что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеаз может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеаз при лечении пациентов с ВИЧ не рекомендуется (см. «Особые указания»).

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминий и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC_{0-t} розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению препарата Крестор® и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие ЛС: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Изоферменты цитохрома Р450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Не было отме-

чено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6, CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение: специфического лечения при передозировке розувастатина не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Почечные эффекты*

У пациентов, получавших высокие дозы препарата Крестор® (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении препарата Крестор® во всех дозировках, и в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Определение креатинфосфокиназы

Определение КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходный уровень КФК существенно повышен (в 5 раз выше, чем ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходный уровень КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН).

До начала терапии

При назначении препарата Крестор®, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. «Противопоказания», *С осторожностью*), необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять уровень КФК. Терапия должна быть прекращена, если уровень КФК значительно увеличен (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровень КФК менее чем в 5 раз выше по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают и уровень КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Крестор® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.
Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.
Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата Крестор® и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Крестор® и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Крестор® и фибратов или липидоснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Крестор® в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. «Противопоказания», «Взаимодействие»).
Через 2–4 нед после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Крестор® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).
Печень
Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 мес после начала терапии. Прием препарата Крестор® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если уровень активности трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.
У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Крестор®.
Особые популяции
Этнические группы. В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европейцев (см. «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»).
Ингибиторы протеаз
Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеаз (см. «Взаимодействие»).
Лактоза
Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.
Интерстициальное заболевание легких
При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.
Сахарный диабет 2-го типа
У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия препаратом Крестор® ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы,

требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Крестор® на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, Крестор® не должен оказывать такого воздействия. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией (во время терапии может возникать головокружение).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 40 мг.*

Таблетки, 10 мг: по 7 табл. в блистере из алюминиевого ламината/алюминиевой фольги, сформированном из формовочного ламината, состоящего из полиамида/мягкой алюминиевой фольги/непластифицированной ПВХ пленки, запечатанном закаленной алюминиевой фольгой, покрытой термолаком; по 1 блистеру в картонной пачке.

По 14 табл. в блистере из алюминиевого ламината/алюминиевой фольги, сформированном из формовочного ламината, состоящего из полиамида/мягкой алюминиевой фольги/непластифицированной ПВХ пленки, запечатанном закаленной алюминиевой фольгой, покрытой термолаком; по 2 блистера в картонной пачке.

Таблетки, 20 мг: по 14 табл. в блистере из алюминиевого ламината/алюминиевой фольги, сформированном из формовочного ламината, состоящего из полиамида/мягкой алюминиевой фольги/непластифицированной ПВХ пленки, запечатанном закаленной алюминиевой фольгой, покрытой термолаком; по 2 блистера в картонной пачке.

Таблетки, 40 мг: по 7 табл. в блистере из алюминиевого ламината/алюминиевой фольги, сформированном из формовочного ламината, состоящего из полиамида/мягкой алюминиевой фольги/непластифицированной ПВХ пленки, запечатанном закаленной алюминиевой фольгой, покрытой термолаком; по 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КСАРЕЛТО® (XARELTO®)

Ривароксабан* 622

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

табл. п.п.о. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Ксарелто®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.
активное вещество:
ривароксабан микронизированный .... 10 мг
15 мг
20 мг
вспомогательные вещества: МКЦ — 40/37,5/35 мг; кроскармеллоза натрия — 3/3/3 мг; гипромеллоза 5сР — 3/3/3 мг, лактозы моногидрат — 27,9/25,4/22,9 мг; магния стеарат — 0,6/0,6/0,6

табл. п.п.о. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Ксарелто®

мг, натрия лаурил сульфат — 0,5/0,5/0,5 мг
оболочка: краситель железа оксид красный — 0,015/0,15/0,35 мг, гипромеллоза 15сР — 1,5/1,5/1,5 мг, макрогол 3350 — 0,5/0,5/0,5 мг, титана диоксид — 0,485/0,35/0,15 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 10 мг, покрытые пленочной оболочкой:* круглые, двояковыпуклые, розового цвета; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне — треугольник с обозначением дозировки (10), на другой — фирменный байеровский крест.
Вид таблетки в изломе: однородная масса белого цвета, с оболочкой розового цвета.
Таблетки 15 мг, покрытые пленочной оболочкой: круглые, двояковыпуклые, розово-коричневого цвета; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне — треугольник с обозначением дозировки (15), на другой — фирменный байеровский крест.
Вид таблетки на изломе: однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой розово-коричневого цвета
Таблетки 20 мг, покрытые пленочной оболочкой: круглые, двояковыпуклые, красно-коричневого цвета; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне — треугольник с обозначением дозировки (20), на другой — фирменный байеровский крест.
Вид таблетки на изломе: однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой красно-коричневого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*. Ривароксабан — высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.
Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде.
Фармакодинамические эффекты. У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на ПВ, значения которого хорошо коррелируют с концентрациями препарата в плазме (r=0,98), если для анализа используется набор Neoplastin®. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. ПВ следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов. У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-процентили для ПВ (Neoplastin®) через 2–4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 с. Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат, получаемый с помощью Hep-Test®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Ривароксабан также влияет на активность анти-Ха факто-

ра, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и биодоступность.* Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема в дозе 10 мг высокая (80–100%). Ривароксабан быстро всасывается; C_{max} достигается через 2–4 ч после приема таблетки.

При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено изменения AUC и C_{max}. Ривароксабан в дозе 10 мг может назначаться для приема во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40%, за исключением дня проведения хирургического вмешательства и следующего дня, когда изменчивость в экспозиции высокая (70%).

Распределение. В организме человека большая часть ривароксабана (92–95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. V_{ss} умеренный, составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм и выведение. При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными процессами биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно полученным *in vitro* данным, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, метаболиты в большой концентрации или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов и от 11 до 13 ч — у пожилых пациентов.

Пол/Пожилой возраст (старше 65 лет). У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1,5

табл. п.п.о. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 10
Ксарелто®

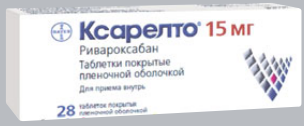


табл. п.п.о. 15 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Ксарелто®

раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены.

Масса тела. Слишком малая или большая масса тела (менее 50 и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%).

Детский возраст. Данные по этой возрастной категории отсутствуют.

Межэтнические различия. Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афро-американской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Печеночная недостаточность. Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у больных, распределенных по классам в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, особо важным критическим моментом нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Так как этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обусловливающей клинически значимый риск кровотечений. У больных циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значительно сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание печени. Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев. ПВ также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения ПВ оценивается внешний путь коагуляции, включающий фак-

торы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и ПВ.

Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

Почечная недостаточность. У больных с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови, обратно пропорциональное снижению почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (Cl креатинина 80–50 мл/мин), средней (Cl креатинина <50–30 мл/мин) или тяжелой (Cl креатинина <30–15 мл/мин) степени наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме (AUC) в 1,4, 1,5 и 1,6 раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности фактора Xa увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ — вследствие изменения активности фактора Xa также возрастало в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с Cl креатинина 30–15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов. Данные о применении ривароксабана у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ. *Таблетки,покрытые пленочной оболочкой, 10 мг*

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 15 и 20 мг

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например внутричерепное, желудочно-кишечное);
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обусловливает клинически значимый риск кровотечения;
- беременность и период лактации (период грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопас-

табл. п.п.о. 20 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Ксарелто®

К

ность для пациентов данной возрастной группы не установлены);
- применение ривароксабана не изучалось в клинических исследованиях при оперативных вмешательствах по поводу перелома бедренной кости. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется для данной категории пациентов *(для таблеток по 10 мг)*;
- клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется для данной категории пациентов.
- наследственная непереносимость лактозы/галактозы (например, вызванная недостаточностью лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

Осторожность следует соблюдать в следующих случаях:
- лечение пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- лечение пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (Cl креатинина – <50–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. «Взаимодействие»);
- лечение пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина – <30–15 мл/мин), поскольку вследствие основного заболевания такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
- ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза),что увеличивает риск развития кровотечений. Флуконазол (противогрибковый препарат азоловой группы), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4, оказывает меньшее влияние на выведение ривароксабана и может применяться совместно с ривароксабаном (см. «Взаимодействие»);

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в виде кровотечений. Такой контроль может включать регулярное физикальное обследование пациентов, тщательное наблюдение за отделяемым по дренажу хирургической раны и периодические измерения уровня гемоглобина. Любое понижение гемоглобина или АД, для которого нет объяс-

нения, является основанием для поиска места кровотечения.

- пациенты, получающие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например НПВС, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- пациенты с риском обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность*. Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у беременных не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например осложнения в виде кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности.

Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Лактация. Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан может применяться только после отмены грудного вскармливания.

Фертильность. В дозах до 200 мг/кг ривароксабан не оказывает влияния на мужскую или женскую фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, таблетки 10 мг — независимо от приема пищи; 15 и 20 мг — во время еды.

Таблетки, 10 мг

В целях профилактики ВТЭ при больших ортопедических операциях рекомендуется назначать по 1 табл. (10 мг) 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения:

- 5 нед — после большой операции на тазобедренном суставе;
- 2 нед — после большой операции на коленном суставе.

Начальную дозу следует принять через 6–10 ч после операции при условии достигнутого гемостаза.

В случае пропуска дозы пациенту следует принять ривароксабан немедленно и на следующий день продолжить лечение — по 1 табл. в сутки, как и ранее.

Таблетки, 15 и 20 мг

Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день.

Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина <50–30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день. Рекомендованная максимальная суточная доза — 20 мг.

Действия при пропуске приема дозы

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®

При МНО <3 лечение АВК следует прекратить и начать лечение Ксарелто®.

При переходе пациентов с АВК на Ксарелто®, после приема Ксарелто® значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ксарелто®, и поэтому не

должно использоваться с этой целью (см. «Взаимодействие»).

Переход с Ксарелто® на АВК

Существует возможность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарелто® на варфарин. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что во время перехода с Ксарелто® на АВК, Ксарелто® может способствовать повышению МНО. Таким образом, МНО не должно использоваться для мониторинга терапевтического эффекта АВК в течение не менее 48 ч после прекращения применения Ксарелто® (см. «Взаимодействие»).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто® следует начинать за 0–2 ч до времени следующего планового парентерального введения препарата (например низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например в/в введения нефракционированного гепарина).

Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу Ксарелто®.

Общие данные для всех дозировок

Отдельные группы пациентов

Коррекции дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической группы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обусловливает клинически значимый риск кровотечения. Больным с другими заболеваниями печени изменение дозы не требуется. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью), указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют.

Пациенты с почечной недостаточностью. При назначении ривароксабана больным с легкой (Cl креатинина 80–50 мл/мин) или среднетяжелой (Cl креатинина <50–30 мл/мин) почечной недостаточностью снижение дозы не требуется.

Для таблеток по 15 и 20 мг дополнительно. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30–15 мл/мин), показывают значимое повышение концентрации ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов ривароксабан следует применять с осторожностью. Использование ривароксабана не рекомендуется у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Безопасность Ксарелто® оценивали в четырех исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на нижних конечностях (тотальное протезирование коленного или тазобедренного сустава) и получавших лечение Ксарелто® 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в двух исследованиях III фазы лечения ВТЭ, включавших 2194 пациента, получавших либо по 15 мг Ксарелто® два раза в день в течение 3 нед, после

чего следовала доза 20 мг 1 раз в день, либо по 20 мг 1 раз в день до 21 мес.

Кроме того, из двух исследований III фазы, включавших 7750 пациентов, были получены данные по безопасности применения препарата у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получавших, по крайней мере, одну дозу Ксарелто®. Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. «С осторожностью»). Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. «Передозировка»). Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

При применении Ксарелто® регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных для Ксарелто®, приведены в таблице ниже. В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести, следующим образом: часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100) и редко (≥1/10000 и <1/1000); очень редко (<1/10000).

Для таблеток 10 мг. В других клинических исследованиях ривароксабана описаны отдельные случаи кровоизлияния в надпочечники и конъюнктиву и также кровотечение из язвы ЖКТ с летальным исходом; в редких случаях отмечалась желтуха и гиперчувствительность; нечасто — кровохарканье. Описаны единичные внутричерепные кровоизлияния, особенно у пациентов с артериальной гипертензией и/или принимающих сопутствующие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например НПВС, антиагреганты или другие антитромботические средства), которые в единичных случаях могут быть потенциально опасными для жизни.

Для таблеток 15 и 20 мг. По данным других клинических исследований, сообщалось о возникновении сосудистой псевдоаневризмы после чрескожных вмешательств.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакокинетические взаимодействия*

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (P-гликопротеина/белка устойчивости рака молочной железы) (см. «Фармакокинетика»).

Ривароксабан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома.

Одновременное применение ривароксабана и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению

Таблица

Все нежелательные реакции, возникшие в период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы

Системы органов	Степень частоты		
	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)	Тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов)*	
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия		
Нарушения со стороны органа зрения	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)		
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Желудочно-кишечное кровотечение (включая кровоточивость десен и ректальное кровотечение), боль в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*	Сухость во рту	
Нарушения со стороны печени		Нарушения функции печени	Желтуха
Системные нарушения и состояния в месте введения препарата	Лихорадка*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению)	Недомогание, включая беспокойство, местный отек*	
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергическая реакция, аллергический дерматит	
Травмы, отравления и процедурные осложнения	Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе	Выделения из раны*	
Результаты лабораторных исследований	Повышение активности трансаминаз	Повышение концентрации билирубина, повышение активности ЩФ*, повышение активности ЛДГ*, повышение активности липазы*, повышение активности амилазы, повышение активности ГГТ*	Повышение концентрации коньюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Боль в конечностях*	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцы
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль, кратковременный обморок	Внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния	

Системы органов	Степень частоты		
	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыделительных путей	Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**)	Почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*	
Нарушения со стороны дыхательных путей	Носовое кровотечение	Кровохарканье	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд (включая редкие случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз	Крапивница, кожные и подкожные кровоизлияния	
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия, гематома		

* регистрировались после больших ортопедических операций;
** регистрировались при лечении ВТЭ, как очень частые у женщин <55 лет.

почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значимо увеличить системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и азолового противогрибкового средства кетоконазола (в дозе 400 мг 1 раз в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата.

Совместное назначение ривароксабана и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (в дозе 600 мг 2 раза в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,6 раза, что сопровождалось значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата.

В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ (см. «Противопоказания», подраздел «С осторожностью»).

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана — с участием CYP3A4 или P-гликопротеина — будут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме до менее значимых значений. Кларитромицин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки), сильно подавляющий изофермент CYP3A4 и умеренно подавляющий P-гликопротеин, вызывал увеличение значений AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Эритромицин (в дозе 500 мг 3 раза в сутки), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4 и P-гликопротеин, вызывал увеличение значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Совместное назначение ривароксабана и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное примене-

ние ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме. Уменьшение концентрации ривароксабана в плазме признано клинически незначимым.

Фармакодинамические взаимодействия

После комбинированного назначения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдалось суммирование их эффектов в отношении активности анти-Ха фактора, не сопровождавшееся дополнительным суммированием эффектов в отношении проб на свертываемость крови (ПВ, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана. После совместного назначения ривароксабана и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого удлинения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном и клопидогрелом (ударная доза — 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз — 75 мг), но у части пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и содержанием P-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Переход пациентов с варфарина (МНО от 2 до 3) на Ксарелто® (20 мг) увеличивало ПВ/МНО (Неопластин) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов Ксарелто® во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-Ха, PiCT и HepTest®. Начиная с 4-го дня после прекращения применения варфарина все результаты анализов (в т.ч. ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина) отражают только влияние Ксарелто® (см. «Способ применения и дозы»).

Между варфарином и Ксарелто® не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Несовместимость. Неизвестна.

Влияние на лабораторные параметры. Препарат Ксарелто® оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, HepTest®) в связи со своим механизмом действия.

Сопутствующее применение других препаратов (для таблеток 10 мг)

Не отмечалось клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом CYP3A4), дигоксином (субстратом P-gp) или аторвастатином (субстратом CYP3A4 и P-gp).

Клинически значимого взаимодействия с пищей не отмечалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равны 50 мг и выше.

Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать ак-

тивированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости, отменить лечение данным препаратом. $T_{1/2}$ ривароксабана составляет приблизительно 5–13 ч. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие как факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс), антиингибиторный коагулянтный комплекс или эптаког альфа (активированный). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто®, весьма ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияния на противосвертывающую активность ривароксабана. Опыта применения антифибринолитических препаратов (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) у пациентов, получающих Ксарелто®, также нет.

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов десмопрессина и апротинина у пациентов, получающих Ксарелто® отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Для всех дозировок*

Антитромботические препараты, включая ривароксабан, следует с осторожностью использовать в лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (см. «Противопоказания», подраздел «С осторожностью»).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена, что может привести к повышенному риску кровотечений. Вследствие основного заболевания для этих пациентов повышен риск как кровотечения, так и тромбоза (см. «Противопоказания», подраздел «С осторожностью»).

При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения.

Для таблеток 10 мг

Применение ривароксабана не изучалось в клинических исследованиях при оперативных вмешательствах, предпринимаемых при переломах бедра (см. «Противопоказания»).

На фоне лечения ривароксабаном удлинения интервала QT не наблюдалось.

При выполнении спиномозговой пункции и эпидуральной/спинальной анестезии для пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спиномозговой гематомы, которая может привести к длительному параличу. Риск этих событий в дальнейшем повышается при использовании постоянных катетеров или сопутствующем применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Травма при выполнении эпидуральной или спино-

мозговой пункции или повторная пункция также могут способствовать повышению риска. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например онемения или слабости ног, дисфункции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением спиномозгового вмешательства у пациентов, получающих антикоагулянты или готовящихся к получению антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза. Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 ч после назначения последней дозы ривароксабана. Ривароксабан не следует назначать ранее чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера. В случае травматичной пункции назначение ривароксабана следует отложить на 24 ч.

Для таблеток 15 и 20 мг

Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение Ксарелто® 20 мг (15 мг — у пациентов с умеренным нарушением функции почек) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов.

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарелто® следует прекратить, по крайней мере, за 24 ч до вмешательства и на основании заключения врача. Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

Прием Ксарелто® следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза (см. «Фармакологические свойства / Метаболизм и выведение»).

Для всех дозировок

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований. За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечение), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Исследования влияния препарата на способность управлять автотранспортом/работать с движущимися механизмами не проводились. В послеоперационном периоде нечасто отмечались случаи обмороков и головокружения (см. «Побочные действия»). Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять автотранспортом или работать с движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.* В блистерах из алюминия/полипропилена или алюминия/ПВХ-ПВДХ 5 или 10 табл. 1 блистер с 5 табл. 1, 3 или 10 блистеров с 10 табл. помещены в картонную пачку.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 15 или 20 мг.

Для таблеток, 15 мг. В блистере из алюминия/полипропилена или алюминия/ПВХ-ПВДХ 14 или 10 табл. 1, 2 или 3 блистера по 14 табл. или 10 блистеров по 10 табл помещены в картонную пачку.

Для таблеток, 20 мг. В блистере из алюминия/полипропилена или алюминия/ПВХ-ПВДХ 14 или 30 табл. 1 или 2 блистера по 14 табл. или 10 блистеров по 10 табл. помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КУДЕВИТА® (KUDEVITE)

Убидекаренон* **671**

ООО «ПИК-ФАРМА» (Россия)

капс. 30 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3, 6
капс. 30 мг, уп. контурн. яч. 15, пач. картон. 2, 4
Кудевита®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы ....1 капс.

ОЛЛ-Кью (Коэнзим Q10) 10% ТГ/П (состав полуфабриката: убидекаренон (коэнзим Q10) — 30 мг, триглицериды жирных кислот со средней длиной цепи — 7,2 мг, желатин — 143,1 мг, сахароза — 47,7 мг, крахмал кукурузный — 72 мг) — 300 мг, кремния диоксид коллоидный — 6 мг

твердые желатиновые капсулы №1:

состав тела капсулы:: титана диоксид — 2%, железа оксид желтый — 0,6286%, желатин — до 100%

состав крышки капсулы: титана диоксид — 1%, железа оксид желтый — 0,6286%, желатин — до 100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы* №1 желтого цвета. *Содержимое капсул* — порошок светло-оранжевого цвета.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Убидекаренон (коэнзим Q10, убихинон) — природное вещество, являющееся витаминоподобным коферментом.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Убидекаренон является эндогенным субстратом, принимает участие в переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов, процессе обмена энергии, реакции окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий клеток. Участвует в процессах клеточного дыхания за счет увеличения синтеза аденозинтрифосфорной кислоты. Оказывает клинически значимое антиоксидантное действие. Предохраняет липиды клеточных мембран от перекисного окисления, предотвращая образование свободных радикалов, тем самым замедляя процесс старения. Сокращает зону повреждения миокарда в условиях ишемии и реперфузии. Убидекаренон не удлиняет QT интервал, улучшает переносимость физической нагрузки. За счет эндогенного синтеза полное обеспечение потребности организма в коэнзиме Q10 происходит только до 20-летнего возраста. Концентрация коэнзима Q10 снижается у пациентов пожилого возраста, а также при различных заболеваниях, как у взрослых, так и у детей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. C_{max} — в среднем 0,7 мкг/мл после приема внутрь дозы 120 мг. T_{max} в плазме крови — 7 ч после приема внутрь. $T_{1/2}$ — 3,5 ч. При длительном применении (от 4 до 12 нед) кумулирует, в основном в печени и сердце.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и в составе комбинированной терапии различных заболеваний ССС:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- хроническая сердечная недостаточность II–III функционального класса по классификации NYHA;
- артериальная гипертензия;
- инфаркт миокарда (в период восстановительной терапии);
- период подготовки к проведению операций на сердце (аорто-коронарное шунтирование, при пороках сердца);

- профилактика и в составе комплексной терапии мигрени;
- профилактика и восполнение недостаточности коэнзима Q10;
- для улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам у спортсменов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- острый гломерулонефрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения);
- выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд./мин);
- возраст до 12 лет;
- непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы.

Если у пациента одно из перечисленных заболеваний и состояний, перед приемом препарата обязательно следует проконсультироваться с врачом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат не рекомендуется назначать беременным и кормящим женщинам в связи с отсутствием достаточного опыта клинического применения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*. С целью профилактики принимать по всем показаниям взрослым и детям старше 12 лет по 30 мг (1 капс.) в сутки после еды в первой половине дня.

В составе комплексной терапии при лечении хронической сердечной недостаточности и ИБС назначают по 150 мг (5 капс.), разделенных на 3–5 приемов в сутки после еды.

В комплексной терапии артериальной гипертензии, инфаркта миокарда (в период восстановительной терапии), в период подготовки к проведению операций на сердце (аорто-коронарное шунтирование, при пороках сердца), мигрени, для профилактики и восполнения недостаточности коэнзима Q10, для улучшения адаптации у повышенным физическим нагрузкам у спортсменов — взрослым и детям старше 12 лет назначают от 30 мг (1 капс.) до 90 мг (3 капс.) в сутки.

Длительность курса применения составляет 1–3 мес.

Увеличение продолжительности курса терапии и повторные курсы — по рекомендации врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции (кожная сыпь, зуд), тошнота, диарея, изжога, боль в эпигастрии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение гиполипидемических средств (статины, фибраты), варфарина, бета-адреноблокаторов (атенолол, метопролол, пропранолол), трициклических антидепрессантов может приводить к снижению концентрации убидекаренона в плазме крови.

Убидекаренон может усиливать действие дилтиазема, метопролола, эналаприла и нитратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о передозировке отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы 30 мг*. По 10 или 15 капс. в контурной ячейковой упаковке. По 100 капс. в банке полимерной с крышкой. Банку, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капс. или 4 контурные ячейковые

упаковки по 15 капс. помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КУДЕСАН® (KUDESAN)

Убидекаренон* **671**

ЗАО «АКВИОН»
(Россия)

капли для приема внутрь 3%, фл.-кап. темн. стекл. 20 мл, пач. картон. 1
Кудесан®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капли для приема внутрь .... 1 мл

активное вещество:
убидекаренон .... 30 мг

вспомогательные вещества: альфа-токоферола ацетат — 4,5 мг; аскорбил пальмитат — 1 мг; макрогол глицерилгидроксистеарат (Кремофор RH-40) — 105 мг; натрия бензоат — 2 мг; лимонная кислота (пищевая) — 1,6 мг; вода очищенная — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная жидкость желтовато-оранжевого цвета с легкой опалесценцией.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Убидекаренон (коэнзим Q_{10}, убихинон) — природное вещество, являющееся витаминоподобным коферментом. Убидекаренон является эндогенным субстратом, принимает участие в переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов, в процессе обмена энергии, в реакции окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий клеток. Участвует в процессах клеточного дыхания, увеличивая синтез АТФ. Оказывает клинически значимое антиоксидантное действие. Предохраняет липиды клеточных мембран от перекисного окисления. Сокращает зону повреждения миокарда в условиях ишемии и реперфузии. Убидекаренон препятствует удлинению интервала QT, улучшает переносимость физической нагрузки. За счет эндогенного синтеза полное обеспечение потребности организма в коэнзиме Q_{10} происходит только до 20-летнего возраста. Концентрация коэнзима Q_{10} снижается у пациентов пожилого возраста, а также при различных заболеваниях как у взрослых, так и у детей.

ПОКАЗАНИЯ. *Взрослым*

- в составе комплексной терапии при следующих заболеваниях:
- хроническая сердечная недостаточность;
- дилатационная кардиомиопатия;
- ишемическая болезнь сердца (в т.ч. инфаркт миокарда — в период восстановительной терапии);
- аритмия;
- артериальная гипертензия;
- в период подготовки к проведению операций на сердце (аортокоронарное шунтирование, врожденные и приобретенные пороки сердца) по рекомендации врача;
- для улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам;
- для профилактики и восполнения недостаточности коэнзима Q_{10}.

Детям с 1 года

- в составе комплексной терапии при следующих заболеваниях:

К

- хроническая сердечная недостаточность;
- дилатационная кардиомиопатия;
- аритмия;
- хронический гастродуоденит;
- хронический пиелонефрит;
- метаболическая нефропатия;
- мигрень;
- нейроциркуляторная дистония;
- наследственные нейродегенеративные заболевания (митохондриальная энцефаломиопатия (*MELAS* синдром), синдром Лейга, туберозный склероз), врожденные миопатии, мышечные дистрофии;
- заболевания, связанные с нарушением обменных процессов (астенический синдром, восстановительный период после тяжелых заболеваний и хирургических вмешательств);
- в период подготовки к проведению операций на сердце (аортокоронарное шунтирование, врожденные и приобретенные пороки сердца) по рекомендации врача;
- для улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам;
- для профилактики и восполнения недостаточности коэнзима Q_{10}.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст до 1 года.

С осторожностью: артериальная гипотензия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат не рекомендуется назначать беременным и кормящим женщинам в связи с отсутствием достаточного опыта клинического применения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время приема пищи в первой половине дня, предварительно растворив в небольшом количестве кипяченой воды или ином напитке комнатной температуры. Кудесан® следует принимать 1 раз в сутки.

С целью профилактики и восполнения недостаточности коэнзима Q_{10} принимать в соответствии с рекомендациями, изложенными в таблице 1.

Таблица 1

Возраст	Средняя доза, капли	Эквивалентное содержание коэнзима Q_{10}, мг
1–3 года	2–4	3–6
3–7 лет	4–8	6–12
7–12 лет	8–12	12–18
Дети старше 12 лет и взрослые	12–24	18–30

В комплексной терапии различных заболеваний Кудесан® следует принимать в зависимости от возраста, по всем заявленным показаниям, в соответствии с рекомендациями, изложенными в таблице 2.

Таблица 2

Возраст	Средняя доза, капли	Эквивалентное содержание коэнзима Q_{10}, мг
1–3 года	4–10	6–15
3–7 лет	10–16	15–24
7–12 лет	16–20	24–30
Дети старше 12 лет и взрослые	20–60	30–90

Длительность курса применения препарата Кудесан® составляет 2–3 мес. Повторные курсы — по рекомендации врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции. Очень редко — тошнота, диарея.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение гиполипидемических средств (статины, фибраты), бета-адреноблокаторов (атенолол, метопролол, пропранолол), трициклических антидепрессантов может приводить к снижению концентрации убидекаренона в плазме крови.

Убидекаренон может снижать действие варфарина.

Убидекаренон может потенцировать действие дилтиазема, метопролола, эналаприла и нитратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Нет данных.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.* Нет данных.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капли для приема внутрь 3%*. По 15, 20, 25, 50, 60, 100 мл во флаконах из светозащитного (оранжевого) стекла, снабженных ПЭ пробками-капельницами и навинчивающимися крышками.

Каждый флакон помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Левокарнитин (Levocarnitinum)*

Синонимы

Элькар®: р-р для приема внутрь *(ПИК-ФАРМА)* 733

Лерканидипин (Lercanidipinum)*

Синонимы

Занидип®-Рекордати: табл. п.п.о. *(Recordati)* 266

Лерканидипин + Эналаприл* (Lercanidipinum + Enalaprilum)*

Синонимы

Корипрен®: табл. п.п.о. *(Recordati)* 388

ЛИПРИМАР® (LIPRIMAR®)

Аторвастатин **135**

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . 1 табл.

активное вещество:

аторвастатин (в виде кальциевой соли) . . . . . 10 мг
20 мг
40 мг
80 мг

вспомогательные вещества: кальция карбонат; МКЦ; лактозы моногидрат; кроскармеллоза натрия; полисорбат 80; гидроксипропилцеллюлоза; магния стеарат; *Opadry White YS-1-7040* (содержит гипромеллозу, полиэтиленгликоль, титана диоксид, тальк); симетикона эмульсия (содержит симетикон, стеариновый эмульгатор, сорбиновую кислоту, воду); воск канделила (только для таблеток по 10, 20 и 40 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки дозировкой 10 мг:* белые эллиптические, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «10» — на одной стороне и «PD 155» — на другой.

Таблетки дозировкой 20 мг: белые эллиптические, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «20» — на одной стороне и «PD 156» — на другой.

табл. п.п.о. 80 мг, бл. 7, кор. 2
Липримар®

Таблетки дозировкой 40 мг: белые эллиптические, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «40» — на одной стороне и «PD 157» — на другой.

Таблетки дозировкой 80 мг: белые эллиптические, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «80» — на одной стороне и «PD 158» — на другой.

Ядро таблеток всех дозировок на изломе имеет белый цвет.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Аторвастатин* — селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА в мевалонат — предшественник стероидов, включая холестерин, синтетическое гиполипидемическое средство.

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает содержание в плазме крови общего холестерина (Хс), Хс-ЛПНП и аполипопротеина В (апо-В), а также Хс-ЛПОНП и триглицеридов (ТГ), вызывает неустойчивое повышение содержания Хс-ЛПВП.

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеидов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивая число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма Хс-ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование Хс-ЛПНП и число частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает уровень Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин в дозах от 10 до 80 мг снижает содержание общего холестерина на 30–46%, Хс-ЛПНП — на 41–61 %, аполипопротеина-В — на 34–50 % и ТГ — на 14–33 %. Результаты терапии сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в т.ч. у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает содержание общего холестерина, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП, апо-В и ТГ и повышает уровень Хс-ЛПВП.

У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает содержание холестерина-липопротеидов промежуточной плотности.

У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по Фредериксону среднее значение повышения содержания Хс-ЛПВП при лечении аторвастатином (10–80 мг) по сравнению с исходным показателем составляет 5,1–8,7% и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий холестерин/Хс-ЛПВП и Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП на 29–44 % и 37–55 % соответственно.

Липримар® в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и показатель смертности на 16% после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26%. У пациентов с различными исходными концентрациями Хс-ЛПНП Липримар® вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертности (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией, вне зависимости от пола, возраста пациента). Снижение содержания в плазме крови Хс-ЛПНП лучше коррелирует с дозой препарата, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают

с учетом терапевтического эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Терапевтический эффект достигается через 2 нед после начала терапии, достигает максимума через 4 нед и сохраняется в течение всего периода терапии.
Профилактика сердечно-сосудистых осложнений
В англо-скандинавском исследовании сердечно-сосудистых осложнений (липидоснижающая ветвь (ASCOT-LLA) эффекта аторвастатина на смертельные и несмертельные исходы ИБС установлено, что эффект терапии аторвастатином в дозе 10 мг существенно превышал эффект применения плацебо, в связи с чем было принято решение о досрочном прекращении исследования через 3,3 года вместо предполагаемых 5 лет.
Аторвастатин достоверно снижал риск развития следующих осложнений (см. таблицу 1).

Таблица 1

Сердечно-сосудистые осложнения	Снижение риска, %
Коронарные осложнения (ИБС со смертельным исходом и нефатальный ИМ)	36
Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации	20
Общие сердечно-сосудистые осложнения	29
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26

Существенного снижения показателей общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин не отмечалось, хотя наблюдались положительные тенденции.
Сахарный диабет
В объединенном исследовании эффекта аторвастатина на смертельные и несмертельные исходы сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете типа 2 (CARDS) показано, что терапия аторвастатином снижала риск развития следующих сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от пола, возраста пациента или исходного уровня Хс-ЛПНП (см. таблицу 2).

Таблица 2

Осложнения	Снижение риска, %
Основные сердечно-сосудистые осложнения (фатальный и нефатальный острый ИМ, скрытый ИМ, смерть в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, подкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, процедуры реваскуляризации, инсульт)	37
Инфаркт миокарда (фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда, скрытый инфаркт миокарда)	42
Инсульт (фатальный и нефатальный)	48

Атеросклероз
В исследовании обратного развития коронарного атеросклероза при интенсивной липидоснижающей терапии (REVERSAL) аторвастатином в дозе 80 мг у пациентов с ИБС установлено, что среднее уменьшение общего объема атеромы (первичный критерий эффективности) с начала исследования составило 0,4%.
Рецидивирующий инсульт
В программе интенсивного снижения уровня холестерина (SPARCL) было установлено, что аторвастатин в дозе 80 мг/сут уменьшал риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без ИБС в анамнезе, на 15% по сравнению с плацебо. При этом значительно снижался риск основных сердечно-сосудистых осложнений и процедур реваскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечалось во всех группах кроме той, куда вошли пациенты с первичным или рецидивирующим геморрагиче-

ским инсультом (7 в группе аторвастатина против 2 в группе плацебо).

Геморрагический инсульт

У пациентов, получавших терапию аторвастатином в дозе 80 мг, частота развития геморрагического или ишемического инсульта (265 против 311) или ИБС (123 против 204) была меньше, чем в контрольной группе.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В Новом целевом исследовании (TNT), сравнивали эффект аторвастатина в дозах 80 мг/сут и 10 мг/сут на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с клинически подтвержденной ИБС. Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижал развитие следующих осложнений (см. таблицу 3).

Таблица 3

Осложнения	Аторвастатин 80 мг
Первичная конечная точка	
Первое важное сердечно-сосудистое осложнение (ИБС со смертельным исходом и нефатальный ИМ)	8,7%
ИМ нефатальный, не связанный с процедурой	4,9%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	2,3%
Вторичная конечная точка	
Первая госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности	2,4%
Первое шунтирование коронарной артерии или другие процедуры реваскуляризации	13,4%
Первая документированная стенокардия	10,9%

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*. Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: T_{max} в плазме крови — через 1–2 ч. У женщин C_{max} на 20% выше, а AUC — на 10% ниже, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность — около 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы — около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и/или при первом прохождении через печень. Пища несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25 и 9% соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения C_{max} и AUC, однако снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (C_{max} и AUC, примерно, на 30%), чем после приема в утреннее время, снижение уровня Хс-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

Распределение. Средний V_d аторвастатина составляет около 381 л. Связывание с белками плазмы крови не менее 98%. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм. Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и пара-гидроксилированных производных и различных продуктов β-окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основания предположить, что изофермент цитохрома CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации препарата в плазме крови при одновре-

менном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется главным образом при участии изофермента цитохрома CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента цитохрома CYP3A4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие»).

Выведение. Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). $T_{1/2}$ препарата составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20–30 ч благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2% от принятой дозы препарата.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. Концентрации аторвастатина в плазме крови пациентов старше 65 лет выше (C_{max} — примерно на 40%, AUC — примерно на 30%), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в эффективности и безопасности препарата или достижении целей гиполипидемической терапии у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не выявлено.

Дети. Исследования фармакокинетики препарата у детей не проводились.

Недостаточность функции почек. Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его воздействие на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. «Способ применения и дозы»).

Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови.

Недостаточность функции печени. Концентрация препарата значительно повышается (C_{max} — примерно в 16 раз, AUC — примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (стадия В по классификации Чайлд-Пью) (см. «Противопоказания»).

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону);
- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону);
- дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете);
- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;
- первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития — возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации Хс-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии;
- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу

стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- активное заболевание печени или повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе).

С осторожностью злоупотребление алкоголем; заболевания печени в анамнезе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Липримар® противопоказан при беременности.

Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Липримар® можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности у них очень низкая и пациентка информирована о возможном риске лечения для плода. Липримар® противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить во избежание риска нежелательных явлений у грудных детей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, в любое время суток, независимо от приема пищи.

Перед началом лечения препаратом Липримар® следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания.

При назначении препарата пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться в течение всего периода терапии.

Доза препарата варьируется от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию.

Максимальная суточная доза препарата для однократного приема составляет 80 мг.

В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Липримар® необходимо каждые 2–4 нед контролировать уровень липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия. Для большинства пациентов — 10 мг 1 раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2 нед и обычно достигает максимума в течение 4 нед. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение содержания Хс-ЛПНП на 18–45%).

Недостаточность функции печени. При недостаточности функции печени дозу Липримара® необходимо снижать, при постоянном контроле активности печеночных трансаминаз АСТ и АЛТ.

Недостаточность функции почек. Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения содержания уровня Хс-ЛПНП при терапии препаратом Липримар®, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.

Пожилые пациенты. Различий в эффективности, безопасности или терапевтическом эффекте препарата Липримар® у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено и коррекции дозы не требуется (см. «Фармакокинетика»).

Применение в комбинации с другими ЛС. При необходимости совместного применения с циклоспорином доза препарата Липримар® не должна превышать 10 мг (см. «Особые указания»).

Рекомендации для определения целей лечения

А. Рекомендации Национальной образовательной программы США по холестерину NCEP (см. таблицу 4).

Если достигнуто целевое содержание Хс-ЛПНП, а содержание ТГ сохраняется ≥200 мг/дл, то вторичная цель терапии — снижение содержания холестерина, исключая Хс-ЛПВП (общий холестерин — Хс-ЛПВП), до уровня, превышающего целевое содержание Хс-ЛПНП на 30 мг/дл в каждой категории риска.

Б. Рекомендации Европейского общества атеросклероза

У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и у пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью терапии является снижение содержания Хс-ЛПНП до уровня ниже 3 ммоль/л (или менее 115 мг/дл) и общего холестерина до уровня ниже 5 ммоль/л (или менее 190 мг/дл).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие.

Наиболее частые побочные реакции (≥1%)

Со стороны ЦНС: бессонница, головная боль, астенический синдром.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: миалгия.

Менее частые побочные реакции (≤1%)

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: недомогание, головокружение, амнезия, парестезии, периферическая нейропатия, гипестезия.

Со стороны органов ЖКТ: рвота, анорексия, гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в спине, судороги мышц, миозит, миопатия, артралгии, рабдомиолиз.

Таблица 4

Категория риска	Целевое содержание Хс-ЛПНП, мг/дл	Содержание Хс-ЛПНП, при котором рекомендуется изменение образа жизни, мг/дл	Содержание Хс-ЛПНП, при котором рекомендуется фармакотерапия, мг/дл
ИБС или риск развития ИБС (10-летний риск >20%)	<100	≥100	≥130
			(100–129: возможна фармакотерапия)[1]
Более 2 факторов риска (10-летний риск ≤20%)	<130	≥130	10-летний риск 10–20%: ≥130
			10-летний риск <10%: ≥160
0–1 фактор риска[2]	<160	≥160	≥190
			(160–189: назначают препарат, снижающий содержание Хс-ЛПНП)

[1] Некоторые эксперты рекомендуют применение гиполипидемических средств, снижающих содержание Хс-ЛПНП, если изменение образа жизни не приводит к уменьшению его содержания до уровня <100 мг/дл. Другие отдают предпочтение препаратам, которые оказывают преимущественное влияние на ТГ и Хс-ЛПВП, таким как никотиновая кислота и фибраты. Врач может также отложить фармакотерапию в этой подгруппе.

[2] При отсутствии факторов риска или наличии только одного фактора риска практически у всех людей 10-летний риск — <10%, поэтому его оценка не требуется.

Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, сыпь, анафилактические реакции, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны обмена веществ: гипогликемия, гипергликемия, повышение сывороточной креатинфосфокиназы (КФК).

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения.

Прочие: импотенция, периферические отеки, увеличение массы тела, боль в груди, вторичная почечная недостаточность, алопеция, шум в ушах, повышенная утомляемость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Риск миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств — производных азола, и никотиновой кислоты в липидоснижающих дозах (см. «Особые указания»).

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом цитохрома CYP3A4, совместное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент цитохрома CYP3A4.

Ингибиторы транспортного белка OATP1B1. Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортного белка OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина. Так, совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови в 7,7 раза (см. «Способ применения и дозы»).

Эритромицин/кларитромицин. При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), которые ингибируют изофермент цитохрома CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. «Особые указания»).

Ингибиторы протеаз. Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови (при одновременном применении с эритромицином C_{max} аторвастатина увеличивается на 40%).

Дилтиазем. Совместное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Циметидин. Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено.

Итраконазол. Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения AUC аторвастатина.

Грейпфрутовый сок. Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент цитохрома CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови.

Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента цитохрома CYP3A4 (например эфавирензом или рифампицином) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофер-

мента цитохрома CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Антациды. Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния гидроксид и алюминия гидроксид, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35%, однако степень снижения содержания Хс-ЛПНП при этом не изменялась.

Феназон. Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома, не ожидается.

Колестипол. При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 25%; однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

Дигоксин. При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения.

Азитромицин. При одновременном применении аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась.

Пероральные контрацептивы. При одновременном применении аторвастатина и перорального контрацептива, содержащего норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола примерно на 30 и 20% соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.

Терфенадин. При одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено.

Варфарин. Признаков клинически значимого взаимодействия аторвастатина с варфарином не обнаружено.

Амлодипин. При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

Другая сопутствующая терапия. В клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с антигипертензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной терапии; признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено; исследования взаимодействия с другими специфическими препаратами не проводились.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Лечение:* специфического антидота для лечения передозировки препарата Липримар® нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Действие на печень.* Как и при использовании других гиполипидемических средств этого класса, после лечения препаратом Липримар® отмечали умеренное (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) повышение активности печеночных трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточного содержания печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) наблюда-

лось у 0,7 % пациентов, получавших препарат Липримар®. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10, 20, 40 и 80 мг составляла 0,2; 0,2; 0,6 и 2,3% соответственно. Повышение активности печеночных трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы, временной или полной отмене препарата Липримар® активность печеночных трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием препарата Липримар® в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 и 12 нед после начала применения препарата Липримар® или после увеличения его дозы, а также во время всего курса лечения необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует исследовать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения уровня печеночных трансаминаз их активность следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Липримар® (см. «Побочное действие»).

Липримар® следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенный уровень печеночных трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Липримар® (см. раздел «Противопоказания»).

Действие на скелетные мышцы. У пациентов, получавших препарат Липримар®, отмечалась миалгия (см. «Побочное действие»). Диагноз миопатии (боли в мышцах или мышечная слабость в сочетании с повышением активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН) следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. Терапию препаратом Липримар® следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или предполагаемой. Риск миопатии при лечении другими препаратами этого класса повышался при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, никотиновой кислоты в липидоснижающих дозах (более 1 г) или азольных противогрибковых средств. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом цитохрома CYP3A4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент цитохрома CYP3A4 — основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Назначая препарат Липримар® в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами или липидоснижающими дозами никотиновой кислоты, врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. «Взаимодействие»).

При применении препарата Липримар®, как и других статинов, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и электролитные нарушения и неконтролируемые судороги) терапию препаратом Липримар® следует временно прекратить или полностью отменить.

Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Данных о влиянии аторвастатина на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг.* 7 или 10 табл. в блистере из непрозрачного полипропилена/ПВХ и алюминиевой фольги.

Таблетки дозировками 10 и 20 мг: 2 блистера по 7 табл.; 3 или 10 блистеров по 10 табл. в картонной пачке.

Таблетки дозировками 40 и 80 мг: 2 или 4 блистера по 7 табл.; 3 или 10 блистеров по 10 табл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЛОДОЗ (LODOZ)

Бисопролол* + Гидрохлоротиазид *170*

Takeda

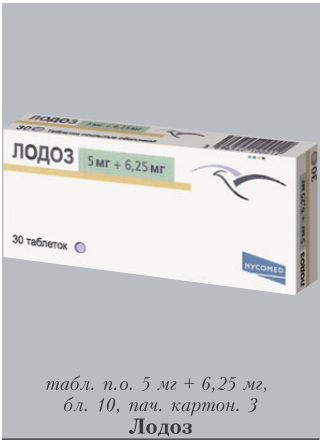


табл. п.о. 5 мг + 6,25 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Лодоз

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой ....1 табл.
ядро
активные вещества:
бисопролола фумарат (2:1)..... .... 2,5 мг
гидрохлоротиазид..... ... 6,25 мг
вспомогательные вещества: магния стеарат — 1 мг; кросповидон — 3 мг; кукурузный крахмал — 6,75 мг; кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный — 6,75 мг; МКЦ — 37,5 мг; кальция фосфат однозамещенный — 75 мг
оболочка: полисорбат 80 VS — 0,035 мг; железа оксид желтый — 0,089 мг; макрогол 400 — 0,28 мг; титана диоксид — 0,891 мг; гипромеллоза 2910/3 — 1,1025 мг; гипромеллоза 2910/6 — 1,1025 мг

Л

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.
ядро
активные вещества:
бисопролола фумарат (2:1). . . . . 5 мг
гидрохлоротиазид . . . . . 6,25 мг
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный — 0,5 мг; магния стеарат — 2 мг; кукурузный крахмал — 10 мг; МКЦ — 10 мг; кальция фосфат однозамещенный — 136,25 мг
оболочка: полисорбат 80 VS — 0,045 мг; железа оксид желтый — 0,0126 мг; железа оксид красный — 0,045 мг; макрогол 400 — 0,36 мг; титана диоксид — 1,3329 мг; гипромеллоза 2910/3 — 1,35225 мг; гипромеллоза 2910/5 — 1,35225 мг

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.
ядро
активные вещества:
бисопролола фумарат (2:1). . . . . 10 мг
гидрохлоротиазид . . . . . 6,25 мг
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный — 0,5 мг; магния стеарат — 2 мг; кукурузный крахмал — 10 мг; МКЦ — 10 мг; кальция фосфат однозамещенный — 131,25
оболочка: полисорбат 80 VS — 0,045 мг; макрогол 400 — 0,36 мг; титана диоксид — 1,40625 мг; гипромеллоза 2910/3 — 1,34438 мг; гипромеллоза 2910/5 — 1,34438 мг

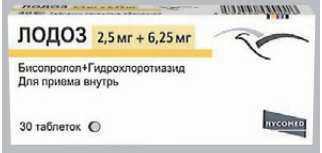


табл. п.о. 2,5 мг + 6,25 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Лодоз

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 2,5 мг+6,25 мг:* желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, с одной стороны имеется гравировка в виде сердца, а с другой — «2,5».
Таблетки 5 мг+6,25 мг: розового цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, с одной стороны имеется гравировка в виде сердца, а с другой — «5».
Таблетки 10 мг+6,25 мг: белого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, с одной стороны имеется гравировка в виде сердца, а с другой — «10».

ФАРМАКОДИНАМИКА. Лодоз представляет собой комбинацию селективного блокатора β1-адренорецепторов бисопролола и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида.
Бисопролол является высоко селективным β_1-адреноблокатором без симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности. Механизм действия бисопролола при артериальной гипертензии связан, прежде всего, со снижением уровня ренина в плазме крови и ЧСС.
Гидрохлоротиазид является диуретиком из группы тиазидов с антигипертензивным эффектом. Его диуретический эффект обусловлен ингибированием транспорта ионов натрия из почечных канальцев в кровь, что предупреждает тем самым его реабсорбцию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Бисопролол*

Всасывание. Бисопролол почти полностью (более 90 %) всасывается из ЖКТ. Время достижения C_{max} в плазме крови — 1–4 ч. Обладает высокой биодоступностью (88%) с очень низким эффектом первого прохождения через печень. Прием пищи на биодоступность не влияет. Для доз от 5 до 40 мг кинетика является линейной.

Распределение. Связь с белками плазмы крови — около 30%, V_d — около 3 л/кг.

Метаболизм. 40% бисопролола метаболизируется в печени. Метаболиты неактивны.

Выведение. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 11 ч. Почечный и печеночный клиренс приблизительно сопоставимы. Половина введенной дозы выводится в неизменном виде почками, так же как и метаболиты. Общий клиренс — около 15 л/ч.

Гидрохлоротиазид

Всасывание. После приема внутрь около 80% гидрохлоротиазида всасывается из ЖКТ. Биодоступность гидрохлоротиазида колеблется от 60 до 80%. T_{max} в плазме крови составляет около 4 ч (1,5–5 ч).

Распределение. Связь с белками плазмы крови — 40%.

Выведение. Гидрохлоротиазид не подвергается метаболизму и почти полностью выводится в неизмененном виде посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. $T_{1/2}$ гидрохлоротиазида — около 8 часов.

В случае почечной и сердечной недостаточности почечный клиренс гидрохлоротиазида снижается, и $T_{1/2}$ увеличивается. У пациентов пожилого возраста также возможно увеличение C_{max} в плазме крови.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и выводится с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия мягкой и средней степени тяжести.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бисопрололу, гидрохлоротиазиду, другим тиазидам, сульфонамидам или другим компонентам препарата;
- тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких;
- острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- синдром слабости синусного узла;
- синоатриальная блокада;
- AV блокада II и III степени без искусственного водителя ритма;
- симптоматическая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- артериальная гипотензия (сАД менее 100 мм рт.ст.);
- феохромоцитома (без одновременного применения α-адреноблокаторов);
- тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в т.ч. синдром Рейно;
- метаболический ацидоз;
- тяжелые нарушения функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин);
- тяжелые нарушения функции печени;
- рефрактерная гипокалиемия;
- одновременное применение с сультопридом;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, строгая диета, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического кровообращения, гиповолемия, нарушение функции печени, гиперурикемия, псориаз, тиреотоксикоз, феохромоцитома (на фоне лечения α-адреноблокаторами), водно-электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия, гиперка-

льциемия), депрессии (в т.ч. в анамнезе), миастения, пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применять данный комбинированный препарат во время беременности не рекомендуется, поскольку он содержит диуретик из группы тиазидов. Диуретики могут приводить к фетоплацентарной ишемии с сопутствующим риском гипотрофии плода. Предполагается, что гидрохлоротиазид может вызывать тромбоцитопению у новорожденных.

В настоящее время неизвестно, выводится ли бисопролол с грудным молоком. Диуретики из группы тиазидов выводятся с грудным молоком, и поэтому кормление грудью во время лечения препаратом Лодоз не рекомендовано. Гидрохлоротиазид может подавлять секрецию грудного молока.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Лодоз следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром до завтрака, во время или после него. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Дозу препарата следует подбирать индивидуально.

Начальная доза соответствует 1 табл., содержащей 2,5 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида, 1 раз в сутки.

При недостаточной выраженности терапевтического эффекта дозу можно увеличить до 1 табл., содержащей 5 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида, 1 раз в сутки. Если терапевтический эффект недостаточно выражен можно увеличить дозу препарата Лодоз до 1 табл., содержащей 10 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида, 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения. Лечение препаратом Лодоз обычно является долговременной терапией.

Пациенты с нарушением функции печени или почек. Коррекции дозы не требуется в случае нарушения функции печени или почек от легкой до умеренной степени (Cl креатинина >30 мл/мин).

Пожилые пациенты. Коррекция дозы обычно не требуется.

Дети. Данных о применении препарата у детей нет, поэтому он не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты классифицируются в зависимости от частоты встречаемости: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко — лейкопения, тромбоцитопения; очень редко — агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто — потеря аппетита, гипергликемия, гиперурикемия, нарушение водно-электролитного баланса (в частности гипокалиемия и гипонатриемия, гипомагниемия и гипохлоремия, а также гиперкальциемия); очень редко — метаболический алкалоз.

Нарушения психики: нечасто — депрессия, бессонница; редкие — галлюцинации, ночные кошмары.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение*, головная боль*.

Со стороны органа зрения: редко — снижение продукции слезной жидкости (следует учитывать при ношении контактных линз), нарушение зрения; очень редко — конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко — нарушения слуха.

Со стороны сердца: нечасто — брадикардия, нарушение AV проводимости, усугубление симптомов течения ХСН.

Со стороны сосудов: часто — ощущение похолодания или онемения в ко-

нечностях; нечасто — ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе; редко — аллергический ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, диарея, запор; нечасто — боль в животе; очень редко — панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — гепатит, желтуха.

Со стороны кожи а подкожных тканей: редко — реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, внезапные приливы крови к лицу, кожная сыпь, фотодерматит, пурпура (геморрагическая сыпь), крапивница; очень редко — алопеция, кожная красная волчанка. β-адреноблокаторы могут способствовать обострению течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — мышечная слабость, судороги мышц.

Со стороны половых органов и молочной железы: редко — нарушение потенции.

Общие расстройства и реакции в месте введения: часто — повышенная утомляемость*; нечасто — астения; очень редко — боль в груди.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто — повышение концентрации амилазы, обратимое повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и мочевины, повышение концентрации триглицеридов и холестерина, глюкозурия; редко — повышение активности АСТ и АЛТ.

* Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1–2 нед после начала лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Сультоприд: одновременное применение с бисопрололом может увеличивать риск развития желудочковой аритмии.

Нерекомендуемые комбинации

Литий: гидрохлоротиазид может усиливать кардиотоксический и нейротоксический эффекты лития, снижая выведение последнего из организма.

БКК типа верапамила и в меньшей степени дилтиазема: при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению AV проводимости. В частности в/в введение верапамила пациентам, принимающим β-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и AV блокаде.

Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин): при одновременном применении с препаратом Лодоз могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Однако не следует прерывать терапию без консультации лечащего врача. Резкая отмена, особенно до отмены β-адреноблокаторов, может увеличить риск развития рикошетной артериальной гипертензии.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

БКК производные дигидропиридина (например нифедипин, амлодипин): при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск последующего ухудшения функции желудочков сердца.

Гипотензивные средства и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (трициклические антидепрессанты, барбитура-

ты, производные фенотиазина, баклофен): в комбинации с препаратом Лодоз могут увеличивать риск развития гипотензии.

Ингибиторы АПФ (например каптоприл, эналаприл), антагонисты рецепторов ангиотензина II: риск значительного снижения АД и/или острая почечная недостаточность в начале лечения ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с гипонатриемией (в особенности у пациентов со стенозом почечной артерии). Если предшествующий прием диуретиков вызвал гипонатриемию, необходимо либо прекратить прием диуретиков за три дня до начала лечения ингибиторами АПФ, либо начинать лечение последними в малых дозах, с постепенным их увеличением.

Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): при одновременном применении с бисопрололом могут снижать AV проводимость и усиливать отрицательный инотропный эффект.

Антиаритмические средства III класса (например амиодарон): при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV проводимости.

Антиаритмические средства, которые могут вызывать тахикардию по типу «пируэт» (класс IA, например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид и класс III, например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид): гипокалиемия может провоцировать возникновение желудочковой аритмии, в т.ч. тахикардии по типу «пируэт».

Другие средства, которые могут вызывать тахикардию по типу «пируэт» (например астемизол, эритромицин для в/в введения, галофантрин, пентамидин,спарфлоксацин, терфенадин, винкамин, некоторые нейролептики): гипокалиемия может провоцировать возникновение желудочковой аритмии, в т.ч. тахикардии по типу «пируэт».

М-холиноадреномиметики: при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

β-адреноблокаторы для местного применения (например глазные капли для лечения глаукомы) могут усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь: гипогликемическое действие может усиливаться. Блокада β-адренорецепторов может маскировать признаки гипогликемии, например такихардию. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β-адреноблокаторов.

Средства для проведения общей анестезии: могут увеличивать риск кардиодепрессивного действия бисопролола, приводя к артериальной гипотензии (см. «Особые указания»).

Сердечные гликозиды: при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать время проведения импульса, вызывать развитие брадикардии. При возникновении гипокалиемии и/или гипомагниемии во время лечения препаратом Лодоз может проявляться повышенная чувствительность миокарда к сердечным гликозидам, что приводит к усилению эффекта и побочного действия гликозидов.

НПВС: могут снижать антигипертензивный эффект бисопролола. У пациентов с гиповолемией одновременное применение НПВС может инициировать острую почечную недостаточность.

β-адреномиметики (например изопреналин, добутамин): одновременное применение с препаратом Лодоз может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

Адреномиметики, действующие на β- и α-адренорецепторы (например норэпинефрин, эпинефрин): в сочетании с

бисопрололом могут усиливаться вазоконстрикторные эффекты этих средств, возникающие с участием α-адренорецепторов, приводя к повышению АД, и обостряя перемежающуюся хромоту. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных β-адреноблокаторов.

ЛС, способствующие выведению калия из организма (например кортикостероиды, АКТГ), тетракозактид, карбеноксолон, амфотерицин В, фуросемид или слабительные средства): при одновременном применении с гидрохлоротиазидом увеличивается потеря калия.

Метилдопа: в отдельных сообщениях описан гемолиз вследствии образования антител к гидрохлоротиазиду.

ЛС, снижающие концентрацию мочевой кислоты в плазме крови: эффект данных ЛС может быть ослаблен при их одновременном применении с гидрохлоротиазидом.

Колестирамин, колестипол: снижают всасывание гидрохлоротиазида.

Йодсодержащие контрастные вещества: в случае дегидратации, вызванной приемом диуретика, увеличивается риск развития острой печеночной недостаточности, особенно при приеме высоких доз йодсодержащих контрастных веществ.

Соли кальция: риск развития гиперкальцемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом из-за снижения выведения кальция почками.

Калийсберегающие диуретики: риск развития гипо- или гиперкалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом. Последнее состояние наиболее часто возникает при сахарном диабете или печеночной недостаточности.

Комбинации, которые следует учитывать

Мефлохин: при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.

Ингибиторы МАО, за исключением ингибиторов МАО-В: могут усиливать антигипертензивный эффект β-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

ГКС: снижают антигипертензивный эффект препарата (вследствие вызываемой ГКС задержки воды и натрия в организме).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы*

Наиболее частые симптомы передозировки β-адреноблокатдрами: брадикардия, выраженное снижение АД, AV блокада, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия.

Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола широко варьирует среди отдельных пациентов, и вероятно, пациенты с ХСН обладают высокой чувствительностью.

Клинические проявления острой или хронической передозировки гидрохлоротиазидом обусловлены значительной потерей жидкости или электролитов.

Наиболее частые симптомы передозировки гидрохлоротиазидом: головокружение, тошнота, сонливость, гиповолемия, гипотензия, гипокалиемия.

Лечение

В случае передозировки прежде всего необходимо прекратить прием препарата, промыть желудок, назначить адсорбирующие средства и начать поддерживающую симптоматического терапию.

При выраженной брадикардии — в/в введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма.

При выраженной артериальной гипотензии — в/в введение плазмозамещающих растворов и назначение вазопрессоров.

При AV блокаде II или III степени — пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение β-адреномиметиками; возможно применение эпинефрина. В случае необходимости — постановка искусственного водителя ритма.

При обострении течения ХСН — в/в введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.

При бронхоспазме — назначение бронходилататоров, β_2-адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии — в/в введение раствора декстрозы (глюкозы).

Имеющиеся ограниченные данные, свидетельствующие о том, что бисопролол лишь в небольшой степени выводится при гемодиализе. Степень выведения гидрохлоротиазида с помощью гемодиализа не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Меры предосторожности, связанные с бисопрололом*

Прекращение терапии. Не следует внезапно прекращать лечение, в особенности у пациентов с ИБС. Дозу необходимо снижать постепенно, в течение 2 нед. При необходимости следует одновременно начать проведение соответствующей терапии, предупреждающей приступы стенокардии.

Бронхиальная астма и ХОБЛ. У пациентов с легким течением бронхиальной астмы или ХОБЛ лечение начинают с минимальной дозы. Предварительно проводят функциональные дыхательные тесты. При симптоматических проявления бронхиальной астмы или ХОБЛ показано одновременное применение броиходилатирующих средств.

У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы β_2-адреномиметиков.

ХСН. Пациентам с компенсированной ХСН, которым показано лечение β-адреноблокаторами, следует начинать лечение с минимальных доз препарата, постепенно увеличивая дозу, под контролем врача.

Брадикардия. При ЧСС менее 50–55 уд./мин в состоянии покоя и у пациентов, у которых отмечаются симптомы, связанные с брадикардией, необходимо снижение дозы препарата.

AV блокада I степени. Учитывая отрицательное дромотропное действие β-адреноблбкатор, их следует назначать с осторожностью пациентам с AV блокадой I степени.

Стенокардия Принцметала. β-адреноблокаторы могут увеличить частоту и продолжительность вазоспастических эпизодов у пациентов со стенокардией Принцметала. β_1-селективные адреноблокаторы могут применяться при легких или смешанных проявлениях стенокардии Принцметала при одновременном применении сосудорасширяющих средств.

Нарушения периферического кровообращения. У пациентов с нарушениями периферическими кровообращения или синдромом Рейно β-адреноблокаторы могут вызывать обострение течения заболевания.

Феохромоцитома. Пациентам с феохромоцитомой не следует назначать Лодоз до тех пор, пока не проведено лечение α-адреноблокатерами. Необходим тщательный контроль АД.

Пожилые пациенты. Лечение необходимо проводить под тщательным контролем состояния пациента (см. *Водно-электролитный баланс*).

Сахарный диабет. Пациенты, принимающие Лодоз, должны быть предупреждены о возможности возникновения гипогликемии и необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови в начале лечения. Симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость, могут маскироваться.

Псориаз. Терапия β-адреноблокаторами может обострять течение псориаза. Бисопролол можно назначать только в случае необходимости.

Аллергические реакции. У пациентов, которые в анамнезе отмечали анафилактические реакции независимо от причины их возникновения, в особенности при применении йодсодержащих контрастных веществ или при проведении десенсибилизирующей терапии, лечение β-адреноблокаторами может обострять возникновение этих реакций и вызывать развитие резистентности к лечению эпинефрином (адреналином) в обычных дозах.

Общая анестезия. При проведении общей анестезии блокада β-адренорецепторов снижает вероятность возникновения аритмии и ишемии миокарда во время вводного наркоза и интубации, а также в послеоперационном периоде. В настоящее время рекомендуется продолжать терапию β-адреноблокаторами интраоперационно. Врачу-анестезиологу следует учитывать риск возникновения блокады β-адренорецепторов из-за потенциально возможного взаимодействия с другими ЛС, что может вызвать брадиаритмию, подавление рефлекторной тахикардии и снижение рефлекторной способности компенсировать потерю крови. Если необходимо прекратить терапию препаратом Лодоз перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно, и завершать за 48 ч до проведения общей анестезии.

Тиреотоксикоз. При лечении бисопрололом симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться.

Строгая диета. Лодоз следует применять с осторожностью пациентам, соблюдающим строгую диету.

Комбинация с верапамилом, дилтиаземом или бепридилом. Подобные комбинации требуют тщательного контроля состояния пациента и ЭКГ, в особенности у пожилых пациентов и в начале лечения.

Предосторожности, связанные с гидрохлоротиазидом

У пациентов с нарушением функции печени тиазидные диуретики и их производные могут вызывать печеночную энцефалопатию. В этом случае необходимо немедленно прекратить прием препарата.

Водно-электролитный баланс. При длительном применении препарата Лодоз рекомендуется регулярно контролировать содержание электролитов, сыворотки крови (особенно калия, натрия, кальция), креатинина и мочевины, липидов сыворотки крови (холестерина и триглицеридов), мочевой кислоты и глюкозы.

Длительное применение тиазидных диуретиков может приводить к нарушению водно-электролитного баланса, в частности гипокалиемии и гипонатриемии, а также гипомагниемии и гипохлоремии, и гиперкальциемии.

Содержание натрия в плазме крови. Перед началом терапии и в дальнейшем необходим регулярный контроль содержания натрия в крови. Прием диуретиков может провоцировать гипонатриемию, в некоторых случаях с серьезными последствиями.

Снижение содержания натрия в начале лечения может протекать бессимптомно, поэтому необходим регулярный контроль, особое внимание требуют пациенты с высоким риском, например пожилые пациенты, пациенты с циррозом печени.

Содержание калия в плазме крови. Наибольшим риском, связанным с приемом тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, является потеря калия, приводящая к гипокалиемии (<3,5 ммоль/л).

Необходим более частый контроль калия в крови у пациентов группы высокого риска, например пожилых пациентов и/или плохо питающихся, и/или принимающих несколько ЛС одновременно, а также у пациентов с

заболеваниями коронарных артерий или с сердечной недостаточностью, у которых гипокалиемия увеличивает риск развития аритмий повышения токсичности сердечных гликозидов.

Также к группе риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT, как с врожденным, так и приобретенным. Гипокалиемия (так же как и брадикардия) потенцирует развитие тяжелой аритмии, в т.ч. тахикардии по типу «пируэт».

Первое определение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели терапии препаратом Лодоз.

Содержание кальция в плазме крови. Тиазидные диуретики могут снижать выведение кальция с мочой, что приводит к незначительной и временной гиперкальциемии. Значительная гиперкальциемия может быть связана с недиагностицированным гиперпаратиреозом. Перед исследованием функции паращитовидных желез лечение тиазидами необходимо прекратить.

Концентрация глюкозы в крови. Необходим контроль концентрации глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, в особенности в случае гипокалиемии.

Мочевая кислота. У пациентов с гиперурикемией повышен риск развития приступов подагры — дозу препарата необходимо подбирать индивидуально.

Функция почек. Тиазидные диуретики эффективны при нормальной или незначительно сниженной функции почек (Cl креатинина >25 мг/мл или 220 мкмоль/л, взрослые).

Гиповолемия в дополнение к потере жидкости и натрия, возникающей вследствие применения диуретических средств в начале терапии, приводит к снижению клубочковой фильтрации, что в свою очередь ведет к повышению содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с нормальной функцией почек. Временное нарушение функции почек протекает без последствий у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушенной функцией почек возможно усугубление существующих нарушений.

Комбинация с другими гипотензивными средствами. В случае назначения препарата с другим гипотензивным средством рекомендуется снижение дозы, по крайней мере в начале лечения.

Фоточувствительность. Применение тиазидных диуретиков может вызывать реакции фоточувствительности. При возникновении подобных реакций рекомендуется защищать чувствительные участки от солнечных лучей или искусственного УФ-излучения. В тяжелых случаях может потребоваться прекращение лечения.

Предосторожности, связанные с бисопрололом и гидрохлоротиазидом

Спортсмены. Спортсмены должны быть информированы о том, что данное ЛС содержит активные вещества, которые могут давать положительные результаты при проведении допинг-тестов.

Влияние на способность управлять автотранспортом и сложными механизмами. Препарат Лодоз не влияет на способность управлять автотранспортом. Однако вследствие индивидуальной реакции организма на терапию препаратом Лодоз способность управлять автотранспортом или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, при смене препарата, а также при одновременном употреблении алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг+6,25 мг, 5 мг+6,25 мг, 10 мг+6,25 мг:* в блистерах по 10 шт.; в пачке картонной 3, 5 или 10 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Лозартан (Losartanum)*

Синонимы

Лориста®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 451

ЛОРИСТА® (LORISTA®)

Лозартан* **451**

KRKA (Словения)

табл. п.п.о. 100 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Лориста®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

лозартан калия .... 12,5 мг
25 мг
50 мг
100 мг

вспомогательные вещества: целлактоза (смесь лактозы моногидрата и целлюлозы); крахмал прежелатинизированный; крахмал кукурузный; МКЦ; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат

оболочка пленочная: гипромеллоза; тальк; пропиленгликоль; краситель хинолиновый желтый (Е104) — только для таблеток по 12,5 и 25 мг; титана диоксид (Е171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 12,5 мг:* овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желтого цвета, с фаской.

Таблетки 25 мг: овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с риской на одной стороне и фаской.

Таблетки 50 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на одной стороне, с фаской.

Таблетки 100 мг: овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Лозартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1) для приема внутрь, небелковой природы.

In vivo и *in vitro* лозартан и его биологически активный карбоксильный метаболит (EXP-3174) блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II на AT_1-рецепторы.

Лозартан косвенно вызывает активацию AT_2-рецепторов за счет повышения уровня ангиотензина II.

Лозартан не подавляет активность кининазы II — фермента, который участвует в метаболизме брадикинина.

Снижает ОПСС, давление в «малом» круге кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект. Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Прием лозартана один раз в сутки приводит к статистически значимому снижению сАД и дАД. Лозартан рав-

номерно контролирует давление на протяжении суток, при этом антигипертензивный эффект соответствует естественному циркадному ритму. Снижение АД в конце действия дозы препарата составляло примерно 70–80% от эффекта на пике действия препарата, через 5–6 ч после приема. Синдром отмены не наблюдается; также лозартан не оказывает клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений.

Лозартан эффективен у мужчин и женщин, а также у пожилых (старше 65 лет) и более молодых пациентов (младше 65 лет).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Лозартан хорошо всасывается из ЖКТ. Подвергается значительному метаболизму при «первом прохождении» через печень, образуя активный метаболит (EXP-3174) с карбоксиловой кислотой и другие неактивные метаболиты. Биодоступность составляет примерно 33%. Прием препарата с пищей не оказывает клинически значимого влияния на его сывороточные концентрации. T_{max} — 1 ч после приема внутрь, а его активного метаболита (EXP-3174) — 3–4 ч.

Более 99% лозартана и EXP-3174 связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Объем распределения лозартана равен 34 л. Очень плохо проникает через ГЭБ.

Лозартан метаболизируется с образованием активного (EXP-3174) метаболита (14%) и неактивных, включая 2 основных метаболита, образующихся путем гидроксилирования бутильной группы цепи, и менее значимый метаболит — N-2-тетразол глюкуронид.

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 10 мл/с (600 мл/мин) и 0,83 мл/с (50 мл/мин) соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 1,23 мл/с (74 мл/мин) и 0,43 мл/с (26 мл/мин). $T_{1/2}$ лозартана и активного метаболита составляет 2 ч и 6–9 ч соответственно. Выводится преимущественно с желчью — 58%, почками — 35%.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ);
- защита функции почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией с целью снижения протеинурии, уменьшения прогрессирования поражения почек, снижения риска развития терминальной стадии (предотвращение необходимости проведения диализа, вероятности увеличения уровня креатинина в сыворотке крови) или наступления смерти.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к лозартану или к другим компонентам препарата, артериальная гипотензия, гиперкалиемия, дегидратация, беременность и период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, галактоземия или синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы.

С осторожностью: печеночная и/или почечная недостаточность, сниженный ОЦК, нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данных по применению лозартана при беременности нет. Почечная перфузия у плода, которая зависит от развития ренин-ангиотензиновой системы, начинает функционировать в III триместре беременности. Риск для плода возрастает при приеме лозартана во II и III

триместрах. При установлении беременности терапия лозартаном должна быть немедленно прекращена.

Нет данных о выделении лозартана в материнское молоко. Поэтому следует решить вопрос о прекращении кормления грудью или отмене терапии лозартаном с учетом ее важности для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* вне зависимости от приема пищи.

Кратность приема — 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия: средняя суточная доза составляет 50 мг. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 3–6 нед терапии. У некоторых пациентов можно достичь более выраженного эффекта путем увеличения дозы препарата до 100 мг/сут в 2 или в 1 прием.

На фоне приема больших доз диуретиков рекомендуется начинать терапию Лориста® с 25 мг/сут в 1 прием.

У пациентов пожилого возраста, а также у больных с нарушениями функции почек, включая пациентов на гемодиализе, не требуется коррекции начальной дозы.

Не требуется корректировать дозу пациентам преклонного возраста или больным с нарушенной функцией почек, включая пациентов, находящихся на гемодиализе.

Пациентам с нарушениями функции печени следует назначать более низкие дозы препарата.

Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза составляет 12,5 мг/сут в 1 прием. Для того чтобы достичь обычной поддерживающей дозы в 50 мг/сут, дозу препарата необходимо увеличивать постепенно, с интервалами в одну неделю (например 12,5; 25 или 50 мг при однократном приеме в сутки). Лориста® обычно назначается в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами.

Доза препарата должна увеличиваться по следующей схеме:

1-я неделя (1–7-й день) — по 1 табл. 12,5 мг/сут.

2-я неделя (8–14-й день) — по 1 табл. 25 мг/сут.

3-я неделя (15–21-й день) — по 1 табл. 50 мг/сут.

4-я неделя (22–28-й день) — по 1 табл. 50 мг/сут.

Снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка: стандартная начальная доза Лориста® составляет 50 мг/сут в 1 прием. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлоротиазид в низких дозах и/или увеличена доза Лориста® до 100 мг/сут.

Защита почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией: стандартная начальная доза Лориста® составляет 50 мг/сут в 1 прием. Доза препарата может быть увеличена до 100 мг/сут с учетом снижения АД.

Применение в педиатрии. Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В большинстве случаев Лориста® хорошо переносится, побочные эффекты носят слабый и преходящий характер и не требуют отмены препарата.

Со стороны системы крови: нечасто — анемия, болезнь Шенлейна-Геноха.

Аллергические реакции: менее 1% — крапивница, кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек (включая отек гортани и языка, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки).

Со стороны ЦНС и органов чувств: с частотой 1% и более — головокружение, астения, головная боль, утомляемость, бессонница; менее 1% — беспокойство, нарушение сна, сонливость, расстройства памяти, периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, мигрень, тремор, атаксия, депрессия, синкопе, звон в ушах, нарушение вкуса, нарушения зрения, конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия (дозозависимая), сердцебиение, тахи- или брадикардия, аритмии, стенокардия, васкулит.

Со стороны мочеполовой системы: с частотой менее 1% — императивные позывы на мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции почек, снижение либидо, импотенция.

Со стороны дыхательной системы: с частотой 1% и более — заложенность носа, кашель*, инфекции верхних отделов дыхательных путей, фарингит, диспноэ, бронхит, отек слизистой оболочки носа.

Со стороны пищеварительного тракта: с частотой 1% и более — тошнота, диарея*, диспептические явления*, боль в животе; менее 1% — анорексия, сухость во рту, зубная боль, рвота, метеоризм, гастрит, запор, гепатит, нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: с частотой менее 1% — сухость кожи, эритема, фотосенсибилизация, повышенное потоотделение, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: с частотой 1% и более — судороги, миалгия*, боль в спине, грудной клетке, ногах; менее 1% — артралгия, артрит, боль в плече, колене, фибромиалгия.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия; нечасто — умеренное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови; очень редко — повышение активности ферментов печени, гипербилирубинемия.

Прочие: подагра.

Значком «*» помечены побочные эффекты, частота развития которых сопоставима с плацебо.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не отмечено каких-либо клинически значимых лекарственных взаимодействий с гидрохлоротиазидом, дигоксином, непрямыми антикоагулянтами, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином. Во время одновременного приема с рифампицином и флуконазолом было отмечено снижение уровня активного метаболита лозартана калия. Клинические последствия этого явления не известны.

Одновременный прием с калийсберегающими диуретиками (например спиронолактон, триамтерен, амилорид) и препаратами калия повышает риск гиперкалиемии.

При совместном приеме с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, возможно снижение эффекта гипотензивных средств.

Если лозартан назначается одновременно с тиазидными диуретиками, снижение АД носит аддитивный характер.

Усиливает (взаимно) эффект других гипотензивных средств (диуретиков, бета-адреноблокаторов, симпатолитиков).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, тахикардия; как результат парасимпатической (вагусной) стимуляции может развиться брадикардия.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов со сниженным ОЦК (например при терапии большими дозами диуретиков) может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. До начала приема лозартана необходимо устранить имеющиеся нарушения, либо начинать терапию с небольших доз.

У пациентов с легким и умеренным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови после перорального приема выше, чем у здоровых. Поэтому пациентам с заболеваниями печени в анамнезе рекомендуется терапия более низкими дозами.

У пациентов с нарушением функции почек, как с сахарным диабетом, так и

без него, часто развиваются электролитные нарушения (гиперкалиемия), на которые следует обращать внимание. Однако лишь в редких случаях прекращают лечение вследствие гиперкалиемии. В период лечения следует регулярно контролировать концентрацию калия в крови, особенно у пациентов пожилого возраста, при нарушениях функции почек.

ЛС, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, могут увеличить содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним или односторонним стенозом артерии единственной почки. Изменения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. В период лечения необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови через равные промежутки времени.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Данные о влиянии лозартана на способность управлять транспортными или другими техническими средствами отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг.* По 7, 10 или 14 табл. в контурной ячейковой упаковке; в картонной пачке 2 упаковки (по 7 шт.); 1 упаковка (по 14 шт.); 3, 6, 9 упаковок (по 10 шт.).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МАГНЕ B_6® (MAGNE B_6®)

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

♣Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

ядро:

активные вещества:

магния лактата дигидрат . . . . . 470 мг

(соответствует 48 мг магния (Mg^{2+}))

пиридоксина гидрохлорид. . . . . 5 мг

вспомогательные вещества: сахароза — 115,6 мг; тяжелый каолин — 40 мг; акации камедь — 20 мг; карбоксиполиметилен 934 — 10 мг; тальк (магния гидросиликат) — 42,7 мг; магния стеарат — 6,7 мг

оболочка: акации камедь — 3,615 мг; сахароза — 214,969 мг; титана диоксид — 1,416 мг; тальк (магния гидросиликат) — следы; воск карнаубский (порошок) — следы

♣Раствор для приема внутрь . . . . . 1 амп.

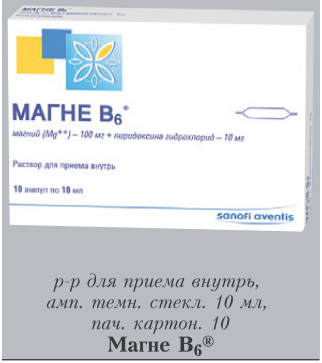
активные вещества:

магния лактата дигидрат . . . . . 186 мг

магния пидолат . . . . . 936 мг

(соответствует 100 мг суммарного содержания магния (Mg^{2+}))

пиридоксина гидрохлорид. . . . . 10 мг



р-р для приема внутрь, амп. темн. стекл. 10 мл, пач. картон. 10

Магне B_6®

вспомогательные вещества: натрия дисульфит — 15 мг; натрия сахаринат — 15 мг; ароматизатор вишнево-карамельный — 0,3 мл; вода очищенная — q.s. до 10 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые оболочкой:* овальные двояковыпуклые, белого цвета, с гладкой блестящей поверхностью.

Раствор для приема внутрь: прозрачная жидкость коричневого цвета с запахом карамели.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Магний* является жизненно важным элементом, который находится во всех тканях организма и необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ. В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц. Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии (при повышенной физической и умственной нагрузке, стрессе, беременности, применении диуретиков).

Пиридоксин (витамин B_6) участвует во многих метаболических процессах, в регуляции метаболизма нервной системы. Витамин B_6 улучшает всасывание магния из ЖКТ и его проникновение в клетки.

Уровни магния в сыворотке:
- от 12 до 17 мг/л (0,5–0,7 ммоль/л) указывают на умеренный дефицит магния;
- ниже 12 мг/л (0,5 ммоль/л) указывают на тяжелый дефицит магния.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывание магния в ЖКТ составляет не более 50% от принимаемой внутрь дозы. 99% магния в организме находится внутри клеток. Примерно 2/3 внутриклеточного магния распределяется в костной ткани, а 1/3 находится в гладкой и поперечно-полосатой мышечной ткани. Выводится магний преимущественно с мочой. С мочой выводится по меньшей мере 1/3 от принимаемой дозы магния.

ПОКАЗАНИЯ. Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин);
- фенилкетонурия;
- детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора);
- непереносимость фруктозы, синдром нарушенной абсорбции глюкозы или галактозы или дефицит сахаразы-изомальтазы.

С осторожностью: умеренная недостаточность функции почек (опасность развития гипермагниемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В период беременности может применяться только по рекомендации врача.

Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*. Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

Таблетки, покрытые оболочкой: взрослым рекомендуется принимать по 6–8 табл./сут; детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) — 4–6 табл./сут.

Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 3–4

амп./сут; для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10–30 мг/кг и равняется 1–4 амп.

Суточную дозу следует разделить на 2–3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды.

Раствор в ампулах разводят в 1/2 стакана воды для приема 2–3 раза в день во время еды.

В среднем продолжительность лечения — 1 мес.

Лечение следует прекратить сразу же после нормализации уровня магния в крови.

Внимание! Самонадламывающиеся ампулы с Магне B_6® не требуют использования пилочки. Чтобы открыть ампулу, необходимо взять ее за кончик, предварительно покрыв куском ткани, и отломить его резким движением.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции к компонентам препарата; расстройства со стороны ЖКТ: боли в животе, запор, тошнота, рвота, метеоризм.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в ЖКТ.

Препараты магния снижают всасывание тетрациклина, рекомендуется делать интервал 3 ч перед применением Магне B_6®.

Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа.

Витамин B_6 угнетает активность леводопы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием.

Симптомы (выраженность зависит от концентрации магния в крови): снижение АД, тошнота, рвота, депрессия, снижение рефлексов, изменения на ЭКГ, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурия.

Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Информация для больных сахарным диабетом:* таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества.

В случае сопутствующего дефицита кальция, дефицит магния должен быть устранен до начала введения дополнительного приема кальция.

При частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и психических нагрузках потребность в магнии возрастает, что может привести к развитию дефицита магния в организме.

Ампулы содержат сульфит, который может вызывать или ухудшать реакции аллергического типа (включая анафилактические) у больных группы риска.

Препарат в лекарственной форме таблетки предназначен только для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в лекарственной форме раствор для приема внутрь.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой*. В блистере из ПВХ/фольги алюминиевой 10 табл. По 5 блистеров помещают в картонную пачку.

Раствор для приема внутрь.В ампулах темного стекла (гидролитический класс — III ЕФ), запаянных с двух сторон, с линией разлома и нанесением двух маркировочных колец на

каждую из сторон, по 10 мл. По 10 амп. в упаковочном вкладыше из картона помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

МАГНЕ B_6® ФОРТЕ (MAGNE B_6® FORTE)

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

табл. п.п.о., бл. 15, пач. картон. 2

Магне B_6® форте

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.

активные вещества:

магния цитрат. . . . . 618,43 мг (соответствует 100 мг магния (Mg^{2+})

пиридоксина гидрохлорид. . . . . 10 мг

вспомогательные вещества: лактоза — 50,57 мг; макрогол 6000 — 120 мг; магния стеарат — 1 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза 6 мПа.с — 14,08 мг; макрогол 6000 — 1,17 мг; титана диоксид (Е171) — 4,75 мг; тальк

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой:* овальные двояковыпуклые, белого цвета. На изломе видны два слоя: оболочка белого цвета и таблеточная масса белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Магний является жизненно важным элементом, который необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ.

В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц. 1/3 количества магния, содержащегося в организме, накапливается в костной ткани. Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии.

Пиридоксин (витамин B_6) участвует во многих метаболических процессах, способствует улучшению всасывания магния из ЖКТ и его проникновению в клетки.

Уровни магния в сыворотке:

- между 12 и 17 мг/л (1–1,4 мЭкв/л или 0,5–0,7 ммоль/л) указывают на умеренный дефицит магния;
- ниже 12 мг/л (1 мЭкв/л или 0,5 ммоль/л) указывают на тяжелый дефицит магния.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Желудочно-кишечная абсорбция магниевых солей происходит частично путем пассивного механизма, в котором растворимость соли играет определяющую роль. Степень этой абсорбции не превосходит 50%. Выведение происходит преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ. Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, по-

вышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах.
Если через месяц лечения отсутствует уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин);
- фенилкетонурия;
- детский возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы);
- одновременный прием леводопы (см. «Взаимодействие»).

С осторожностью: умеренная недостаточность функции почек (опасность развития гипермагниемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.
В период беременности может применяться только по рекомендации врача.
Период грудного вскармливания. Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*. Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды.
Взрослым: 3–4 табл./сут, разделенные на 2–3 приема, во время еды.
Детям в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10–30 мг/кг/сут (0,4–1,2 ммоль/кг/сут), т.е. детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2–4 табл./сут, разделенные на 2–3 приема, во время еды.
Обычно продолжительность лечения составляет 1 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции, в т.ч. кожные; расстройства со стороны ЖКТ: диарея, боли в животе, запор, тошнота, рвота, метеоризм.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*
Леводопа: активность леводопы (если прием этого препарата не сочетается с приемом ингибиторов периферической допа-декарбоксилазы) ингибируется пиридоксином. Следует избегать любого приема пиридоксина, если одновременно с леводопой не назначены ингибиторы периферической допа-декарбоксилазы.
Нерекомендуемые комбинации
Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в ЖКТ.
С фосфатными или кальциевыми солями: эти продукты угнетают кишечную абсорбцию магния.
Комбинации, которые следует принимать во внимание
При назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее 3 ч между приемом внутрь тетрациклина и магния, т.к. магний снижает желудочно-кишечную абсорбцию тетрациклинов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием.
Симптомы передозировки (выраженность зависит от концентрации магния в крови): снижение АД, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, изменения на ЭКГ (урежение и/или нарушения ритма сердца), угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурия.
Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Таблетки предназначены *только* для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет.

При умеренной почечной недостаточности следует принимать препарат с осторожностью из-за риска развития гипермагниемии.

При одновременном дефиците кальция и магния дефицит магния следует восполнять до начала дополнительного приема кальция.

При применении пиридоксина в высоких дозах в течение длительного времени (в течение нескольких месяцев или в некоторых случаях — лет) может развиться сенсорная нейропатия, которая сопровождается такими симптомами, как онемение и вестибулярные нарушения, тремор дистальных отделов конечностей и постепенно развивающаяся сенсорная атаксия (нарушение координации движений). Эти нарушения обычно являются обратимыми и проходят после отмены высоких доз витамина B_6.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Особых рекомендаций нет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.* В блистере из ПВХ-ПЭ-ПВДХ/фольги алюминиевой 15 табл. 2 или 4 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

МАГНЕРОТ® (MAGNEROT®)

Магния оротат. **462**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:

магния оротата дигидрат . . . . . 500 мг

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный — 2,5 мг; кармеллоза натрия — 10 мг; МКЦ — 67,5 мг; крахмал кукурузный — 22,5 мг; повидон К30 — 30 мг; лактозы моногидрат — 50 мг; натрия цикламат — 1,5 мг; тальк — 18,75 мг; магния стеарат — 1,63 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фасками на обеих сторонах и риской на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат магния. Магний является макроэлементом, необходим для обеспечения многих энергетических процессов, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Магний принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу. Особый интерес магний представляет как естественный физиологический антагонист кальция. Магний контролирует нормальное функционирование клеток миокарда, участвует в регуляции сократительной функции

табл. 500 мг,
бл. 10, пач. картон. 5
Магнерот®

миокарда. В стрессовых ситуациях выводится повышенное количество свободного ионизированного магния, в связи с чем дополнительное количество магния способствует повышению резистентности к стрессу.

Дефицит магния приводит к нейромышечным нарушениям (моторная и сенсорная повышенная возбудимость, судороги, парестезия), психическим изменениям (состояние депрессии, спутанности сознания и галлюцинации), сердечно-сосудистым заболеваниям (желудочковая экстрасистолия, тахикардия, повышенная чувствительность к сердечным гликозидам). Дефицит магния в период беременности увеличивает вероятность токсикоза и преждевременных родов. Соли оротовой кислоты участвуют в процессе обмена веществ. Кроме того, соли оротовой кислоты необходимы для фиксации магния на АТФ в клетке и проявления его действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывается приблизительно 35–40% от принятой дозы. Гипомагниемия стимулирует всасывание ионов магния. Присутствие солей оротовой кислоты способствует улучшению всасывания магния. Магний выводится почками, выведение уменьшается при дефиците магния и увеличивается при его избытке.

ПОКАЗАНИЯ. В комплексном лечении и в качестве профилактики применяют при следующих заболеваниях:

- инфаркт миокарда;
- стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- аритмии сердца, вызванные дефицитом магния;
- спастические состояния — боли и спазмы мышц (в т.ч. ангиоспазм);
- атеросклероз;
- артериит;
- нарушение липидного обмена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- нарушения функции почек;
- мочекаменная болезнь;
- предрасположенность к образованию кальциево-магниево-аммониево-фосфатных камней;
- цирроз печени с асцитом;
- непереносимость лактозы;
- дефицит лактазы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 18 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Возможно применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям, поскольку в эти периоды потребность в магнии значительно увеличивается. Если его содержание не сбалансировано, то это может привести к серьезным осложнениям, в т.ч. невынашиванию беременности.

Применение препарата при беременности и в период лактации возможно, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* до еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Назначают по 2 табл. 3 раза в день в течение 7 дней, затем — по 1 табл. 2–3 раза в сутки ежедневно. Продолжительность курса — не менее 4–6 нед. При необходимости Магнерот® можно применять длительное время.

При ночных судорогах икроножных мышц рекомендуется принимать по 2–3 табл. вечером.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЖКТ:* неустойчивый стул и диарея (при приеме высоких доз), которые обычно проходят самостоятельно при снижении дозы препарата.

Аллергические реакции.

Если любые из указанных побочных эффектов усугубились или появились любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме магнийсодержащих препаратов с препаратами железа, натрия фторида и тетрациклинами может снижаться абсорбция последних. Поэтому следует принимать препараты с интервалом 2–3 ч.

Пероральные контрацептивы, диуретики, миорелаксанты, ГКС, инсулин снижают эффект препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При нормальной функции почек прием магния внутрь не вызывает токсических реакций. Отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от концентрации магния в сыворотке крови.

Симптомы: снижение АД, тошнота, рвота, депрессия, замедление рефлексов, угнетение дыхания, кома, остановка сердца, анурический синдром.

Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Магнерот® можно применять длительное время. Следует учитывать, что к дефициту магния в организме могут приводить заболевания ЖКТ, потребление пищевых продуктов со сниженным содержанием магния, занятия спортом (из-за повышенного потоотделения), хронический алкоголизм (из-за уменьшения резорбции магния в почечных канальцах и усиления выведения ионов магния из организма), прием некоторых ЛС (сердечные гликозиды, аминогликозидные антибиотики, пероральные контрацептивы, диуретики, слабительные, ГКС), состояния, требующие повышенного потребления магния (гиподинамия, стресс, беременность и лактация), длительное пребывание на солнце.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 500 мг.* По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2 или 5 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Магния оротат (Magnesii orotas)

Синонимы

Магнерот®: табл. *(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)* 460

МЕКСИДОЛ® (MEXIDOLUM®)

Этилметилгидроксипиридина сукцинат **757**

ФАРМАСОФТ (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения ..... **1 л**

активное вещество:
этилметилгидроксипиридина сукцинат ..... 50 г

вспомогательные вещества: натрия метабисульфит — 1 г; вода для инъекций — до 1 л

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мексидол® оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу. Препарат повышает резистентность организма к воздействию основных повреждающих факторов, к кислородзависимым патологическим состояниям (шок, ги-

поксия и ишемия, нарушение мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими препаратами — нейролептиками).

Мексидол® улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроциты и тромбоциты) при гемолизе. Оказывает гиполипидемическое действие, уменьшает уровень общего холестерина и ЛПНП.

Уменьшает ферментативную токсемию и эндогенную интоксикацию при остром панкреатите.

Механизм действия препарата Мексидол® обусловлен его антигипоксантным, антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), что усиливает их способность связывания с лигандами, помогает сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол® повышает содержание дофамина в головном мозге. Вызывает усиление компенсаторной активности аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, с увеличением содержания АТФ, креатинфосфата и активацией энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Мексидол® нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности. Повышает антиангинальную активность нитропрепаратов.

Мексидол® способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей нейропатии, причинами которой являются хроническая ишемия и гипоксия. Улучшает функциональную активность сетчатки и зрительного нерва, увеличивая остроту зрения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/м введении препарат определяется в плазме крови на протяжении 4 ч после введения. C_{max} при введении в дозах 400–500 мг составляет 3,5–4,0 мкг/мл, T_{max} — 0,45–0,50 ч. Мексидол® быстро переходит из кровеносного русла в органы и ткани и быстро выводится из организма. Время удержания препарата составляет 0,7–1,3 ч. Мексидол® выводится из организма с мочой, в основном — в глюкуроноконъюгиро-

р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл, амп. стекл. 5 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Мексидол®

ванной форме и в незначительных количествах — в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- острые нарушения мозгового кровообращения;
- черепно-мозговая травма, последствия;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- синдром вегетативной дистонии;
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;
- острый инфаркт миокарда (с первых суток), в составе комплексной терапии;
- первичная открытоугольная глаукома различных стадий, в составе комплексной терапии;
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств;
- острая интоксикация антипсихотическими средствами;
- острые гнойно-воспалительные процессы в брюшной полости (острый некротический панкреатит, перитонит), в составе комплексной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- острое нарушение функций почек;
- острое нарушение функций печени.

Строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата Мексидол® у детей, при беременности и кормлении грудью не проводилось.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/в (струйно или капельно) или в/м.

При инфузионном способе введения препарат следует разводить в изотоническом растворе натрия хлорида.

Струйно Мексидол® вводят медленно в течение 5–7 мин, капельно — со скоростью 40–60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг.

При острых нарушениях мозгового кровообращения Мексидол® применяют в первые 10–14 дней — в/в капельно по 200–500 мг 2–4 раза в сутки, затем — в/м по 200–250 мг 2–3 раза в сутки в течение 2 нед.

При ЧМТ и последствиях ЧМТ — в/в капельно по 200–500 мг 2–4 раза в сутки, в течение 10–15 дней.

При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации Мексидол® следует назначать в/в струйно или капельно в дозе 200–500 мг 1–2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем — в/м по 100–250 мг/сут на протяжении последующих 2 нед.

Для курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии препарат вводят в/м в дозе 200–250 мг 2 раза в сутки на протяжении 10–14 дней.

При легких когнитивных нарушениях у больных пожилого возраста и при тревожных расстройствах препарат применяют в/м в суточной дозе 100–300 мг/сут на протяжении 14–30 дней.

При остром инфаркте миокарда в составе комплексной терапии Мексидол® вводят в/в или в/м в течение 14 сут на фоне традиционной терапии инфаркта миокарда, включающей нитраты, β-адреноблокаторы,ингибиторы АПФ, тромболитики, антикоагулянтные и антиагрегантные средства, а также симптоматические средства по показаниям. В первые 5 сут для достижения максимального эффекта, препарат желательно вводить в/в, в последующие 9 сут Мексидол® может вводиться в/м. В/в введение препарата производят путем капельной инфузии, медленно (во избежание побочных эффектов) на изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы (глюкозы) в объеме 100–150 мл в течение 30–90 мин. При необходимости возможно медленное струйное введение препарата, продолжительностью не менее 5 мин.

Введение препарата (в/в или в/м) осуществляют 3 раза в сутки, через каждые 8 ч. Суточная терапевтиче-

ская доза составляет 6–9 мг/кг/сут, разовая доза — 2–3 мг/кг. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая — 250 мг.

При открытоугольной глаукоме различных стадий в составе комплексной терапии Мексидол® вводят в/м по 100–300 мг/сут, 1–3 раза в сутки в течение 14 дней.

При абстинентном алкогольном синдроме Мексидол® вводят в дозе 200–500 мг в/в капельно или в/м 2–3 раза в сутки в течение 5–7 дней.

При острой интоксикации антипсихотическими средствами препарат вводят в/в в дозе 200–500 мг/сут на протяжении 7–14 дней.

При острых гнойно-воспалительных процессах в брюшной полости (острый некротический панкреатит, перитонит) препарат назначают в первые сутки как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Вводимые дозы зависят от формы и тяжести заболевания, распространенности процесса, вариантов клинического течения. Отмена препарата должна производиться постепенно только после устойчивого положительного клинико-лабораторного эффекта.

При остром отечном (интерстициальном) панкреатите Мексидол® назначают по 200–500 мг 3 раза в день в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида) и/или в/м. *Легкая степень тяжести некротического панкреатита* — по 100–200 мг 3 раза в день в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида) и/или в/м. *Средняя степень тяжести* — по 200 мг 3 раза в день в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида). *Тяжелое течение* — в пульс-дозировке 800 мг в первые сутки, при двукратном режиме введения; далее — по 200–500 мг 2 раза в день с постепенным снижением суточной дозы. *Крайне тяжелое течение* — в начальной дозировке 800 мг/сут до стойкого купирования проявлений панкреатогенного шока, по стабилизации состояния — по 300–500 мг 2 раза в день в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида) с постепенным снижением суточной дозировки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможно появление тошноты и сухости слизистой рта, сонливости, аллергических реакций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противосудорожных средств (карбамазепин), противопаркинсонических средств (леводопа). Уменьшает токсическое действие этилового спирта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке возможно развитие сонливости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В отдельных случаях, особенно у предрасположенных пациентов с бронхиальной астмой при повышенной чувствительности к сульфитам, возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл*. В ампулах бесцветного или светозащитного стекла с точкой разлома синего цвета или с точкой разлома белого цвета и тремя маркировочными кольцами (верхнее — желтое, среднее — белое, нижнее — красное) по 2 или 5 мл; в контурной ячейковой упаковке 5 шт.; в пачке картонной 1 или 2 упаковки; для стационаров — в пачке из картона коробочного 4, 10 или 20 упаковок.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МЕКСИДОЛ® (MEXIDOLUM®)

Этилметилгидроксипиридина сукцинат **757**

ФАРМАСОФТ (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой ..... **1 табл.**

табл. п.о. 125 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 5
Мексидол®

активное вещество:
этилметилгидроксипиридина сукцинат .... 125 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; натрия карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия); магния стеарат
оболочка: Opadry II белый (макрогол (полиэтиленгликоль); спирт поливиниловый; тальк; титана диоксид)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки круглые, двояковыпуклой формы, покрытые оболочкой от белого до белого с кремоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мексидол® является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресспротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами (нейролептиками).

Механизм действия препарата Мексидол® обусловлен его антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Мексидол® модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улушению синаптической передачи. Мексидол® повышает содержание в головном мозге дофамина. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Препарат улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и ЛПНП.

Антистрессорное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов сон-бодрствование, нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических и морфологиче-

ских изменений в различных структурах головного мозга.

Мексидол® обладает выраженным антитоксическим действием при абстинентном синдроме. Он устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, восстанавливает нарушения поведения, вегетативные функции, а также способен снимать когнитивные нарушения, вызванные длительным приемом этанола и его отменой. Под влиянием препарата Мексидол® усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты.

Мексидол® улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда. В условиях коронарной недостаточности увеличивает коллатеральное кровоснабжение ишемизированного миокарда, способствует сохранению целостности кардиомиоцитов и поддержанию их функциональной активности. Эффективно восстанавливает сократимость миокарда при обратимой сердечной дисфункции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Быстро всасывается при приеме внутрь. При приеме внутрь в дозах 400–500 мг C_{max} составляет 3,5–4 мкг/мл. Быстро распределяется в органах и тканях. Среднее время удержания препарата в организме при приеме внутрь — 4,9–5,2 ч.

Метаболизируется в печени путем глюкуронконъюгирования. Идентифицировано 5 метаболитов: 3-оксипиридина фосфат — образуется в печени и при участии ЩФ распадается на фосфорную кислоту и 3-оксипиридин; 2-й метаболит — фармакологически активный, образуется в больших количествах и обнаруживается в моче на 1–2-е сутки после введения; 3-й — выводится в больших количествах с мочой; 4-й и 5-й — глюкуронконъюгаты.

$T_{1/2}$ при приеме внутрь — 2–2,6 ч. Быстро выводится с мочой, в основном в виде метаболитов и в незначительном количестве — в неизмененном виде. Наиболее интенсивно выводится в течение первых 4 ч после приема препарата. Показатели выведения с мочой неизмененного препарата и метаболитов имеют индивидуальную вариабельность.

ПОКАЗАНИЯ

- последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в т.ч. после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов;
- легкая черепно-мозговая травма, последствия последствия черепно-мозговых травм;
- энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные);
- синдром вегетативной дистонии;
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;
- ишемическая болезнь сердца (в составе комплексной терапии);
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства;
- состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами;
- астенические состояния;
- профилактика развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок;
- воздействие экстремальных (стрессорных) факторов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- острая почечная недостаточность;
- острая печеночная недостаточность.

В связи с недостаточной изученностью действия препарата — детский возраст, беременность, грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Принимать по 125–250 мг 3 раза в сутки.

Начинают лечение с дозы 125–250 мг (1–2 табл.) 1–2 раза в сутки с постепенным повышением до получения терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза — 800 мг (6 табл.).

Длительность лечения — 2–6 нед; для купирования алкогольной абстиненции — 5–7 дней. Лечение прекращают постепенно, уменьшая дозу в течение 2–3 дней.

Продолжительность курса терапии у больных ИБС не менее 1,5–2 мес. Повторные курсы (по рекомендации врача), желательно проводить в весенне-осенние периоды.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможно появление индивидуальных побочных реакций диспептического или диспепсического характера, аллергических реакций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Мексидол® сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний.

Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противосудорожных, противопаркинсонических средств. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно развитие сонливости.

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

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, 125 мг.* В контурных ячейковых упаковках из пленки ПВХ и фольги алюминиевой по 10 шт. или в банках из пищевой пластмассы по 90 шт.; в пачке картонной 1, 2, 3, 4 или 5 упаковок или 1 банка; для стационаров — в банках из пищевой пластмассы по 450 или 900 шт.; в коробке из гофрированного картона 1 банка.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МЕКСИКОР® (MEXICOR)

Этилметилгидроксипиридина сукцинат **757**

ЭкоФармИнвест (Россия)

капс. 0,1 г, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 2
Мексикор®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы твердые желатиновые . . . . 1 капс.

этилметилгидроксипиридина сукцинат (в пересчете на 100% вещество) . . . 100 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный; повидон (ПВП низкомолекулярный медицинский 12600±2700); лактоза

ЭкоФармИнвест

Заряд энергии для каждой клеточки

- Эффективное лечение и профилактика:
  - Острого коронарного синдрома;
  - Хронической формы ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности;
  - Нарушений кровоснабжения головного мозга (ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, легкие и умеренные когнитивные расстройства);
- Ускорение и оптимизация течения реабилитационного периода при цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии;
- Повышение эффективности гипотензивной терапии;
- Уменьшение токсических эффектов этанола (комплексная терапия абстинентного алкогольного синдрома);
- Повышение адаптации и эмоционального статуса больных;
- Улучшение качества жизни.

www.ephi.ru тел. +7 (495) 777-41-17

Эффективный отечественный цитопротектор

Современное лечение сердечно-сосудистой патологии не ограничивается только традиционными препаратами. Сейчас говорить о серьезном лечении сердечно-сосудистых заболеваний без применения цитопротекторов уже не приходится. И в ряду лекарственных средств этой группы препарат Мексикор® с его многогранным механизмом действия по праву занимает одно из первых мест.

В отличие от других цитопротекторов, Мексикор® обладает умеренными антиоксидантными свойствами. Это позволяет использовать препарат для улучшения энергетического метаболизма клеток эндотелия, коррекции последствий гипоксии. Отличительной чертой Мексикора® служит его способность тормозить процессы свободнорадикального окисления, активирующиеся при реперфузии ишемизированных тканей (такие процессы происходят в периинфарктной зоне, при рецидивирующей ишемии миокарда, остром коронарном синдроме и остром ишемическом инсульте). Высокая концентрация пероксидов приводит к деструкции клеточных структур и энзимов, нарушает функцию клетки и запускает механизмы аутолиза. Поэтому использование Мексикора® в таких ситуациях защищает ишемизированные ткани от последствий окислительного стресса и способствует сохранению их функциональной активности.

Доказана антиаритмическая активность Мексикора®, обусловленная способностью препарата улучшать энергетический баланс кардиомиоцитов и нивелировать негативное аритмогенное воздействие свободных радикалов на сердечную мышцу.

Мексикор® повышает устойчивость нервных клеток к гипоксии, оптимизирует энергетический обмен нейронов. Это позволяет уменьшить потребность клеток головного мозга в кислороде и восстановить их активность в условиях ишемии, что значительно улучшает исходы лечения.

Мексикор® обладает антикоагулянтной и антиагрегантной активностью (снижает свертываемость крови), препятствует тромбообразованию и улучшает прогноз ишемических состояний и течение реабилитации.

И, наконец, необходимо отметить еще одно немаловажное достижение при терапии Мексикором® — это улучшение качества жизни и ускорение реабилитации пациентов после сосудистых катастроф. Известно, что у данной категории пациентов нередко сохраняются расстройства памяти, речи, ориентации и ходьбы. На фоне лечения Мексикором® у больных с цереброваскулярной патологией наблюдается увеличение устойчивости, улучшение ориентации, беглости речи.

Мексикор® также обладает ноотропными свойствами, предупреждая и уменьшая нарушения памяти и мыслительной деятельности, повышает концентрацию внимания и работоспособность. Отмечено анксиолитическое действие препарата: он уменьшает тревожность пациентов.

Таким образом, наличие у Мексикора® оригинального механизма действия и многогранного спектра фармакологической активности открывает широкие перспективы его использования у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в комбинации с традиционными препаратами, применяемыми в кардиологии и неврологии.

Мексикор® — первый отечественный препарат для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, входящий в утвержденные Минздравсоцразвития РФ Стандарты медицинской помощи больным со стенокардией, острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом, а также в Перечень ЖНВЛП и Реестр лекарственных средств, отпускаемых отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи.

Препарат выпускается в двух формах (Мексикор®, капс. 100 мг №20 и Мексикор® для в/в и в/м введения 50 мг/мл, амп. 2 мл № 10), что позволяет соблюдать преемственность терапии, переходя с инъекционных форм (в острый период болезни) на капсулированную форму (в подострый период или период стабилизации).

(сахар молочный); магния стеарат; МКЦ

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Твердые желатиновые капсулы №2 желтого цвета. Содержимое капсул представляет собой гранулят, содержащий гранулы и порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мексикор® уменьшает проявления окислительного стресса, тормозя свободнорадикальное перекисное окисление липидов и повышая активность антиоксидантной системы ферментов. Улучшает клеточный энергообмен, активируя энергосинтезирующие функции митохондрий, усиливая компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижая степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса. Энергосинтезирующий эффект препарата связан с увеличением доставки и потребления клетками сукцината, реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, а также с активацией митохондриальной дыхательной цепи. При диссоциации препарата Мексикор® в клетке на сукцинат и производное 3-оксипиридина (основание), основание проявляет антиоксидантное воздействие, стабилизирующее клеточные мембраны и восстанавливающее функциональную активность клеток.

В основе действия препарата лежит его антиоксидантная активность, способность тормозить свободнорадикальные процессы (выраженная интенсификация которых наблюдается при ишемии и некрозе миокарда, особенно в период реперфузии) и снижает повреждающее действие свободных радикалов на кардиомиоциты.

Уменьшает вязкость клеточной мембраны, увеличивает ее текучесть и оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты (кальцийнезависимую фосфодиэстеразу, аденилатциклазу, ацетилхолинэстеразу), ионные каналы и рецепторные комплексы, что способствует сохранению структурно-функциональной целостности биомембран, улучшает транспорт нейромедиаторов и синаптическую передачу. Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда, сократительную функцию сердца, а также уменьшает проявления систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. В условиях коронарной недостаточности увеличивает коллатеральное кровоснабжение ишемизированного миокарда и активизирует энергосинтезирующие процессы в зоне ишемии, что способствует сохранению целостности кардиомиоцитов и поддержанию их функциональной активности. Эффективно восстанавливает сократимость миокарда при обратимой сердечной дисфункции, что представляет существенный резерв повышения сократительной способности сердца у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью.

У больных стабильной стенокардией напряжения повышает толерантность к физической нагрузке и антиангинальную активность нитропрепаратов, улучшает реологические свойства крови. Добавление препарата Мексикор® к стандартной терапии ИБС улучшает клиническое состояние пациентов, увеличивая толерантность к физическим нагрузкам и улучшая качество жизни.

Мексикор® стабилизирует мембранные структуры сосудистой стенки, ингибирует агрегацию тромбоцитов, нормализует нарушения микроциркуляции на ранних стадиях атерогенеза, обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Мексикор® оказывает нейропротективное действие на функциональную активность и метаболизм ишемизированного головного мозга, повышает устойчивость кровообращения головного мозга в условиях гипоперфузии, предупреждает снижение кровотока головного мозга в реперфузионном периоде после ишемии. Препарат способствует адаптации к повреждающему действию ишемии, тормозя истощение углеводных запасов, блокируя постишемическое падение утилизации глюкозы и кислорода головным мозгом и препятствуя прогрессивному накоплению лактата. При этом улучшаются показатели ауторегуляторных реакций церебральных сосудов.

Мексикор® обладает ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает нарушения обучения и памяти, возникающие при острых и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга, при легких и умеренных когнитивных нарушениях различного генеза, оказывает антиоксидантный эффект, повышает концентрацию внимания и работоспособность.

Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию больных с острым нарушением мозгового кровообращения снижает выраженность клинических проявлений инсульта и улучшает течение реабилитационного периода.

Мексикор® обладает селективным, не сопровождающимся седацией и миорелаксацией, анксиолитическим действием, устраняет тревогу, страх, напряжение, беспокойство, повышает адаптацию и эмоциональный статус.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Быстро распределяется в органах и тканях. T_{max} в плазме крови составляет 0,46–0,5 ч. Среднее время распределения препарата в организме составляет 4,9–5,2 ч. Метаболизируется в печени путем глюкуронирования.

$T_{1/2}$ — 4,7–5 ч. В среднем, за 12 ч почками выводится (от введенной дозы): 0,3% — в неизмененном виде и 50% — в виде глюкуроноконъюгата. Наиболее интенсивное выведение — в течение первых 4 ч после приема препарата. Показатели выведения почками неизмененного препарата и метаболитов имеют значительную индивидуальную вариабельность.

ПОКАЗАНИЯ

- ишемическая болезнь сердца (в составе комплексной терапии);
- ишемический инсульт (в составе комплексной терапии);
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- легкие и умеренные когнитивные расстройства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- острые нарушения функции печени и почек;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Начинают лечение с дозы 100 мг (1 капс.) 3 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу в зависимости от клинического течения заболевания и переносимости проводимой терапии. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая — 200 мг. Суточную дозу препарата желательно распределять на несколько приемов в течение дня. Курсовую терапию препаратом заканчивают постепенно, уменьшая ежедневно дозу препарата на 100 мг (1 капс.).

Продолжительность курса терапии у больных ИБС и нарушениями кровообращения головного мозга — не менее 1,5–2 мес. Повторные курсы (по рекомендации врача), желательно проводить в весенне-осенние периоды.

При комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии, легких и

умеренных когнитивных расстройств, препарат назначается без ограничения курса лечения по продолжительности в дозе 100 мг 3–4 раза в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Обычно препарат переносится хорошо. В редких случаях возможно появление аллергических реакций, диспептических расстройств, сухости во рту, диареи, которые быстро исчезают самостоятельно или при отмене препарата.

На фоне длительного введения препарата возможно возникновение метеоризма, нарушения сна (сонливость или нарушение засыпания).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает действие противосудорожных средств (карбамазепин), противопаркинсонических средств (леводопа) и бензодиазепиновых анксиолитиков.

Повышает антиангинальную активность нитропрепаратов.

Повышает гипотензивную активность ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов.

Уменьшает токсические эффекты этанола.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В связи с низкой токсичностью препарата передозировка маловероятна.

Симптомы: возможно нарушение сна (сонливость, бессонница).

Лечение: симптоматическое.

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

ФОРМА ВЫПУСКА. В контурной ячейковой упаковке 10 шт.; в пачке картонной 2 или 5 упаковок.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МЕКСИКОР® (MEXICOR)

Этилметилгидроксипиридина сукцинат. 757

ЭкоФармИнвест (Россия)

р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл, амп. темн. стекл. 2 мл [с нож. амп.], уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2

Мексикор®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . **1 мл**

этилметилгидроксипиридина сукцинат . . . . . 50 мг

вспомогательные вещества: янтарная кислота; динатрия эдетат; вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мексикор® улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда при инфаркте миокарда, улучшает сократительную функцию сердца, а также уменьшает проявления систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. В основе действия препарата лежит его антиоксидантная активность, способность тормозить сво-

М

боднорадикальные процессы (выраженная интенсификация которых наблюдается при ишемии и некрозе миокарда, особенно в период реперфузии) и снижать повреждающее действие свободных радикалов на кардиомиоциты. В условиях критического снижения коронарного кровотока Мексикор® способствует сохранению структурно-функциональной организации мембран кардиомиоцитов, стимулирует активность мембранных ферментов – фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы. Препарат поддерживает развивающуюся при острой ишемии активацию аэробного гликолиза и способствует в условиях гипоксии восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, увеличивает синтез АТФ и креатинфосфата. Указанные механизмы обеспечивают целостность морфологических структур и физиологических функций ишемизированного миокарда.

Мексикор® улучшает клиническое течение инфаркта миокарда, повышает эффективность проводимой терапии, ускоряет восстановление функциональной активности миокарда левого желудочка, снижает частоту аритмических осложнений и нарушений внутрисердечной проводимости. Препарат нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитропрепаратов, улучшает реологические свойства крови, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Мексикор® оказывает нейропротективное действие, повышает устойчивость кровообращения головного мозга в условиях гипоперфузии, предупреждает снижение кровотока головного мозга в реперфузионном периоде после ишемии. Препарат способствует адаптации к повреждающему действию ишемии, тормозя истощение углеводных запасов, блокируя постишемическое падение утилизации глюкозы и кислорода головным мозгом и препятствуя прогрессивному накоплению лактата.

Мексикор® улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию. Препарат поддерживает функциональную активность головного мозга, как во время ишемии, так и в постишемическом периоде. Мексикор® обладает селективным, не сопровождающимся седацией и миорелаксацией, анксиолитическим действием, устраняет тревогу, страх, напряжение, беспокойство.

Мексикор® обладает ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает нарушения обучения и памяти, возникающие при сосудистых заболеваниях головного мозга (ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия), при легких и умеренных когнитивных нарушениях, оказывает антигипоксический эффект, повышает концентрацию внимания и работоспособность.

Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию больных с острым нарушением кровообращения головного мозга снижает выраженность клинических проявлений инсульта и улучшает течение реабилитационного периода.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/в введении препарат быстро (в течение 0,5–1,5 ч) переходит из кровеносного русла в органы и ткани, в связи с чем его концентрация в неизмененном виде быстро уменьшается. При в/м введении в терапевтических дозах C_{max} препарата в плазме крови достигается через 30–40 мин и составляет 2,5–3 мкг/мл, при этом его метаболи-

ты определяются в плазме крови на протяжении 7–9 ч.

Выведение препарата из организма происходит с мочой в глюкуроно-конъюгированной форме, а также в незначительных количествах в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- острый инфаркт миокарда — в составе комплексной терапии (с первых суток заболевания);
- ишемический инсульт (в составе комплексной терапии);
- дисциркуляторная энцефалопатия (в т.ч. атеросклеротического генеза);
- легкие и умеренные когнитивные расстройства различного генеза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- острые нарушения функции печени и почек;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/м или в/в (струйно или капельно).

При лечении острого инфаркта миокарда вводят в/в или в/м в течение 14 сут, на фоне традиционной терапии инфаркта миокарда, включающей нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, тромболитики, антикоагулянтные и антиагрегантные средства, а также симптоматические средства по показаниям.

В первые 5 сут, для достижения максимального эффекта, препарат желательно вводить в/в, в последующие 9 сут — в/м.

В/в введение препарата производят путем капельной инфузии, медленно (во избежание побочных эффектов), на физиологическом растворе или 5% растворе декстрозы (глюкозы) в объеме 100–150 мл в течение 30–90 мин. При необходимости возможно медленное струйное введение препарата, продолжительностью не менее 5 мин.

Введение препарата (в/в или в/м) осуществляют 3 раза в сутки, через каждые 8 ч. Суточная терапевтическая доза составляет 6–9 мг/кг/сут, разовая — 2–3 мг/кг. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая — 250 мг.

При острых нарушениях мозгового кровообращения (ишемическом инсульте) Мексикор® применяют в комплексной терапии в первые 2–4 дня в/в, капельно по 200–300 мг 2–3 раза в сутки, затем — в/м по 100 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 10–14 суток. В дальнейшем препарат назначается в капсулах по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней и по 100 мг 3 раза в день в течение последующих 7 дней. Частота и продолжительность повторных курсов терапии определяется врачом.

При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации Мексикор® следует назначать в/в струйно или капельно в дозе 100 мг 2–3 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем препарат вводят в/м по 100 мг в сутки на протяжении последующих 2 нед. В дальнейшем препарат назначается в капсулах по 100 мг 2–4 раза в день (по рекомендации врача), частоту и длительность курсов терапии определяет врач.

Для курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии препарат вводят в/м в дозе 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 10–14 дней.

Для лечения легких и умеренных когнитивных расстройств Мексикор® назначают в/м в дозе 100–300 мг в сутки в течение 14 дней. При необходимости в дальнейшем препарат назначают в капсулах по 100 мг 2–4 раза в день (по рекомендации врача), частоту и длительность курсов терапии определяет врач.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При в/в введении, особенно струйном, возможно появление сухости во рту и «металлического» привкуса, ощущение «разливающегося тепла» во всем теле, першение в горле и ощущение диском-

форта в грудной клетке, чувство нехватки воздуха. Как правило, указанные явления связаны с чрезмерно быстрой скоростью введения препарата и носят транзиторный характер.

На фоне длительного введения препарата возможно возникновение следующих побочных эффектов:

Со стороны ЖКТ: тошнота, метеоризм.

Со стороны ЦНС: нарушения сна (сонливость или нарушение засыпания).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает действие противосудорожных средств (карбамазепин), противопаркинсонических средств (леводопа) и бензодиазепиновых анксиолитиков.

Повышает антиангинальную активность нитропрепаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В связи с низкой токсичностью препарата передозировка маловероятна.

Симптомы: нарушение сна (бессонница), в редких случаях — незначительное и кратковременное (до 1,5–2 ч) повышение АД.

Лечение: развитие симптомов передозировки, как правило, не требует применения купирующих средств, указанные симптомы нарушения сна исчезают самостоятельно в течение суток. В особо тяжелых случаях рекомендуется применение одного из снотворных и анксиолитических средств для приема внутрь (нитразепам 10 мг, оксазепам 10 мг или диазепам 5 мг). При чрезмерном повышении АД — назначение гипотензивных средств (под контролем АД).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При остром инфаркте миокарда, острых (ишемический инсульт) и хронических (дисциркуляторная энцефалопатия) нарушениях мозгового кровообращения после завершения парентерального введения препарата, для поддержания достигнутого терапевтического эффекта, рекомендуется продолжить применение препарата Мексикор® в капсулах по 100 мг 3 раза в сутки. Длительность терапии определяется врачом.

ФОРМА ВЫПУСКА. В ампулах темного стекла по 2 мл, в контурной ячейковой упаковке 5 ампул (в комплекте с ножом ампульным); в пачке картонной 1 или 2 упаковки.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Мельдоний (Meldonium)*

Синонимы

Вазомаг: капс., р-р д/ин. *(Олайнфарм)* 195

Кардионат: капс., р-р д/ин. *(STADA CIS)* 302

Метопролол (Metoprololum)*

Синонимы

Беталок® ЗОК: табл. п.п.о. пролонг. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 140

Эгилок®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 714

Эгилок® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 721

НАНИПРУС (NANIPRUS)

Натрия нитропруссид **480**

Sopharma AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий . . . . . 1 амп.

активное вещество:
нитропруссид натрия дигидрат . . . . . 30 мг

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат — 61,7 мг (в пересчете на натрия цитрат безводный — 54,15 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Лиофилизат:* неоформленная таблетка с грубой сетчатой структурой или крупнозернистый порошок

от светло-оранжевого с коричневатым оттенком до оранжевого цвета.
Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.
Раствор лиофилизата: прозрачная жидкость светло-коричневого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Периферический вазодилататор. Оказывает артериодилатирующее, венодилатирующее и антигипертензивное действие. Снижает тонус артерий и вен за счет прямого миотропного действия. Расширяя периферические артериальные сосуды, нитропруссид натрия уменьшает постнагрузку, снижает давление наполнения левого желудочка, снижает АД.
Расширяя периферческие вены, уменьшает преднагрузку на сердце, что приводит к улучшению системной и внутрисердечной гемодинамики, снижению давления в малом круге кровообращения. В некоторых случаях вызывает рефлекторную тахикардию.
Антигипертензивный эффект развивается на первой минуте после в/в введения.
Действие препарата непродолжительно из-за быстрого метаболизма в крови. Механизм действия связывается как с активированием гуанилатциклазы и повышением внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, так и с подавлением тока ионов кальция (прямое торможение входа ионов кальция через медленные каналы) и нарушением фосфорилирования миозина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/в введении нитропруссид натрия быстро распределяется и достигает V_d, соответствующего межклеточному пространству.
Метаболизируется полностью в течение нескольких минут ферментами эритроцитов с образованием ионов железа, цианидов и метгемоглобина. Метгемоглобин и цианиды высвобождаются медленно в плазму крови из эритроцитов и, достигая печени, трансформируются в тиоцианат при участии тиосульфата и фермента роданазы.

лиоф. д/р-ра д/инф. 30 мг, амп. темн. стекл. 10 мл [с р-лем, амп., нож. амп.], пак. ПЭ светонепрон. 1 пач. картон. 1
Нанипрус

Тиоцианат выводится почками (до 80%). $T_{1/2}$ из плазмы крови — около 3 дней у пациентов с нормальной почечной функцией (при недостаточности функции почек может увеличиться в 2–3 раза). Почечный клиренс тиоцианата составляет около 2,2 мл/мин.
Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, в небольшом количестве выводится с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ
- гипертонический криз;
- острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких;
- управляемая артериальная гипотензия во время хирургических вмешательств с целью снижения потери крови во время операции;
- острая сердечная недостаточность (при необходимости быстрого уменьшения постнагрузки левого желудочка), для снижения давления наполнения левого желудочка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к активному и вспомогательному веществам;

- симптоматическая (компенсаторная) артериальная гипертензия (при артериовенозном шунтировании или коарктации аорты);
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- повышенное внутричерепное давление;
- артериальная гипотензия;
- хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная с пониженной периферической сосудистой резистентностью;
- аортальный стеноз;
- гиповолемия;
- гипотиреоз (тиоцианат подавляет поглощение и связывание йода);
- гиповитаминоз витамина B_{12};
- дефицит сульфонилтрансферазы (роданазы) у пациентов с глазной атрофией Лебера;
- атрофия зрительного нерва;
- глаукома;
- выраженная печеночная и почечная недостаточность;
- беременность;
- период лактации.

В экстренных случаях (по жизненным показаниям) эти противопоказания являются относительными.

С осторожностью гипотермия, гипонатриемия, ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в (в виде инфузий).*

Лечение Нанипрусом проводится в стационарных условиях с возможностью мониторирования АД, проведения реанимационных мероприятий и при наличии средств для борьбы с интоксикацией цианидами.

В/в болюсное введение препарата противопоказано.

Нанипрус в виде лиофилизированного порошка следует использовать только для приготовления разведенного инфузионного раствора.

Приготовление раствора

Инфузионный раствор готовят непосредственно перед применением (не допускается применение раствора позже чем через 4 ч после приготовления.)

Содержимое 1 амп. разводят в растворителе (приложен в комплекте). Приготовленный раствор дополнительно разводят в 500 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) или 0,9% раствора натрия хлорида, предохраняя раствор от воздействия света. Инфузию проводят посредством инфузионного насоса при непрерывном контроле АД.

Инфузионный раствор нельзя смешивать с другими ЛС.

Доза устанавливается индивидуально при постоянном контроле АД.

Взрослые. Для пациентов, не получавших антигипертензивные средства, доза обычно составляет 3 мкг/кг/мин. Начальная доза — 0,3–1,5 мкг/кг/мин. Дозу увеличивают постепенно (на 0,5 мкг/кг/мин каждые 5 мин) до достижения антигипертензивного эффекта. Дозу адаптируют так, чтобы снижение АД в течение первого часа проведения инфузии не превышало 25% от исходного уровня, из-за риска возникновения ишемии миокарда, головного мозга и почек. Максимальная доза для взрослых составляет 8–10 мкг/кг/мин.

Если введение в течение 10 мин со скоростью 10 мкг/кг/мин не вызывает адекватного понижения АД, рекомендуется немедленно прекратить инфузию.

Не превышать дозу, составляющую 500 мкг/мин.

Для контроля артериальной гипотензии во время хирургической операции или на фоне приема антигипертензивных средств за 3 ч до инфузии, достаточно ввести суммарную дозу 1 мг/кг.

Во избежание компенсаторной реакции (резкое повышение катехоламинов и ренина, тахикардия), особенно у молодых пациентов, дозу надо повышать постепенно до достижения желаемого терапевтического эффекта. Скорость введения также снижают

постепенно, в пределах 10–30 мин, во избежание резкого повышения АД.

Дети. Опыт применения препарата у детей ограничен. Обычная дозировка — та же, как и у взрослых пациентов.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Лечение начинают с низких доз, т.к. пожилые пациенты более чувствительны к препарату (более быстрое развитие антигипертензивного эффекта).

Продолжительность лечения. При достижении антигипертензивного эффекта введение должно продолжаться только несколько часов, чтобы избежать риска интоксикации цианидами. Лечение Нанипрусом не должно продолжаться более 72 ч. После окончания необходимо начать альтернативное лечение пероральными антигипертензивными средствами.

Сердечная недостаточность. Начальная доза должна быть 10–15 мкг/мин, с постепенным увеличением каждые 10–15 мин на 10–15 мкг/мин. При необходимости доза может быть увеличена в пределах 10–200 мкг/мин.

Если во время введения препарата будут наблюдаться симптомы артериальной гипотензии, гипоперфузии или некоторые другие побочные реакции, скорость инфузии необходимо уменьшить или прекратить введение.

Инфузионное введение можно продолжать до момента безопасного перехода на терапию пероральными препаратами. Обычно инфузионное введение не должно превышать 3 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции обусловлены способностью препарата быстро и значительно снижать АД или токсичностью его основных метаболитов — цианида и тиоцианата.

Возможны: тошнота, рвота, повышенное потоотделение, головная боль, беспокойство, головокружение, мышечные спазмы, гиперрефлексия, быстрое снижение АД, тахикардия, брадикардия, дискомфорт за грудиной, боль в области живота, при применении в чрезмерно высоких дозах — развитие интоксикации цианидами (рвота, потеря сознания, тканевая гипоксия), при быстром прекращении инфузии — синдром рикошета. Эти симптомы исчезают при замедлении скорости инфузии или при временном прекращении инфузии.

Редко: снижение содержания тромбоцитов.

Очень редко: кожные высыпания, зуд, эритема (требуют прекращения инфузии); гипотиреоз.

Реакции в месте введения: покраснение, отек, острый флебит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Ганглиоблокаторы, общие анестетики, бета-адреноблокаторы, диуретики, БКК (дилтиазем), блокаторы АПФ (каптоприл) могут усилить антигипертензивный эффект нитропруссида натрия.

В связи с тем, что нитропруссид натрия является донатором оксида азота, нельзя применять одновременно с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил).

При совместном применении с эстрогенами или симпатомиметиками снижается антигипертензивный эффект Нанипруса.

Не допускается смешивание инфузионного раствора Нанипруса с другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* первые признаки передозировки связаны с выраженным снижением АД. Иногда развитие лактатного ацидоза может быть ранним симптомом передозировки. При тяжелой передозировке в плазме крови повышается уровень цианидов.

Лечение: при появлении симптомов передозировки немедленно прекращается проведение инфузии Нанипрусом. В качестве антидота возможно применение 1% раствора нитрита натрия в сочетании с 20–50 мл раствора

тиосульфата натрия (12,5 г в 50 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы). Дыхательная реанимация, оксигенотерапия и симптоматические средства — аналептики, сердечно-сосудистые средства, водно-солевые растворы, средства, корригирующие кислотно-щелочное состояние, оксикобаламин 2,5 г (2,5 г в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) в течение 7,5 мин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Развитие гипертонического криза с сопутствующими сосудисто-мозговыми явлениями не является показанием для применения Нанипруса. Решение о проведении терапии принимается при наличии висцеральных осложнений с непосредственной угрозой жизни.

У больных с гипонатриемией и нарушением функции почек продолжительное лечение Нанипрусом может привести к более высоким плазменным концентрациям основного метаболита — тиоцианата. В связи с тем, что последний подавляет усвоение йода щитовидной железой, могут появиться симптомы гипотиреоза.

Для предотвращения выраженной компенсаторной реакции, связанной с резким повышением уровня катехоламинов и ренина, у молодых пациентов снижение дозы проводят постепенно.

Всю инфузионную систему необходимо изолировать от прямого солнечного света с помощью черного полиэтиленового пакета.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Препарат применяется только в стационарных условиях.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг (в комплекте с растворителем (вода для инъекций)*. В ампулах темного стекла, вместимостью 10 мл, по 30 мг; в ампулах бесцветного стекла по 5 мл растворителя; в пачке картонной 1 амп. с лиофилизатом, 1 амп. с растворителем и ПЭ пакет черного цвета для защиты препарата от света.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Для стационаров.

Натрия дезоксирибонуклеат (Natrii deoxyribonucleas)

Синонимы

Деринат: р-р д/мест. и наруж. прим. *(Техномедсервис)* . . . . . .

Натрия нитропруссид (Natrii nitroprussidum)

Синонимы

Нанипрус: лиоф. д/р-ра д/инф. *(Sopharma AD)*. 476

Небиволол (Nebivololum)*

Синонимы

Бинелол®: табл. *(BELUPO d.d.)* 154

НИПЕРТЕН (NIPERTEN®)

Бисопролол* **170**

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.

активное вещество:

бисопролола фумарат (2:1). . . . . 2,5 мг
5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: МКЦ; карбоксиметилкрахмал натрия; повидон; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат

оболочка пленочная: гипромеллоза; макрогол; титана диоксид; тальк

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 2,5 мг:* овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 5 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 10 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Селективный бета$_1$-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина плазмы крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, урежает ЧСС (в покое и при нагрузке). Оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах бета$_1$-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция (Ca^{2+}), оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие, снижает AV проводимость и возбудимость.

При превышении терапевтической дозы оказывает бета$_2$-адреноблокирующее действие. ОПСС в начале применения препарата, в первые 24 ч, увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции бета$_2$-адренорецепторов), через 1–3 сут возвращается к исходному, а при длительном применении — снижается.

Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, восстановлением чувствительности в ответ на снижение АД и влиянием на ЦНС. При артериальной гипертензии эффект наступает через 2–5 дней, стабильное действие отмечается через 1–2 мес.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате уменьшения ЧСС и снижения сократимости миокарда, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышаться потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардия, повышенная активность симпатической нервной системы, увеличенное содержание цАМФ, артериальная гипертензия), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма и замедлением AV проведения (преимущественно в антеградном и в меньшей степени — в ретроградном направлении через AV узел) и по дополнительным путям.

При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие бета$_2$-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускула-

табл. п.п.о. 5 мг, бл. 10, пач. картон. 10
Нипертен

тура периферических артерий, бронхов и матки), и на углеводный обмен; не вызывает задержки ионов натрия (Na^+) в организме; выраженность атерогенного действия не отличается от действия пропранолола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция — 80–90%, прием пищи не влияет на абсорбцию. C_{max} в плазме крови наблюдается через 1–3 ч, связь с белками плазмы крови — около 30%. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер — низкая.

50% дозы метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, $T_{1/2}$ — 10–12 ч. Около 98% выводится почками, из них 50% — в неизмененном виде; менее 2% — с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС): профилактика приступов стенокардии напряжения;
- хроническая сердечная недостаточность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим бета-адреноблокаторам;
- шок (в т.ч. кардиогенный);
- коллапс;
- отек легких;
- острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- AV блокада II–III степени;
- синоатриальная блокада;
- синдром слабости синусного узла;
- выраженная брадикардия;
- стенокардия Принцметала;
- кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности);
- артериальная гипотензия (сАД менее 100 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в анамнезе;
- одновременный прием ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО-В);
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения;
- болезнь Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного использования альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, миастения, тиреотоксикоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, депрессия (в т.ч. в анамнезе), псориаз, аллергические реакции (в анамнезе), пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение при беременности возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и ребенка.

Данных о выделении бисопролола в грудное молоко нет. Поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, утром натощак, не разжевывая, однократно.

Артериальная гипертензия и ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения. Рекомендуется принимать 5 мг однократно. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 20 мг.

У пациентов с нарушением функции почек при Cl креатинина менее 20 мл/мин или с выраженными нарушениями функции печени максимальная суточная доза — 10 мг.

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

ХСН: начало лечения ХСН препаратом Нипертен требует обязательного

проведения специального периода подбора доз.

Предварительные условия для начала терапии следующие:

- ХСН без признаков обострения в предшествующие 6 нед;
- практически неизменяемая базисная терапия в предшествующие 2 нед;
- лечение оптимальными дозами ингибиторов АПФ (и сосудорасширяющих средств, в случае непереносимости ингибиторов АПФ), диуретиков и, при необходимости, сердечных гликозидов.

Лечение назначается в соответствии с указанной схемой подбора доз.

Возможна индивидуальная реакция пациента на назначенную терапию, т.е. дозу можно увеличивать только в том случае, если предыдущая доза хорошо переносилась.

1-я нед — 1,25 мг (1/2 табл. по 2,5 мг) 1 раз в день;
2-я нед — 2,5 мг 1 раз в день;
3-я нед — 3,75 мг 1 раз в день;
4–7-я нед — 5 мг 1 раз в день;
8–11-я нед — 7,5 мг 1 раз в день;
12-я нед и далее — 10 мг 1 раз в день в качестве поддерживающей терапии.

Максимальная рекомендованная доза препарата Нипертен составляет 10 мг 1 раз в день. После начала лечения препаратом в дозе 1,25 мг (1/2 табл. 2,5 мг) пациента следует наблюдать в течение около 4 ч (контроль ЧСС, АД, нарушения проводимости на ЭКГ, признаков ухудшения ХСН). Во время периода подбора доз или после него может отмечаться временное ухудшение течения ХСН, задержка жидкости в организме, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется, прежде всего, обратить внимание на подбор дозы сопутствующей базисной терапии (оптимизировать дозу диуретика и/или ингибитора АПФ) перед снижением дозы препарата Нипертен. Лечение препаратом следует прерывать только в случае крайней необходимости.

После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование либо продолжить лечение.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, расстройства сна, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, галлюцинации, астения, миастения, парестезии в конечностях (у больных с перемежающейся хромотой и синдромом Рейно), тремор, судороги (в т.ч. икроножных мышц).

Со стороны органа зрения: нарушение зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, конъюнктивит.

Со стороны ССС: синусовая брадикардия, сердцебиение, нарушение проводимости миокарда, AV блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, ослабление сократимости миокарда, развитие (усугубление) ХСН (отечность лодыжек, стоп; одышка), снижение АД, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, запор или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), изменения вкуса.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, затруднение дыхания при назначении в высоких дозах (утрата селективности) и/или у предрасположенных пациентов — ларинго- и бронхоспазм.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных инсулинонезависимым диабетом), гипоглике-

мия (у больных, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.

Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны кожных покровов: усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза, алопеция.

Лабораторные показатели: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения, изменение активности ферментов печени (повышение АЛТ, АСТ, уровня билирубина, триглицеридов).

Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Прочие: боль в спине, артралгия, ослабление либидо, снижение потенции, синдром отмены (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб* повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у больных, получающих бисопролол.

Йодосодержащие рентгеноконтрастные средства для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Фенитоин при в/в введении, *средства для ингаляционной анестезии (производные углеводородов)* повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения АД.

Изменяет эффективность *инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь* маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД).

Снижает клиренс *лидокаина и ксантинов (кроме теофиллина)* и повышает их концентрацию в плазме крови, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом *теофиллина* под влиянием курения.

Гипотензивный эффект ослабляют *НПВС* (задержка ионов натрия (Na^+) и блокада синтеза ПГ почками), ГКС и эстрогены (задержка Na^+).

Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, ББК (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, AV блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Нифедипин может приводить к значительному снижению АД.

Диуретики, клонидин, симпатолитики, гидралазин и другие гипотензивные средства могут привести к чрезмерному снижению АД.

Удлиняет действие *недеполяризующих миорелаксантов* и повышает антикоагулянтный эффект *кумаринов*.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные ЛС усиливают угнетение ЦНС.

Не рекомендуется одновременное применение с *ингибиторами МАО* вследствие значительного снижения гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и бисопролола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения; *сульфасалазин* повышает концентрацию бисопролола в плазме крови; *рифампицин* уменьшает $T_{1/2}$.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, AV блокада, выраженное снижение АД, ХСН, цианоз ногтей, пальцев или ладоней, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморочные состояния, судороги.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих средств; симп-

томатическая терапия: при развившейся AV блокаде — в/в введение 1–2 мг атропина, эпинефрина или временная постановка кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты IA класса не применяются); при снижении АД — больной должен находиться в положении Тренделенбурга; если нет признаков отека легких — в/в введение плазмозамещающих растворов, при неэффективности — введение эпинефрина, допамина, добутамина (для поддержания хроно- и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД); при сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при судорогах — в/в диазепам; при бронхоспазме — бета$_2$-адреностимуляторы ингаляционно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Контроль больных, принимающих препарат Нипертен, должен включать измерение ЧСС и АД (в начале лечения — ежедневно, затем — 1 раз в 3–4 мес), проведение ЭКГ, определение уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4–5 мес). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес).

Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд./мин.

Перед началом лечения рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания у больных с отягощенным бронхолегочным анамнезом.

Примерно у 20% больных стенокардией бета-адреноблокаторы неэффективны. Основные причины: выраженный коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд./мин) и повышенный конечный диастолический объем левого желудочка, нарушающий субэндокардиальный кровоток.

У курильщиков эффективность бета-адреноблокаторов ниже.

Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При использовании у больных с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная альфа-адреноблокада).

При тиреотоксикозе бисопролол может замаскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например тахикардию). Резкая отмена у больных с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику. При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в крови до нормального уровня.

При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены препарата Нипертен.

Возможно усиление выраженности реакции повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза. В случае необходимости проведения планового хирургического лечения отмену препарата проводят за 48 ч до начала общей анестезии. Если больной принял препарат перед хирургическим вмешательством, ему следует подобрать ЛС для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием.

Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить в/в введением атропина (1–2 мг).

ЛС, снижающие запасы катехоламинов (в т.ч. резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания ЛС, должны находиться

под постоянным наблюдением врача на предмет выявления выраженного понижения АД или брадикардии.

Больным с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные бета-адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных средств. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.

В случае выявления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин.), выраженного понижения АД (сАД ниже 100 мм рт.ст.), AV блокады необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

Рекомендуется прекратить терапию при развитии депрессии.

Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития синдрома отмены (тяжелых аритмий и инфаркта миокарда). Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 нед и более (снижают дозу на 25% в 3–4 дня). Следует отменять перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилинминдальной кислоты, титров антинуклеарных антител.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами. Вопрос о возможности занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, следует решать только после оценки индивидуальной реакции пациента на препарат (особенно в начале лечения, в связи с возможностью развития головокружения).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг.* По 10 табл. в блистере; 2, 3, 5 или 10 блистеров упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Нитроглицерин (Nitroglycerinum)

Синонимы

Нитроминт®: аэроз. подъязычн. доз. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 486
Нитроспринт: спрей подъязычн. доз. *(Фармамед ООО)* 489

НИТРОМИНТ® (NITROMINT®)

Нитроглицерин **486**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

аэроз. подъязычн. доз. 0,4 мг/доза, 180 доз, бал. аэроз. 10 г [с доз.-распыл.], пач. картон. 1
Нитроминт®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Аэрозоль подъязычный дозированный ..... 1 баллон
активное вещество:
нитроглицерин .... 0,08 г (в виде 1% раствора)
вспомогательные вещества: этанол (96%) — 7,92 г; пропиленгликоль — 2 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветный или почти бесцветный прозрачный раствор без осадка.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нитроглицерин — органическое азотсодержащее соединение с преимущественным венодилатирующим действием.

Эффекты нитроглицерина обусловлены его способностью высвобождать из своей молекулы оксид азота, являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором. Оксид азота повышает внутриклеточную концентрацию цГМФ, что предотвращает проникновение ионов кальция в гладкомышечные клетки и вызывает их расслабление. Расслабление гладких мышц сосудистой стенки вызывает расширение сосудов, что снижает венозный возврат к сердцу (преднагрузка) и сопротивление сосудов большого круга кровообращения (постнагрузка). Это уменьшает работу сердца и потребность миокарда в кислороде. Расширение коронарных сосудов улучшает коронарный кровоток и способствует его перераспределению в области со сниженным кровообращением, что увеличивает доставку кислорода в миокард. Уменьшение венозного возврата приводит к снижению давления наполнения, улучшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев, снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких. Нитроглицерин оказывает центральное тормозящее влияние на симпатический тонус сосудов, угнетая сосудистый компонент формирования болевого синдрома. Нитроглицерин также расслабляет гладкомышечные клетки бронхов, мочевыводящих путей, желчного пузыря, желчных протоков, пищевода, тонкого и толстого кишечника, а также их сфинктеров. Действие Нитроминта® начинается быстро, эффект развивается в течение 1–1,5 мин и длится примерно 30 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Нитромин® аэрозоль быстро и полностью всасывается из полости рта в системный кровоток.

Биодоступность препарата Нитромин® составляет 100% при сублингвальном приеме, т.к. исключается первичная печеночная деградация препарата. C_{max} в плазме крови достигается через 4 мин. Связь с белками плазмы крови составляет 60%. Быстро метаболизируется при участии нитратредуктазы, с образованием ди- и мононитратов (активен только изосорбид-5-мононитрат), конечный метаболит — глицерин. Выводится почками в виде метаболитов. Общий клиренс составляет 25–30 л/мин. После приема препарата под язык $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 2,5–4,4 мин. Циркулирующий нитроглицерин прочно связан с эритроцитами и накапливается в стенках сосудов. Основной путь выведения нитроглицерина — экскреция метаболитов с мочой; менее 1% введенной дозы выделяется в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- стенокардия (купирование и профилактика приступов, в т.ч. перед физической нагрузкой);
- острая левожелудочковая недостаточность (в качестве вспомогательной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к органическим нитратам;
- шок;
- коллапс;
- возраст до 18 лет (отсутствие достаточных клинических данных).

С осторожностью: острая недостаточность кровообращения, сопровождающаяся выраженной артериальной гипотензией (сАД ниже 90 мм рт.ст.), ортостатическая гипотензия, геморрагический инсульт, острый инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность с низким давлением наполнения левого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, тя-

желая анемия и тиреотоксикоз, алкоголизм, эпилепсия, ЧМТ, внутричерепная гипертензия, закрытоугольная глаукома (риск повышения внутриглазного давления), мигрень.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Экскреция нитроглицерина в грудное молоко не установлена.

Применение препарата Нитроминт® при беременности и во время грудного вскармливания требует тщательного сопоставления риска и пользы и должно проводиться под строгим медицинским наблюдением.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Сублингвально*. Перед первым применением баллона следует заполнить дозирующий насос путем удаления защитного колпачка и нажатия на дозирующий клапан несколько раз до появления аэрозоля.

После длительного перерыва в использовании баллона может возникнуть необходимость в повторном заполнении насоса.

При использовании баллон следует держать вертикально, распыляющей головкой вверх. Каждое нажатие на дозирующий клапан выпускает 1 дозу (0,4 мг нитроглицерина) в виде аэрозоля из баллона, снабженного механическим насосом. Встряхивать баллон перед употреблением не нужно.

Для купирования приступа стенокардии: 0,4–0,8 мг (1–2 дозы), нажимая на дозирующий клапан, желательно в положении «сидя», при задержке дыхания с промежутками в 30 с; после этого следует закрыть рот на несколько секунд. При необходимости — повторное введение, но не более 1,2 мг (3 дозы) в течение 15 мин.

Для предупреждения развития приступа — 0,4 мг (1 доза) за 5–10 мин до нагрузки.

При острой левожелудочковой недостаточности, развивающемся отеке легких: 1,6 мг (4 дозы) и более за короткий промежуток времени при строгом контроле состояния кровообращения (сАД должно быть >100 мм рт. ст.). При недостаточном терапевтическом эффекте ту же дозу можно повторить через 10 мин.

Не требуется изменения режима дозирования при применении препарата у пожилых пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ССС:* головокружение, головная боль, тахикардия, жар, снижение АД; редко (особенно при передозировке) — ортостатический коллапс, цианоз.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту; редко — тошнота, рвота, абдоминальная боль.

Со стороны ЦНС: слабость; редко — тревожность, психотические реакции, заторможенность, дезориентация.

Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, зуд.

Местные реакции: гиперемия кожи, жжение под языком.

Прочие: редко — нечеткость зрения, гипотермия, метгемоглобинемия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Другие вазодилататоры и антигипертензивные препараты (бета-адреноблокаторы, БКК), ингибиторы АПФ, нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, ингибиторы фосфодиэстеразы, прокаинамид и этанол могут усилить гипотензивный эффект препарата Нитроминт®.

Нитроминт® усиливает эффект дигидроэрготамина и снижает эффективность гепарина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головная боль, снижение АД, ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, головокружение, покраснение лица, рвота и диарея, астения, повышенная сонливость, чувство жара. Крайне высокие дозы (более 20 мг/кг) приводят к метгемоглобинемии, цианозу, диспноэ и тахипноэ, ортостатическому коллапсу.

Лечение: в легких случаях — перевод пациента в положение лежа с приподнятыми ногами. При тяжелых явле-

ниях передозировки следует применять общие методы лечения интоксикации и шока (восполнение ОЦК, введение норадреналина и/или дофамина и др.). *Применение эпинефрина противопоказано.*

При развитии метгемоглобинемии можно применять следующие антидоты и методы лечения:

1. Витамин С в дозе 1 г в виде натриевой соли внутрь или в/в.

2. Метиленовый синий в/в в дозе до 50 мл 1%-ного раствора.

3. Толуидиновый синий в/в, первая доза 2–4 мг/кг, затем многократно по 2 мг/кг.

4. Оксигенотерапия, гемодиализ, переливание (обменное) крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Нитроминт® усиливает выведение катехоламинов и ванилинминдальной кислоты с мочой. Употребление алкогольных напитков во время применения препарата строго запрещено.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.

В начале лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничений определяется индивидуально для каждого пациента.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Аэрозоль подъязычный дозированный, 0,4 мг/доза.* По 10 г раствора (180 доз) в литографированном металлическом (из алюминия) баллоне, снабженном дозирующим насосом с распылительной головкой. 1 баллон упакован в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

НИТРОСПРИНТ (NITROSPRINT)

Нитроглицерин 486

ООО «Фармамед» (Россия)

спрей подъязычн. доз. 0,4 мг/доза, 300 доз, фл. темн. стекл. с дозат. 15 мл, пач. картон. 1

Нитроспринт

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Спрей подъязычный дозированный . . . . . 1 флакон (300 доз)

активное вещество: нитроглицерин (в пересчете на 100%) . . . . . 0,12 г

1 доза содержит 0,4 мг нитроглицерина

вспомогательные вещества: пропиленгликоль — 3 г, спирт 96% — 6,4 г, вода очищенная — до 15 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная, бесцветная жидкость со спиртовым запахом.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нитроглицерин — органическое азотсодержащее соединение с преимущественным венодилатирующим действием. Эффекты нитроглицерина обусловлены его способностью высвобождать из своей молекулы оксид азота,

являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором. Оксид азота повышает внутриклеточную концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, что предотвращает проникновение ионов кальция в гладкомышечные клетки и вызывает их расслабление. Расслабление гладких мышц сосудистой стенки вызывает расширение сосудов, что снижает венозный возврат к сердцу (преднагрузка) и сопротивление большого круга кровообращения (постнагрузка). Это снижает нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде. Расширение коронарных сосудов улучшает коронарный кровоток и способствует его перераспределению в области со сниженным кровообращением, что увеличивает доставку кислорода в миокард.

Уменьшение венозного возврата приводит к снижению давления наполнения правого предсердия, улучшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев, снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких. Нитроглицерин расслабляет гладкомышечные клетки бронхов, мочевыводящих путей, желчного пузыря, желчных протоков, пищевода, тонкой и толстой кишки.

Действие начинается быстро, эффект развивается в течение 1–1,5 мин и длится примерно 30 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Нитроглицерин после подъязычного применения очень быстро и достаточно полно всасывается в системный кровоток через слизистую оболочку полости рта.

Биодоступность составляет приблизительно 100%, т.к. исключается эффект первого прохождения через печень. Связь с белками плазмы крови — 60%. C_{max} в плазме крови достигается через 5 мин. Быстро метаболизируется при участии нитратредуктазы, с образованием ди- и мононитратов, конечный метаболит — глицерол. Выводится почками в виде метаболитов. Общий клиренс составляет 25–30 л/мин. После применения препарата под язык $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 2,5–4,4 мин. Выводится почками; менее 1% дозы выделяется в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование приступов стенокардии;
- профилактика приступов стенокардии перед физической нагрузкой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к органическим нитратам;
- шок, коллапс;
- одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (такие как силденафил, варденафил или тадалафил), поскольку они потенциируют гипотензивное действие нитратов;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью (сопоставляя риск и пользу): внутричерепная гипертензия, тампонада сердца, неконтролируемая гиповолемия, у больных с сердечной недостаточностью при нормальном или низком давлении в легочной артерии, артериальная гипотензия (сАД менее 90 мм рт. ст.), закрытоугольная форма глаукомы с высоким внутриглазным давлением, тяжелая анемия, гипертиреоз, токсический отек легких, субарахноидальное кровоизлияние, недавно перенесенная травма головы, геморрагический инсульт, состояния, сопровождающиеся снижением давления, заполнения левого желудочка (острый инфаркт миокарда, изолированный митральный стеноз, констриктивный перикардит), идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия (возможно учащение приступов стенокардии), нарушение мозгового кровообращения, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата при беременности и во время грудного вскармливания требует тщательного сопоставления пользы для матери и риска для плода или ребенка и должно проводиться под строгим медицинском наблюдением.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Сублингвально.*

При первом использовании или после длительного неиспользования препарата рекомендуется перед непосредственным применением одну дозу сбросить в воздух для заполнения камеры насоса.

Препарат Нитроспринт необходимо использовать в положении сидя. Снять защитный колпачок, держать флакон вертикально, открыть рот и задержать на несколько секунд дыхание, нажать на дозирующий клапан, направив струю препарата под язык, закрыть рот на несколько секунд, не глотать препарат.

Для купирования приступа стенокардии: 0,4–0,8 мг (1–2 дозы) под язык. При необходимости можно применить повторно с 5-минутными интервалами, но не более 1,2 мг (3 дозы). Если в течение 15 мин приступ не купировался, необходимо немедленно обратиться к врачу.

С профилактической целью применяется 0,4 мг (1 доза) за 5–10 мин до предполагаемой нагрузки

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ССС:* тахикардия, снижение АД; редко — ортостатический коллапс, цианоз.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту.

Со стороны ЦНС: головокружение, «нитратная» головная боль, слабость; редко — тревожность.

Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, зуд.

Местные реакции: жжение под языком, гиперемия кожи.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение с вазодилататорами, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, БКК, прокаинамидом, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами МАО, диуретиками, ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил), а также этанолом усиливает гипотензивный эффект.

На фоне хинидина и прокаинамида может возникнуть ортостатический коллапс.

Одновременное применение с дигидроэрготамином может привести к повышению его концентрации в крови и выраженному повышению АД (повышение биодоступности дигидроэрготамина).

Одновременное назначение нитроглицерина и гепарина снижает эффективность последнего, что может потребовать увеличения дозы (после отмены препарата может потребоваться снижение дозы гепарина).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* снижение АД (ниже 90 мм рт.ст), ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, головная боль; могут развиться астения, головокружение, повышенная сонливость, ощущение жара или озноб, тошнота, рвота.

Лечение: при появлении симптомов передозировки придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и срочно вызвать врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При остром инфаркте миокарда или острой сердечной недостаточности следует применять только при условии тщательного наблюдения за больным. Для предотвращения учащения приступов стенокардии следует избегать резкой отмены препарата.

К препарату Нитроспринт, как и ко всем органическим нитратам, при частом применении развивается привыкание.

На фоне приема препарата Нитроспринт возможно значительное сниже-

ние АД и появление головокружения при резком переходе в вертикальное положение из положения лежа или сидя, при употреблении алкоголя, выполнении физических упражнений и жаркой погоде.

Выраженность головной боли на фоне приема препарата Нитроспринт может быть уменьшена снижением его дозы и/или одновременным приемом ментолсодержащих продуктов и ЛС.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности в виду того, что прием препарата Нитроспринт может привести к снижению скорости двигательных и психических реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Спрей подъязычный дозированный, 0,4 мг/доза.* По 15 мл (300 доз) во флаконе из коричневого стекла. Флаконы снабжают механическим насосом дозирующего действия с распылителем. На каждый флакон наклеивают самоклеющуюся этикетку. Каждый флакон вместе с распылителем, предохранительным колпачком помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Нифедипин (Nifedipinum)*

Синонимы

Кордафлекс® РД: табл. с контролир. высвоб. п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 378
Коринфар® ретард: табл. п.п.о. пролонг. *(Teva)* 383

Ницерголин (Nicergolinum)*

Синонимы

Сермион®: табл. п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 641

НОЛИПРЕЛ® А (NOLIPREL® A)

Индапамид* + Периндоприл 282

Les Laboratoires Servier (Франция)

табл. п.п.о. 2,5 мг + 0,625 мг, фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1

Нолипрел® А

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активные вещества:

периндоприла аргинин .... 2,5 мг (что соответствует 1,6975 мг периндоприла)

индапамид ..... 0,625 мг

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 2,7 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,27 мг; лактозы моногидрат — 74,455 мг; магния стеарат — 0,45 мг; мальтодекстрин — 9 мг

оболочка пленочная: макрогол 6000 — 0,087 мг; премикс для пленочной оболочки белого цвета *SEPIFILM 37781 RBC* (глицерол — 4,5%; гипромеллоза — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; маг-

ния стеарат — 4,5%; титана диоксид (Е171) — 14,4%) — 2,913 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нолипрел® А — комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

1. Механизм действия

Нолипрел® А

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Периндоприл

Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ).

АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено в основном действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и сердечного индекса;
- повышение мышечного периферического кровотока.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выделения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени — ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез и снижая АД.

2. Антигипертензивное действие

Нолипрел® А

Нолипрел® А оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на дАД, так и на сАД как в положении стоя, так и лежа. Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 мес от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.

Нолипрел® А уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов).

Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприла эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) /индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/ин-

дапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2,5 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 (средние показатели — возраст 66 лет, индекс массы тела — 28 кг/м^2, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 7,5%, АД — 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c — <6,5%).

У 83% пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 и 10% — макро- и микрососудистые осложнения, у 27% — микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90% пациентов — гипогликемические средства для приема внутрь (47% пациентов — в монотерапии, 46% — терапию двумя препаратами, 7% — терапию тремя препаратами). 1% пациентов получал инсулинотерапию, 9% — только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72% пациентов, метформин — 61%. В качестве сопутствующей терапии 75% пациентов получали гипотензивные средства, 35% пациентов — гиполипидемические средства (главным образом ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) — 28%), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47%).

После 6 нед вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/ индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон® МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сут или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения — 4,8 года, средний HbA1c — 6,5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c — 7,3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития осложнений со стороны почек на 11%.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению

риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Комбинация периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих препаратов.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Биодоступность составляет 65–70%.

Приблизительно 20% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат — активный метаболит. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением метаболизма периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема периндоприла внутрь.

Связь с белками плазмы крови меньше 30% и зависит от концентрации периндоприла в крови.

Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого эффективный $T_{1/2}$ составляет 25 ч. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом равновесное состояние достигается через 4 сут.

Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ метаболита составляет 3–5 ч.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у больных с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, так что изменения дозы препарата не требуется.

Периндоприл проникает через плаценту.

Индапамид

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ.

C_{max} препарата в плазме крови наблюдается через 1 ч после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови — 79%.

$T_{1/2}$ составляет 14–24 ч (в среднем 19 ч). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика препарата не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная артериальная гипертензия;
- пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 (для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибито-

рам АПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек, гипокалиемия, выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- стеноз артерии единственной почки, двусторонний стеноз почечных артерий;
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- одновременное применение с антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. «Взаимодействие»);
- беременность;
- период кормления грудью.

Не рекомендуется совместный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и назначение пациентам с повышенным содержанием калия в плазме крови.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта Нолипрел® А не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

С осторожностью (см. также «Особые указания» и «Взаимодействие»): системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV стадия по классификации *NYHA*), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; состояние после трансплантации почек; стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия; наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А следует немедленно отменить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию.

Не следует применять препарат Нолипрел® А в I триместре беременности.

Соответствующих контролируемых исследований ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в I триместре беременности свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя.

Нолипрел® А противопоказан во II и III триместре беременности (см. «Противопоказания»).

Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление формирования костей черепа) и развитию осложне-

ний у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала препарат Нолипрел® А во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем.

Период лактации

Нолипрел® А противопоказан в период лактации.

Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха.

Поскольку применение периндоприла и индапамида в период лактации может вызвать тяжелые осложнения у грудного ребенка, необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или приема препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Эссенциальная гипертензия

По 1 табл. препарата Нолипрел® А 1 раз в сутки.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Нолипрел® А сразу после монотерапии.

Пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний

По 1 табл. Нолипрел® А 1 раз в сутки. Через 3 мес терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы до 2 табл. Нолипрел® А 1 раз в сутки (или по 1 табл. Нолипрел® А форте 1 раз в сутки).

Пациенты пожилого возраста

Следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД.

Почечная недостаточность

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин).

Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А. Пациентам с Cl креатинина, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекция дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль уровня креатинина и калия в плазме крови.

Печеночная недостаточность (см. «Противопоказания», «Особые указания», «Фармакокинетика»)

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

Нолипрел® А не следует назначать детям и подросткам из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности у больных данной возрастной группы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает потерю калия почками на фоне приема индапамида. У 4% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А развивается гипокалиемия (уровень калия менее 3,4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: очень редко — тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Анемия: в определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию (см. «Особые указания»).

Со стороны ЦНС: часто — парестезии, головная боль, головокружение, астения, вертиго; нечасто — нарушение сна, лабильность настроения; очень редко — спутанность сознания; неуточненной частоты — обморок.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны ССС: часто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко — нарушения ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. «Особые указания»); неуточненной частоты — аритмия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом — см. «Взаимодействие»).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены; одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушения вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея; очень редко — ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха; панкреатит; неуточненной частоты — печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. «Противопоказания», «Особые указания»), гепатит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. «Особые указания»); реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; пурпура, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания; очень редко — мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности (см. «Особые указания»).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — импотенция.

Общие расстройства и симптомы: часто — астения; нечасто — повышенное потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия, чаще — преходящая; незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; редко — гиперкальциемия; неуточненной частоты — увеличение QT интервала на ЭКГ (см. «Особые указания»), повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночных ферментов, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. «Особые указания»), гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).

Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований

Отмеченные в ходе исследования *ADVANCE* побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации периндоприла и индапамида. Серьезные нежелательные явления были отмечены у некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалиемия (0,1%), острая почечная недостаточность (0,1%), артериальная гипотензия (0,1%) и кашель (0,1%).

У 3 пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *1. Комбинации, не рекомендуемые к применению*

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявления токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует постоянно контролировать содержание лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

2. Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВС может привести к снижению диуретического, натрийуретического и гипотензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

3. Сочетание препаратов, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усили-

вают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Кортикостероиды, тетракозактид: снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление гипотензивного эффекта.

Периндоприл

1. Комбинации, не рекомендуемые к применению

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению концентрации калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо совместное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

2. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины): указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

3. Сочетание препаратов, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: совместное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Диуретики (тиазидные и петлевые): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла — к артериальной гипотензии.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов, получающих в/в препарат золота (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Индапамид

1. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при совместном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например антиаритмическими препаратами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин (в/в), метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одно-

временного применения с вышеперечисленными препаратами; риск развития гипокалиемии и при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), ГКС и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль уровня калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать уровень калия в плазме крови и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

2. Сочетание препаратов, требующее внимания

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если уровень креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества: обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция: при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение уровня креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* наиболее вероятный симптом передозировки — выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При значительном снижении АД следует перевести больного в положение лежа с приподнятыми ногами. При необходимости провести коррекцию гиповолемии (например в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. ***Нолипрел® А***

Применение препарата Нолипрел® А 2,5 мг + 0,625 мг, содержащего низкую дозу индапамида и периндоприла аргинина, не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших разрешенных для применения дозах (см. «Побочные действия»). В начале терапии двумя гипо-

тензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенный риск развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Нарушение функции почек

Терапия противопоказана пациентам с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 нед после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 мес. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом артерии единственной почки и двусторонним стенозом почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения уровня электролитов в плазме крови, например после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Уровень калия

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае комбинированного применения гипотензивного препарата и диуретика необходим регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. «Противопоказания», «Взаимодействие»).

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого ЛС и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия). После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно.

Для предупреждения развития подобных реакций рекомендуется строго

следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно оценивать фактор польза/риск.

Ангионевротический отек (отек Квинке)

При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. При появлении симптомов прием периндоприла должен быть немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести п/к эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

У больных, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям больных, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ по меньшей мере за 24 ч до процедуры афереза.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Как правило, совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появле-

нии у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Дети и подростки

Препарат не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у пациентов данной возрастной группы.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса и т.д.)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении уровня электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом.

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением уровня креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и концентрацию калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз.

Больные с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно.

Лечение препаратом Нолипрел® А пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У лиц с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия) и больных с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения концентрации калия) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под постоянным врачебным контролем.

Больные артериальной гипертензией с ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы

АПФ должны использоваться вместе с бета-адреноблокаторами.

Анемия

Анемия может развиваться у больных после трансплантации почки или у лиц, находящихся на гемодиализе. При этом снижение концентрации гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

Незначительное снижение концентрации гемоглобина происходит в течение первых 6 мес, затем она остается стабильной и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких больных лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно быстрое развитие некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. «Побочные действия»).

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Водно-электролитный баланс

Содержание ионов натрия в плазме крови. До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста (см. «Побочные действия» и «Передозировка»).

Содержание ионов калия в плазме крови. Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: лица пожилого возраста, истощенные пациенты или получающие сочетанную медикаментозную терапию, больные с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

К группе повышенного риска также относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием ЛС.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание ионов кальция в плазме крови. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота. У больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

В начале лечения диуретиком у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизмененной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных УФ-лучей.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Действие веществ, входящих в состав препарата Нолипрел® А, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов. В этом случае способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций, может быть снижена.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 0,625 мг.

По 14 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.
По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) или по 3 флакона (по 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.
При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО Сердикс:
По 14 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.
По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.
Упаковка для стационаров: по 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.
По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.
По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробке картонной с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ (NOLIPREL® A BI-FORTE)

Индапамид* + Периндоприл* 282

Les Laboratoires Servier (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . . **1 табл.**

активное вещество:
периндоприла аргинин . . . . 10 мг (что соответствует 6,79 мг периндоприла)
индапамид . . . . . 2,5 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 142,66 мг; магния стеарат — 0,9 мг; мальтодекстрин — 18 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,54 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 5,4 мг

пленочная оболочка: макрогол 6000 — 0,27828 мг; магния стеарат — 0,2622 мг; титана диоксид (Е171) — 0,83902 мг; глицерол — 0,2622 мг; гипромеллоза — 4,3583 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нолипрел® А Би-форте — комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А Би-форте сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

1. Механизм действия Нолипрел® А Би-форте

Комбинация периндоприла аргинина и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

табл. 2,5 мг + 10 мг, фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1
Нолипрел® А Би-форте

Н

Периндоприл

Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено в основном действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой соли и воды или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса;
- повышение мышечного периферического кровотока.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез и снижая АД.

2. Антигипертензивное действие Нолипрел® А Би-форте

Нолипрел® А Би-форте оказывает дозозависимое гипотензивное действие, как на дАД, так и на сАД в положении стоя и лежа. Антигипертензивное действие препарата сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект наступает менее чем через 1 мес от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.

Нолипрел® А Би-форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицериды).

Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприла эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина)/индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2,5 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Гипотензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч

после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у больных как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает ГТЛЖ.

Индапамид не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Нолипрел® А Би-форте*

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих средств.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь. $T_{1/2}$ составляет 1 ч. Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита — периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема периндоприла внутрь. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы. V_d несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, зависит от концентрации периндоприла и составляет около 20%.

Периндоприлат выводится из организма почками. Эффективный $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет около 17 ч, равновесное состояние достигается в течение 4 сут.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у больных с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Индапамид

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ.

C_{max} индапамида в плазме крови наблюдается через 1 ч после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови — 79%.

$T_{1/2}$ составляет 14–24 ч (в среднем 18 ч). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика препарата не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ. Эссенциальная гипертензия (пациентам, которым требуется терапия периндоприлом в дозе 10 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Периндоприл*

- повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ;
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Индапамид

- повышенная чувствительность к индапамиду и другим сульфонамидам;
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- гипокалиемия;
- одновременное применение с ЛС, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. «Взаимодействие»);
- беременность и период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Нолипрел® А Би-форте

- повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <60 мл/мин);
- одновременный прием с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, и у пациентов с повышенным содержанием ионов калия в плазме крови;
- наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, непереносимость лактозы;
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (см. «Взаимодействие»);
- из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат Нолипрел® А Би-форте не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью (см. также «Особые указания» и «Взаимодействие»): системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), ИБС, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации *NYHA*), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например AN69®) или десенсибилизация, аферез ЛПНП, состояние после трансплантации почек; стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность*

Нолипрел® А Би-форте противопоказан при беременности (см. «Противопоказания»).

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию. Соответствующих контролируемых исследований ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата в I триместре беременности свидетельствуют, что препарат не приводил к порокам развития, связанным с фетотоксичностью.

Не следует применять препарат Нолипрел® А Би-форте в I триместре беременности. Нолипрел® А Би-форте противопоказан во II и III триместрах беременности.

Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала Нолипрел® А Би-форте во время II или III триместров беременности, рекомендуется провести УЗИ новорожденного для оценки состояния костей черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем.

Период грудного вскармливания

Нолипрел® А Би-форте противопоказан в период грудного вскармливания.

Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамидов, гипокалиемия и ядерная желтуха.

Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении приема препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 1 табл. 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Пациенты пожилого возраста (см. «Особые указания»)

У пациентов пожилого возраста Cl креатинина рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек назначают Нолипрел® А Би-форте по 1 табл. 1 раз в сутки, при этом следует контролировать степень снижения АД.

Почечная недостаточность (см. «Особые указания»)

Препарат противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <60 мл/мин).

Пациентам с Cl креатинина, равным или превышающим 60 мл/мин, на фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Печеночная недостаточность (см. «Противопоказания», «Фармакокинетика»)

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

Нолипрел® А Би-форте не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 6% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А Би-форте было отмечено развитие гипокалиемии (содержание калия — менее 3,4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: очень редко — тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

В определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию (см. «Особые указания»).

Со стороны ЦНС: часто — парестезии, головная боль, головокружение, вертиго; нечасто — нарушение сна, лабильность настроения; очень редко — спутанность сознания; неуточненной частоты — обморок.

Со стороны органа зрения: часто — нарушение зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны ССС: нечасто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко — нарушение ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. «Особые указания»); неуточненной частоты — аритмии типа «пируэт» (возможно с летальным исходом — см. «Взаимодействие» и «Особые указания»).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены, одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея; очень редко — панкреатит; ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха; неуточненной частоты — печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница (см. «Особые указания»), реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; геморрагический васкулит. У пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение те-

чения заболевания. Очень редко — мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности (см. «Особые указания»).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — импотенция.

Общие расстройства и симптомы: часто — астения; нечасто — повышенное потоотделение.

Лабораторные показатели: редко — гиперкальциемия; неуточненной частоты — увеличение QT интервала на ЭКГ (см. «Взаимодействие» и «Особые указания»), повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови во время приема препарата, повышение активности печеночных ферментов, незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. «Особые указания»); гиперкалиемия, чаще преходящая; гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Нолипрел® А Би-форте*

1. Нежелательное сочетание ЛС

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное применение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению содержания лития и увеличивать риск проявлений токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. В случае проведения такой терапии необходим регулярный контроль концентрации лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

2. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Баклофен: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости требуется коррекция дозы гипотензивных средств.

НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): одновременное назначение ингибиторов АПФ и НПВС (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может привести к снижению антигипертензивного эффекта. Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и НПВС может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

3. Сочетание средств, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

ГКС, тетракозактид: снижение антигипертензивного эффекта (задерж-

ка жидкости и ионов натрия в результате действия ГКС).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Периндоприл

1. Нежелательное сочетание ЛС

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен как в качестве монотерапии, так и в комбинации) и препараты калия: на фоне терапии ингибиторами АПФ, как правило, содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, но возможно развитие гиперкалиемии (редко). Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли может приводить к существенному повышению содержания ионов калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо совместное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

2. Сочетание средств, требующее особого внимания

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин: указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

3. Сочетание средств, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, ГКС (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: совместное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Диуретики (тиазидные и петлевые): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла — к артериальной гипотензии.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов, получающих в/в препараты золота (ауротиомалат натрия), был описан симпатокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Индапамид

1. Сочетание средств, требующее особого внимания

ЛС, способные вызвать аритмию типа «пируэт»: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при совместном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например антиаритмическими средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол), некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид), другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать развития гипокалиемии и при необходимости проводить ее коррекцию, контролировать интервал QT.

ЛС, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику ЖКТ: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания ионов калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять больным, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику ЖКТ.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание ионов калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

2. Сочетание средств, требующее внимания

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, при одновременном применении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные средства: обезвоживание организма на фоне приема диуретических средств увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных средств. Перед применением йодсодержащих контрастных средств больным необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция: при одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения содержания циклоспорина, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* наиболее вероятный симптом передозировки — выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или приему активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При значительном снижении АД следует перевести больного в положение лежа на спине с приподнятыми ногами, при необходимости провести коррекцию гиповолемии (например в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. ***Нолипрел® А Би-форте***

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Нарушение функции почек

Терапия препаратом Нолипрел® А Би-форте противопоказана пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <60 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии, могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом Нолипрел® А Би-форте

следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания ионов калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 нед после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 мес. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Нолипрел® А Би-форте не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии, в т.ч. двусторонним). Поэтому при наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Содержание калия

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других гипотензивных средств в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А Би-форте пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого ЛС и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия).

После отмены ингибиторов АПФ клинические признаки нейтропении проходят самостоятельно.

С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессивных средств, аллопуринола или прокаинамида и при их совместном применении, особенно у пациентов с исходным нарушением функции почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например ангина, лихорадка).

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек (отек Квинке)
При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. При появлении симптомов прием препарата Нолипрел® А Би-форте должен быть немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные средства.
Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.
У больных, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. «Противопоказания»).
В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной активности фермента С1 эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.
Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации
Имеются отдельные сообщения о развитии длительных угрожающих жизни анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры десенсибилизации.
Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП
В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.
Гемодиализ
У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия
Как правило, совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).
Кашель
На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приемом ингибитора АПФ. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.
Дети и подростки
Нолипрел® А Би-форте не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения монопрепаратов или комбинированной терапии у больных данной возрастной группы.
Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями водно-электролитного баланса и т.д.)
При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.
Применение ингибиторов АПФ вызывает блокаду РААС и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать комбинацию периндоприла и индапамида в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.
Пациенты пожилого возраста
Перед началом приема препарата Нолипрел® А Би-форте необходимо оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения ОЦК и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.
Атеросклероз
Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз комбинации периндоприла аргинина и индапамида.
Больные с реноваскулярной гипертензией
Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у пациентов, как ожидающих хирургического вмешательства, так и в том случае, когда проведение хирургического вмешательства провести невозможно.
У пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии лечение следует начинать с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида. У некоторых больных может развиться функциональная почечная недостаточ-

ность, которая исчезает при отмене препарата Нолипрел® А Би-форте.

Другие группы риска

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации *NYHA*) и больных сахарным диабетом типа 1 (опасность спонтанного увеличения содержания ионов калия) лечение должно начинаться с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида и под постоянным врачебным контролем.

Больные артериальной гипертензией и ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: комбинация периндоприла и индапамида должна использоваться совместно с бета-адреноблокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата Нолипрел® А Би-форте пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови.

Этнические различия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у больных артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за 12 ч до хирургического вмешательства.

Аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и при митральном стенозе.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи на фоне приема ингибиторов АПФ пациенту следует обратиться к врачу. При значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата Нолипрел® А Би-форте (см. «Побочные действия»).

Анемия

Анемия может развиваться у больных после трансплантации почки или у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих

заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например гепарин) (особенно у пациентов со сниженной функцией почек). Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным, нарушениям ритма сердца. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови (см. «Взаимодействие»).

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата Нолипрел® А Би-форте.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности (см. «Побочные действия»). В случае развития реакции фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных УФ-лучей.

Водно-электролитный баланс

Содержание ионов натрия в плазме крови. До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические средства способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам пожилого возраста (см. «Побочные действия» и «Передозировка»).

Содержание ионов калия в плазме крови. Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты или получающие сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, хронической сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе повышенного риска также относятся пациенты с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием ЛС. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание ионов кальция в плазме крови. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания ионов кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее недиагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Концентрация глюкозы в плазме крови
Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.
Мочевая кислота
У больных с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.
Диуретические средства и функция почек
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста Cl креатинина рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.
В начале лечения диуретиками у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность неопасна для пациентов с неизмененной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.
Спортсмены
Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Действие средств, входящих в состав препарата Нолипрел® А Би-форте, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых пациентов в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. В этом случае способность управлять автотранспортом или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций может быть снижена.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,* 10 мг + 2,5 мг.
По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. 1 флакон по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению помещен в пачку картонную с контролем первого вскрытия.
При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»:
по 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. 1 флакон по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению помещен в пачку картонную с контролем первого вскрытия.
Упаковка для стационаров: по 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.
30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению помещены в коробку картонную с контролем первого вскрытия.
При производстве на российском предприятии ООО *Сердикс*:
по 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. 1 флакон по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению помещен в пачку картонную с контролем первого вскрытия.
Упаковка для стационаров: по 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.
3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому примене-

нию помещены в пачку картонную с контролем первого вскрытия.
30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению помещены в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ (NOLIPREL® A FORTE)

Индапамид* + Периндоприл **282**

Les Laboratoires Servier (Франция)

табл. п.п.о. 5 мг + 1,25 мг, фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1

Нолипрел® А форте

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активные вещества:
периндоприла аргинин ..... 5 мг (что соответствует 3,395 мг периндоприла)
индапамид ..... 1,25 мг

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 2,7 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,27 мг; лактозы моногидрат — 71,33 мг; магния стеарат — 0,45 мг; мальтодекстрин — 9 мг

оболочка пленочная: макрогол 6000 — 0,087 мг; премикс для пленочной оболочки белого цвета *SEPIFILM 37781 RBC* (глицерол — 4,5%; гипромеллоза — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид (Е171) — 14,4%) — 2,913 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нолипрел® А форте — комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А форте сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

1. Механизм действия

Нолипрел® А форте

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Периндоприл

Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл:
- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено в основном действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.
При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено:
- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая АД.

2. Антигипертензивное действие Нолипрел® А форте

Нолипрел® А форте оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на дАД, так и на сАД как в положении стоя, так и лежа. Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 мес от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.
Нолипрел® А форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов).
Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) /индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2,5 мг.
Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.
У пациентов с сахарным диабетом типа 2 (средние показатели — возраст 66 лет, индекс массы тела — 28 кг/м^2, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 7,5%, АД — 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c — <6,5%).
У 83% пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32% и 10 % — макро- и микрососудистые осложнения, у 27% — микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90% пациентов — гипогликемические средства для приема внутрь (47% пациентов — в монотерапии, 46% — терапию двумя препаратами, 7% — терапию тремя препаратами). 1% пациентов получал инсулинотерапию, 9% — только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72% пациентов, метформин — 61%. В качестве сопутствующей терапии 75% пациентов получали гипотензивные средства, 35% пациентов — гиполипи-

демические средства (главным образом ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) — 28%), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47%).

После 6 нед вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон® МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной — 120 мг/сут или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения — 4,8 года, средний HbA1c — 6,5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c — 7,3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития осложнений со стороны почек на 11%.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Комбинация периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих препаратов.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Биодоступность составляет 65–70%.

Приблизительно 20% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат — активный метаболит. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением метаболизма периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема периндоприла внутрь.

Связь с белками плазмы крови меньше 30% и зависит от концентрации периндоприла в крови.

Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого эффективный $T_{1/2}$ составля-

ет 25 ч. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом равновесное состояние достигается через 4 сут.

Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ метаболита составляет 3–5 ч.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у больных с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, так что изменения дозы препарата не требуется.

Периндоприл проникает через плаценту.

Индапамид

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ.

C_{max} препарата в плазме крови наблюдается через 1 ч после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови — 79%.

$T_{1/2}$ составляет 14–24 ч (в среднем 19 ч). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика препарата не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная артериальная гипертензия;
- пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- гипокалиемия;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- стеноз артерии единственной почки;
- двусторонний стеноз почечных артерий;
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- одновременное применение с антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. «Взаимодействие»);
- беременность;
- период кормления грудью.

Не рекомендуется совместный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и назначение пациентам с повышенным содержанием калия в плазме крови.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат Нолипрел® А форте не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

С осторожностью (см. также «Особые указания» и «Взаимодействие»): системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный ОЦК (прием диуре-

тиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV стадия по классификации *NYHA*), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; состояние после трансплантации почек; стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия; наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А форте следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию.

Не следует применять препарат Нолипрел® А форте в I триместре беременности.

Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в I триместре беременности свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя.

Нолипрел® А форте противопоказан во II и III триместре беременности (см. «Противопоказания»).

Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала препарат Нолипрел® А форте во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Период лактации

Нолипрел® А форте противопоказан в период лактации.

Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха.

Поскольку применение периндоприла и индапамида в период лактации может вызвать тяжелые осложнения у грудного ребенка, необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении

грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Эссенциальная гипертензия

По 1 табл. Нолипрел® А форте 1 раз в сутки.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Нолипрел® А форте сразу после монотерапии.

У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуется начинать терапию с комбинации периндоприл/ индапамид в дозе 2,5/0,625 мг (препарат Нолипрел® А) 1 раз в сутки. Через 3 мес терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы — по 1 табл. Нолипрел® А форте 1 раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД.

Почечная недостаточность

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин). Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А форте.

Пациентам с Cl креатинина, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекция дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Печеночная недостаточность (см. «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакокинетика»)

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

Нолипрел® А форте не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает потерю калия почками на фоне приема индапамида. У 2% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А форте развивается гипокалиемия (уровень калия менее 3,4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: очень редко — тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Анемия: в определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию (см. «Особые указания»).

Со стороны ЦНС: часто — парестезии, головная боль, головокружение, астения, вертиго; нечасто — нарушение сна, лабильность настроения; очень редко — спутанность сознания; неуточненной частоты — обморок.

Со стороны органа зрения: часто — нарушение зрения.
Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.
Со стороны ССС: часто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко — нарушения ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. «Особые указания»); неуточненной частоты — аритмии типа «пируэт» (возможно с летальным исходом — см. «Взаимодействие»).
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены, одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.
Со стороны пищеварительной системы: часто — сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея; очень редко — ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха, панкреатит; неуточненной частоты — печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. «Противопоказания» и «Особые указания»), гепатит.
Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. «Особые указания»); реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; пурпура, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания; очень редко — мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности (см. «Особые указания»).
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц.
Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.
Со стороны репродуктивной системы: нечасто — импотенция.
Общие расстройства и симптомы: часто — астения; нечасто — повышенное потоотделение.
Лабораторные показатели: гиперкалиемия, чаще — преходящая; незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; редко — гиперкальциемия; неуточненной частоты — увеличение QT интервала на ЭКГ (см. «Особые указания»), повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночных ферментов, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. «Особые указания»), гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).
Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований
Отмеченные в ходе исследования *ADVANCE* побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации пе-

риндоприла и индапамида. Серьезные нежелательные явления были отмечены у некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалиемия (0,1%), острая почечная недостаточность (0,1%), артериальная гипотензия (0,1%) и кашель (0,1%).

У 3 пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *1. Комбинации, не рекомендуемые к применению*

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявления токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует постоянно контролировать содержание лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

2. Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВС может привести к снижению диуретического, натрийуретического и гипотензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек в начале лечения.

3. Сочетание препаратов, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Кортикостероиды, тетракозактид: снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление гипотензивного эффекта.

Периндоприл

1. Комбинации, не рекомендуемые к применению

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению концентрации калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо совместное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

2. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины): указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии на-

блюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

3. Сочетание препаратов, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: совместное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Диуретики (тиазидные и петлевые): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла — к артериальной гипотензии.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч., периндоприла у пациентов, получающих в/в препарат золота (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Индапамид

1. Сочетания, требующие особого внимания

Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например антиаритмическими средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин (в/в), метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами, риск развития гипокалиемии при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), ГКС и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль уровня калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать уровень калия в плазме крови и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

2. Сочетание препаратов, требующее внимания

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если уровень креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества: обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития ост-

рой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция: при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение уровня креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* наиболее вероятный симптом передозировки — выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При значительном снижении АД следует перевести больного в положение лежа с приподнятыми ногами. При необходимости провести коррекцию гиповолемии (например в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. ***Нолипрел® А форте***

Применение препарата Нолипрел® А форте 5 мг + 1,25 мг не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших разрешенных для применения дозах (см. «Побочные действия»). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенный риск развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Нарушение функции почек

Терапия противопоказана пациентам с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 нед после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 мес. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом артерии единственной почки и двусторонним стенозом почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения уровня электролитов в плазме крови, например после диареи или рвоты. Таким пациентам необхо-

дим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови.
При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.
Уровень калия
Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае комбинированного применения гипотензивного препарата и диуретика необходим регулярный контроль уровня калия в плазме крови.
Вспомогательные вещества
Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А форте пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.
Препараты лития
Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. «Противопоказания», «Взаимодействие»).
Периндоприл
Нейтропения/агранулоцитоз
Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого ЛС и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия). После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно.
Для предупреждения развития подобных реакций рекомендуется строго следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно оценивать фактор польза/риск.
Ангионевротический отек (отек Квинке)
При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. При появлении симптомов прием периндоприла должен быть немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты.
Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести п/к эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.
У больных, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. «Противопоказания»).
В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника.
Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации
Имеются отдельные сообщения о развитии длительных угрожающих жизни анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы

АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям больных, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана, у пациентов при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ по меньшей мере за 24 ч до процедуры афереза.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Дети и подростки

Препарат не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у пациентов данной возрастной группы.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса и т.д.)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении уровня электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом.

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением уровня креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и концентрацию калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери

электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз.

Больные с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно.

Лечение препаратом Нолипрел® А пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У лиц с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадии) и больных инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения концентрации калия) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под постоянным врачебным контролем.

Больные артериальной гипертензией с ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны использоваться вместе с бета-адреноблокаторами.

Анемия

Анемия может развиваться у больных после трансплантации почки или у лиц, находящихся на гемодиализе. При этом снижение концентрации гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

Незначительное снижение концентрации гемоглобина происходит в течение первых 6 мес, затем она остается стабильной и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких больных лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно быстрое развитие некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить

прием препарата и обратиться к врачу (см. «Побочные действия»).

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Водно-электролитный баланс

Содержание ионов натрия в плазме крови. До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста (см. «Побочные действия» и «Передозировка»).

Содержание ионов калия в плазме крови. Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: лица пожилого возраста, истощенные пациенты или получающие сочетанную медикаментозную терапию, больные с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

К группе повышенного риска также относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием ЛС.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание ионов кальция в плазме крови. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств.

Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота. У больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

*Диуретические средства и функция почек.*Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

В начале лечения диуретиком у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменен-

ной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных УФ-лучей.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Действие веществ, входящих в состав препарата Нолипрел® А форте, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов. В этом случае способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций, может быть снижена.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,25 мг.

По 14 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) или по 3 флакона (по 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО Сердикс:

по 14 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель;

по 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: по 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробке картонной с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НОРВАСК® (NORVASC®)

Амлодипин* **73**

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:

амлодипина безилат . . . . . 6,935 мг
13,870 мг

(эквивалентно 5 и 10 мг амлодипина соответственно)

вспомогательные вещества:

МКЦ; кальция гидрофосфат безводный; крахмала натрия гликолат тип А; магния стеарат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 5 мг* — белые или почти белые, в форме изумруда (восьмигранник с неровными сторонами) с логотипом «Pfizer» на одной стороне и «AML-5» — на другой.

Таблетки 10 мг — белые или почти белые таблетки в форме изумруда (восьмигранник с неровными сторонами) с логотипом «Pfizer» на одной стороне и «AML-10» — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Амлодипин — производное дигидропиридина. Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, блокирует кальциевые каналы, ингибирует трансмембранный переход кальция внутрь клеток гладкой мышц сосудов и кардиомиоцитов (в большей степени — в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Оказывает гипотензивный и антиангинальный эффект.

Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов.

Амлодипин уменьшает ишемию миокарда следующими двумя путями:

1. Расширяет периферические артериолы и таким образом снижает ОПСС (постнагрузку), при этом ЧСС практически не изменяется, что приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде.

2. Расширяет коронарные и периферические артерии и артериолы как в нормальных, так и в ишемизированных зонах миокарда, что увеличивает поступление кислорода в миокард у больных вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала) и предотвращает развитие коронароспазма, вызванного курением.

У больных артериальной гипертензией разовая суточная доза Норваска® обеспечивает снижение АД на протяжении 24 ч (как в положении лежа, так и стоя). Благодаря медленному началу действия, амлодипин не вызывает резкого снижения АД.

У больных стенокардией разовая суточная доза препарата увеличивает время выполнения физической нагрузки, задерживает развитие очередного приступа стенокардии и депрессии сегмента ST (на 1 мм) на фоне физической нагрузки, снижает частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине.

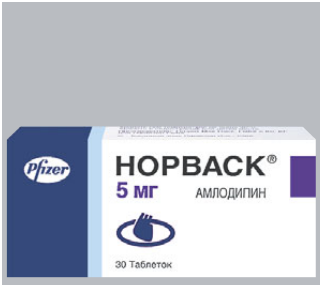


табл. 5 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Норваск®

Применение у больных с ИБС

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза 3 и более артерий и атеросклероза сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрезкожную транслюминальную ангиопластику коронарных артерий (ТЛП) или страдающих стенокардией, применение Норваска® предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, значительно снижает летальность от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта, ТЛП, аорто-коронарного шунтирования, приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Применение у больных сердечной недостаточностью. Норваск® не повышает риск смертности или развития ослож-

нений и смертельных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (по NYHA) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ. У больных хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA неишемической этиологии при применении Норваска® существует вероятность возникновения отека легких.

Норваск® не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*. После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо абсорбируется, достигая C_{max} в крови через 6–12 ч. Абсолютная биодоступность оставляет 64–80%. V_d равен примерно 21 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет примерно 97,5%. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина, проникает через ГЭБ.

Биотрансформация/выведение. $T_{1/2}$ из плазмы составляет около 35–50 ч, что соответствует назначению препарата один раз в сутки. У пациентов с печеночной недостаточностью и тяжелой хронической сердечной недостаточностью $T_{1/2}$ увеличивается до 56–60 ч. Общий клиренс — 0,43 л/ч/кг.

Стабильная C_{SS} в плазме достигается через 7–8 дней постоянного приема амлодипина, он метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов; 10% исходного препарата и 60% метаболитов выводится с мочой. Выведение с грудным молоком неизвестно. В ходе гемодиализа не удаляется.

Применение у больных почечной недостаточностью. $T_{1/2}$ из плазмы крови у больных с почечной недостаточностью увеличивается до 60 ч. Изменение концентрации амлодипина в плазме не коррелирует со степенью нарушения функции почек.

Применение у пожилых людей. У пожилых T_{max} и C_{max} амлодипина практически не отличаются от таковых у более молодых людей. У лиц пожилого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью, отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$ до 65 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (как в монотерапии, так и в сочетании с другими гипотензивными средствами);
- стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) (как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными средствами).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- тяжелая артериальная гипотензия.

С осторожностью: печеночная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III–IV класса; аортальный стеноз; острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 мес после него); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность точно не установлены).

Как и при назначении других БКК, необходимо соблюдать осторожность на фоне приема амлодипина больными с синдромом слабости синусового узла, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, артериальной гипотензией.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность применения Норваска® во время беременности и кормления грудью не установлена, поэтому применение во время беременности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного.

На период кормления грудью рекомендуется прекратить либо прием препарата, либо кормление грудью (данные по выведению амлодипина с грудным молоком отсутствуют).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, 1 раз в сутки, запивая необходимым объемом воды (100 мл).

При артериальной гипертензии и стенокардии обычная начальная доза составляет 5 мг, в зависимости от индивидуальной реакции больного ее можно увеличить до максимальной — 10 мг.

Применение у пожилых людей. Рекомендуется применять в обычных дозах, изменение дозы препарата не требуется.

Применение у больных с нарушенной функцией печени. Несмотря на то, что $T_{1/2}$ Норваска®, как и всех БКК, увеличивается у больных с данной патологией, каких-либо изменений дозировки препарата обычно не требуется (см. «Особые указания»).

Применение при почечной недостаточности. Рекомендуется применять в обычных дозах, однако необходимо учитывать возможное незначительное увеличение $T_{1/2}$.

Изменение режима дозирования Норваска® при одновременном применении тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов или ингибиторов АПФ не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Далее под частотой побочных реакций понимается: частые(>1%), нечастые (<1%), редкие (<0,1%), очень редкие (<0,01%).

Со стороны ССС: периферические отеки (лодыжек и стоп), сердцебиение, нечасто — чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, васкулит; редко — развитие или усугубление сердечной недостаточности; очень редко — нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боли в грудной клетке, мигрень.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз, редко — миастения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость, нечасто — недомогание, обморок, повышенное потоотделение, астения, гипестезии, парестезии, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, лабильность настроения, необычные сновидения, нервозность, депрессия, тревога; редко — судороги, апатия, ажитация; очень редко — атаксия, амнезия.

Пищеварительный тракт: боль в брюшной полости, тошнота, нечасто — рвота, изменения режима дефекации (включая запор, метеоризм), диспепсия, диарея, анорексия, сухость во рту, жажда, редко — гиперплазия десен, повышение аппетита, очень редко — гастрит, панкреатит, гипербилирубинемия, желтуха (обычно холестатическая), повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Со стороны системы кроветворения: очень редко — тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, лейкопения.

Метаболические нарушения: очень редко — гипергликемия.

Со стороны системы дыхания: нечасто — одышка, ринит, очень редко — кашель.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия, импотенция, гинекомастия очень редко — дизурия, полиурия.

Аллергические реакции: нечасто — кожный зуд, сыпь, очень редко — ангионевротический отек, мультиформная эртиема, крапивница.

Прочие: нечасто — алопеция, звон в ушах, увеличение/снижение массы тела, нарушение зрения, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, извращение вкуса, озноб, носовое кровотечение; редко — дерматит; очень редко — паросмия, ксеродер-

мия, холодный пот, нарушение пигментации кожи.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Можно ожидать, что ингибиторы микросомального окисления будут повышать концентрацию амлодипина в плазме, усиливая риск побочных эффектов, а индукторы микросомальных ферментов печени — уменьшать.

Циметидин. При одновременном применении амлодипина с циметидином фармакокинетика амлодипина не меняется.

Грейпфрутовый сок. Одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

В отличие от других БКК, клинически значимого взаимодействия препарата Норваск® (III поколение БКК) не было обнаружено при совместном применении с НПВП, особенно индометацином.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БКК при совместном применении с тиазидными и петлевыми диуретиками, верапамилом, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также повышение их гипотензивного действия при совместном применении с альфа$_1$-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении препарата Норваск® отрицательного инотропного эффекта обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (например амиодарон и хинидин).

Препараты лития. При совместном применении БКК с препаратами лития (для Норваска® данные отсутствуют) возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Амлодипин не влияет *in vitro* на степень связывания с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Алюминий-/магнийсодержащие антациды. Однократный прием этих препаратов не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Силденафил (Виагра). Однократный прием 100 мг силденафила у больных эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Аторвастатин. Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Дигоксин. При одновременном применении амлодипина с дигоксином у здоровых добровольцев сывороточные уровни и почечный клиренс дигоксина не изменяются.

Этанол (алкогольсодержащие напитки). При однократном и повторном применении в дозе 10 мг амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику этанола.

Варфарин. Амлодипин не влияет на изменение ПВ, вызванное варфарином.

Циклоспорин. Амлодипин не вызывает значительных изменений фармакокинетики циклоспорина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (существует вероятность появления выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), промывание желудка (в отдельных случаях), придание возвышенного положения нижним конечностям, активное поддержание функции ССС, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль ОЦК и диуреза.

Для восстановления тонуса сосудов и АД, если нет противопоказаний, может оказаться полезным применение сосудосуживающих препаратов. Используют в/в введение глюконата кальция. Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками сыворотки крови, гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При лечении артериальной гипертензии Норваск® может применяться в комбинации с тиазидными диуретиками, альфа- и бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами пролонгированного действия, сублингвальным нитроглицерином, НПВП, антибиотиками и пероральными гипогликемическими средствами.

Для лечения стенокардии Норваск® можно назначать как средство монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами, в т.ч. у больных, рефрактерных к лечению нитратами и/или бета-адреноблокаторами в адекватных дозах.

Норваск® не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться при лечении больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Норваск® может быть применен и в тех случаях, когда больной предрасположен к вазоспазму/вазоконстрикции.

Пациентам с малой массой тела, пациентам невысокого роста и больным с выраженным нарушением функции печени может потребоваться меньшая дозировка.

Во время лечения необходим контроль массы тела и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Хотя на фоне приема Норваска® какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось, однако вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и т.п. побочных явлений следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 5 мг, 10 мг.* По 10 или 14 табл.в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/алюминиевой фольги. 3 контурные ячейковые упаковки по 10 табл. или 1 контурная ячейковая упаковка по 14 табл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Пентоксифиллин (Pentoxyphyllinum)*

Синонимы

Трентал®: конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. раствор./кишечн. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 659

Трентал® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 659

Периндоприл (Perindoprilum)*

Синонимы

Перинева: табл. *(KRKA)* 541

Престариум® А: табл. п.п.о. *(Servier)*. 590

ПЕРИНЕВА (PERINEVA)

Периндоприл **541**

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.

П

табл. 8 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3

Перинева

активное вещество:
периндоприла эрбумин, полуфабрикат-гранулы . . 38,39 мг
76,78 мг
153,56 мг

активное вещество полуфабриката-гранул
периндоприла эрбумин . . . . . 2 мг
4 мг
8 мг

вспомогательные вещества полуфабриката-гранул: кальция хлорида гексагидрат; лактозы моногидрат; кросповидон

вспомогательные вещества: МКЦ; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 2 мг:* круглые, слегка двояковыпуклые, белого или почти белого цвета с фаской.

Таблетки 4 мг: овальные, слегка двояковыпуклые, белого или почти белого цвета с фаской и риской на одной стороне.

Таблетки 8 мг: круглые, слегка двояковыпуклые, белого или почти белого цвета с фаской и риской на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Периндоприл — ингибитор АПФ, или кининаза II — относится к оксопептидазам. Превращает ангиотензин I в вазоконстриктор ангиотензин II и разрушает вазодилататор брадикинин до неактивного гексапептида. Подавление активности АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II, повышению активности ренина в плазме (подавляя отрицательную обратную связь высвобождения ренина), и снижению секреции альдостерона. Поскольку АПФ также разрушает брадикинин, подавление АПФ приводит и к повышению активности циркулирующей и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активируется система ПГ.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту — периндоприлату.

Периндоприл снижает как систолическое, так и диастолическое АД в положении «лежа» и «стоя». Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД. При этом периферический кровоток ускоряется. Однако ЧСС не возрастает. Почечный кровоток, как правило, усиливается, в то время как скорость клубочковой фильтрации не меняется. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 4–6 ч после однократного приема внутрь периндоприла; гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, и через 24 ч препарат по-прежнему обеспечивает от 87 до 100% максимального эффекта. Снижение АД развивается быстро. Стабилизация антигипертензивного действия наблюдается через 1 мес терапии и сохраняется в течение длительного времени. Прекращение терапии не сопровождается синдромом «отмены». Периндоприл уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка. При длительном назначении уменьшает выраженность интерстициального фиброза, нормализует изоферментный профиль миозина.

Увеличивает концентрацию ЛПВП, у больных с гиперурикемией снижает концентрацию мочевой кислоты.

Периндоприл улучшает эластичность крупных артерий, устраняет структурные изменения в мелких артериях.

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая пред- и постнагрузку. У пациентов с ХСН на фоне терапии периндоприлом отмечено:

- уменьшение давления наполнения в левом и правом желудочках;
- уменьшение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и сердечного индекса.

Прием начальной дозы периндоприла (2 мг) у пациентов с ХСН I–II функционального класса по классификации NYHA не сопровождался статистически значимым снижением АД по сравнению с плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь периндоприл быстро всасывается из ЖКТ и достигает максимальных концентраций в плазме крови в течение 1 ч. Биодоступность составляет 65–70%, 20% всего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат (активный метаболит). $T_{1/2}$ из плазмы крови периндоприла составляет 1 ч. C_{max} периндоприлата в плазме достигается через 3–4 ч.

Прием препарата во время приема пищи сопровождается уменьшением превращения периндоприла в периндоприлат, соответственно снижается биодоступность препарата. Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет 0,2 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительное, связывание периндоприлата с АПФ — менее 30% и зависит от его концентрации.

Периндоприлат выводится почками. $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет около 3–5 ч. Не кумулирует. У пациентов пожилого возраста, у пациентов с почечной и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выведение периндоприлата замедлено. Периндоприлат удаляется при гемодиализе (скорость — 70 мл/мин, 1,17 мл/с) и перитонеальном диализе.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла изменяется, при этом общее количество образующегося периндоприлата не меняется и коррекция режима дозирования не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака);
- стабильная ИБС: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к периндоприлу или другим компонентам препарата, а также к другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или ангионевротический отек вследствие приема ингибиторов АПФ);
- возраст до18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

С осторожностью: реноваскулярная гипертензия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки — риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности; ХСН в стадии декомпенсации, артериальная гипотензия; хроническая почечная недостаточность (Cl креатинина — <60 мл/мин); значительная гиповолемия и гипонатриемия

(вследствие бессолевой диеты и/или предшествующей терапии диуретиками, диализа, рвоты, диареи), цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения, ИБС, коронарная недостаточность) — риск развития чрезмерного снижения АД; стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, гемодиализ с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран — риск развития анафилактоидных реакций; состояние после трансплантации почки — отсутствует опыт клинического применения; перед процедурой афереза ЛПНП, одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например ядом перепончатокрылых) — риск развития анафилактоидных реакций; заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка (СКВ), склеродермия), угнетение костномозгового кроветворения на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида — риск развития агранулоцитоза и нейтропении; врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — единичные случаи развития гемолитической анемии; у представителей негроидной расы — риск развития анафилактоидных реакций; хирургическое вмешательство (общая анестезия) — риск развития чрезмерного снижения АД; сахарный диабет (контроль концентрации глюкозы в крови); гиперкалиемия; пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. При беременности применение препарата противопоказано. Не следует применять в I триместре беременности, поэтому при подтверждении беременности препарат Перинева необходимо отменить как можно раньше. Препарат противопоказан во II–III триместрах беременности, поскольку применение в этот период беременности может вызвать фетотоксические эффекты (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа плода) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию). Если все же применяли препарат во II–III триместрах беременности, то необходимо провести УЗИ почек и костей черепа плода.

Применение препарата Перинева в период кормления грудью не рекомендуется в связи с отсутствием данных о возможности его проникновения в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, рекомендуется принимать 1 раз в сутки, перед приемом пищи, предпочтительно утром.

Доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента, в зависимости от тяжести заболевания и индивидуальной реакции на лечение.

Артериальная гипертензия. Препарат Перинева можно применять в монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки, утром. Для пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или гипонатриемии, ХСН в стадии декомпенсации или тяжелой степени артериальной гипертензии) рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/сут в один прием. При неэффективности терапии в течение месяца доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки и при хорошей переносимости предыдущей дозы.

Добавление ингибиторов АПФ пациентам, принимающим диуретики, может стать причиной развития артериальной гипотензии. В связи с этим рекомендуется проводить терапию с осторожностью, отменить прием диу-

ретиков за 2–3 дня до начала лечения препаратом Перинева или начинать лечение препаратом Перинева с начальной дозы 2 мг/сут, в один прием. Необходим контроль АД, функции почек и концентрации ионов калия в сыворотке крови. В дальнейшем доза препарата может быть увеличена, в зависимости от динамики уровня АД. При необходимости может быть возобновлена терапия диуретиком.

У пациентов пожилого возраста рекомендуемая начальная суточная доза — 2 мг в один прием. В дальнейшем дозу можно постепенно увеличить до 4 мг и, при необходимости, до максимальной — 8 мг 1 раз в сутки, при условии хорошей переносимости меньшей дозы.

ХСН. Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг утром, под медицинским наблюдением. Через 2 нед доза может быть увеличена до 4 мг/сут в один прием, под контролем АД. Лечение ХСН с клиническими проявлениями обычно комбинируют с калийнесберегающими диуретиками, бета-адреноблокаторами и/или дигоксином.

У пациентов с ХСН, с почечной недостаточностью и со склонностью к электролитным нарушениям (гипонатриемия), а также у пациентов, принимающих одновременно диуретики и/или вазодилататоры, лечение препаратом начинают под строгим медицинским наблюдением.

У пациентов с высоким риском развития клинически выраженной артериальной гипотензии (например при приеме высоких доз диуретиков), по возможности, до начала приема препарата Перинева необходимо устранить гиповолемию и электролитные нарушения. Рекомендуется перед началом терапии и во время нее тщательно контролировать уровень АД, состояние функции почек и концентрацию ионов калия в сыворотке крови.

Профилактика повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе. Терапию препаратом Перинева следует начинать с 2 мг в течение первых 2 нед до приема индапамида. Лечение следует начинать в любое время (от 2 нед до нескольких лет) после перенесенного инсульта.

Стабильная ИБС. У пациентов со стабильной ИБС рекомендуемая начальная доза препарата Перинева составляет 4 мг/сут. Через 2 нед дозу увеличивают до 8 мг/сут, при условии хорошей переносимости дозы 4 мг/сут и контроля функции почек. Лечение пациентов пожилого возраста должно начинаться с дозы 2 мг, которую через неделю можно повысить до 4 мг/сут. В дальнейшем, при необходимости, еще через неделю можно увеличить дозу до 8 мг/сут с обязательным предварительным контролем функции почек. У пациентов пожилого возраста дозу препарата можно увеличивать только при хорошей переносимости предыдущей, более низкой дозы.

При почечной недостаточности. У пациентов с заболеваниями почек доза препарата Перинева устанавливается в зависимости от степени нарушений почечной функции. Контроль состояния пациента обычно включает в себя регулярное определение концентрации ионов калия и креатинина в сыворотке крови.

Таблица

Рекомендуемые дозы

Клиренс креатинина (Cl креатинина), мл/мин	Рекомендуемая доза,
От 60 и выше	4 мг в сутки
От 30 до 60	2 мг в сутки
От 15 до 30	2 мг через день
Пациенты на гемодиализе* (менее 15)	2 мг в день диализа

* Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Препарат Перинева необходимо принимать после сеанса диализа.

При заболеваниях печени: коррекция доз не требуется.

П

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто — >1/10; часто — от >1/100 до <1/10; иногда — от >1/1000 до <1/100; редко — от >1/10000 до <1/1000; очень редко — от <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто — головная боль, головокружение, парестезии; иногда — нарушения сна или настроения; очень редко — спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто — нарушения зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — выраженное снижение АД; очень редко — аритмии, стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт, возможно вторичные, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска; васкулит (частота неизвестна).

Со стороны органов дыхания: часто — кашель, одышка; иногда — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительного тракта: часто — тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, диспепсия, диарея, запор; иногда — сухость слизистой оболочки полости рта; редко — панкреатит; очень редко — цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, зуд; иногда — ангионевротический отек лица, конечностей, крапивница; очень редко — мультиформная эритема.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — мышечные судороги.

Со стороны мочеполовой системы: иногда — почечная недостаточность, импотенция; очень редко — острая почечная недостаточность.

Общие нарушения: часто — астения; иногда — повышенное потоотделение.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: очень редко — при длительном применении в высоких дозах возможно снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения; очень редко — гемолитическая анемия (у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Лабораторные показатели: повышение концентрации мочевины в сыворотке крови и креатинина плазмы крови и гиперкалиемия, обратимые после отмены препарата (особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой ХСН и реноваскулярной гипертензией); редко — повышение активности печеночных ферментов и билирубина в сыворотке крови; гипогликемия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Диуретические средства*. У пациентов, принимающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или натрия, в начале терапии ингибиторами АПФ может развиться чрезмерная артериальная гипотензия. Риск развития чрезмерной артериальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида, а также назначая ингибитор АПФ в более низких дозах. Дальнейшее повышение дозы периндоприла должно осуществляться с осторожностью.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие продукты и пищевые добавки. Обычно на фоне терапии ингибиторами АПФ концентрация калия в сыворотке крови остается в пределах нормальных значений, но у некоторых пациентов может развиваться гиперкалиемия. Комбинированное применение ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков (например спироно-

лактон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или калийсодержащих продуктов и пищевых добавок может вызывать гиперкалиемию. Поэтому не рекомендуется комбинировать периндоприл с этими препаратами. Назначать эти комбинации следует только в случае гипокалиемии, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя концентрацию ионов калия в сыворотке крови.

Литий. При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ возможно развитие обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и литиевой токсичности. Одновременное применение ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками может дополнительно повышать концентрацию лития в сыворотке крови и увеличивать риск развития его токсических эффектов. Одновременное применение периндоприла и лития не рекомендуется. При необходимости такой комбинированной терапии она проводится под регулярным контролем концентрации лития в сыворотке крови.

НПВП, в т.ч. ацетилсалициловая кислота в дозах от 3 г/сут и выше. Терапия НПВП может ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Кроме этого, НПВП и ингибиторы АПФ обладают аддитивным эффектом в отношении повышения концентрации ионов калия в сыворотке крови, что может спровоцировать ухудшение функции почек. Этот эффект обычно обратим. В редких случаях может развиться острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с уже существующим нарушением функции почек, например у пожилых пациентов или на фоне обезвоживания организма.

Другие антигипертензивные средства и вазодилататоры. Одновременное применение периндоприла с другими антигипертензивными средствами может усилить антигипертензивный эффект периндоприла. Одновременное использование нитроглицерина, других нитратов или вазодилататоров может привести к дополнительному гипотензивному эффекту.

Гипогликемические средства. Одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь) может усилить гипогликемический эффект, вплоть до развития гипогликемии. Как правило, данный феномен возникает в первые недели комбинированной терапии у пациентов с почечной недостаточностью.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы и нитраты. Периндоприл можно комбинировать с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитическими средствами и бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), средства для общей анестезии (общие анестетики). Совместное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Симпатомиметики. Могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. При назначении подобной комбинации следует регулярно оценивать эффективность ингибиторов АПФ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревога, кашель.

Лечение: при выраженном снижении АД — придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по восполнению ОЦК, по возможности — в/в введение ангиотензина II и/или в/в раствора катехоламинов. При раз-

П

витии выраженной брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии (в т.ч. атропином), показана установка искусственного водителя ритма (пейсмейкера). Необходимо контролировать жизненно важные функции и концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови. Периндоприл может быть удален из системного кровотока методом гемодиализа. Необходимо избегать использования высокопроточных полиакрилнитриловых мембран.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Стабильная ИБС*. При развитии эпизода нестабильной стенокардии (значительного или незначительного) в течение первого месяца терапии препаратом Перинева необходимо оценить соотношение польза/риск терапии данным препаратом.

Артериальная гипотензия. Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией симптоматическая артериальная гипотензия редко возникает после приема первой дозы. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализа, а также при диарее или рвоте или у страдающих тяжелой ренин-зависимой гипертензией. Выраженная артериальная гипотензия наблюдалась у пациентов с тяжелой ХСН, как при наличии сопутствующей почечной недостаточности, так и при ее отсутствии. Наиболее часто выраженная артериальная гипотензия может развиться у пациентов с более тяжелой ХСН, принимающих «петлевые» диуретики в высоких дозах, а также на фоне гипонатриемии или почечной недостаточности. Этим пациентам рекомендуется тщательное медицинское наблюдение в начале терапии и при титровании доз препарата. То же касается и пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или цереброваскулярным осложнениям.

В случае развития артериальной гипотензии необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и при необходимости ввести в/в раствор натрия хлорида для увеличения ОЦК. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшей терапии. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено при условии тщательного подбора дозы препарата.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или низким АД во время терапии препаратом Перинева может произойти дополнительное снижение АД. Этот эффект ожидаем и обычно не является основанием для отмены препарата. Если артериальная гипотензия сопровождается клиническими проявлениями, может потребоваться уменьшение дозы или отмена препарата Перинева.

Стеноз аортального или митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия. Ингибиторы АПФ, в т.ч. и периндоприл, должны с осторожностью назначаться пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка (стеноз аортального клапана и гипертрофическая кардиомиопатия).

Нарушение функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина <60 мл/мин) начальная доза препарата Перинева должна быть подобрана в соответствии с Cl креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы») и затем — в зависимости от терапевтического ответа. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации ионов калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, развивающаяся в начальном периоде терапии ингибиторами АПФ, может привести к ухудше-

нию функции почек. У таких пациентов иногда отмечались случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ отмечалось повышение сывороточных концентраций мочевины и креатинина, обратимое после отмены терапии. У пациентов с реноваскулярной гипертензией на фоне терапии ингибиторами АПФ существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением, с малых доз препарата и при дальнейшем адекватном подборе дозы. В течение первых недель терапии препаратом Перинева необходимо отменить диуретические средства и регулярно контролировать функцию почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, при наличии ранее невыявленной почечной недостаточности, особенно при сопутствующей терапии диуретиками, отмечалось незначительное и временное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. В этом случае рекомендуется уменьшение дозы препарата Перинева и/или отмена диуретического средства.

Пациенты на гемодиализе. У пациентов, находящихся на диализе с использованием высокопроточных мембран и принимающих одновременно ингибиторы АПФ, было отмечено несколько случаев развития стойких, угрожающих жизни анафилактических реакций. При необходимости проведения гемодиализа необходимо использовать другой тип мембран.

Трансплантация почек. Опыт применения периндоприла у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в т.ч. периндоприл, развивались ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани. Это состояние может развиться в любой момент лечения. При развитии ангионевротического отека лечение немедленно должно быть прекращено, пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов. Ангионевротический отек губ и лица обычно не требует лечения; для уменьшения выраженности симптомов можно применить антигистаминные средства. Ангионевротический отек языка, голосовой щели или гортани может привести к летальному исходу. При развитии ангионевротического отека необходимо немедленно п/к ввести эпинефрин (адреналин) и обеспечить проходимость дыхательных путей. Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, могут оказаться подверженными высокому риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции во время проведения процедуры афереза ЛПНП (ЛПНП-афереза). У пациентов при назначении ингибиторов АПФ на фоне проведения процедуры афереза ЛПНП с помощью декстрансульфатной абсорбции в редких случаях возможно развитие анафилактической реакции. Рекомендуется временная отмена ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время курса десенсибилизации (например ядом перепончатокрылых насекомых), в очень редких случаях возможно развитие угрожающих

П

жизни анафилактических реакций. Рекомендуется временная отмена ингибитора АПФ до начала каждой процедуры десенсибилизации.

Печеночная недостаточность. Во время терапии ингибиторами АПФ иногда возможно развитие синдрома, который начинается с холестатической желтухи и затем прогрессирует до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Если во время приема ингибитора АПФ появляется желтуха или наблюдается повышение активности печеночных ферментов, ингибитор АПФ следует немедленно отменить, а пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Также необходимо провести соответствующее обследование.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. У пациентов на фоне терапии ингибиторами АПФ были отмечены случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. При нормальной функции почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко. Препарат Перинева необходимо с очень большой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (например СКВ, склеродермией), одновременно получающих иммунодепрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, а также при комбинировании всех перечисленных факторов, особенно при существующем нарушении функции почек. У таких пациентов возможно развитие тяжелых инфекций, не поддающихся интенсивной антибиотикотерапии. При проведении терапии препаратом Перинева у пациентов с вышеперечисленными факторами рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови и предупредить пациента о необходимости информировать врача о появлении любых симптомов инфекции.

У пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отмечены единичные случаи развития гемолитической анемии.

Негроидная раса. Риск развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы, возможно, из-за большей распространенности низкорениновых состояний в популяции данной группы пациентов с артериальной гипертензией.

Кашель. На фоне терапии ингибиторами АПФ может развиться упорный, непродуктивный кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия. У пациентов, состояние которых требует обширного хирургического вмешательства или анестезии препаратами, вызывающими артериальную гипотензию, ингибиторы АПФ, включая периндоприл, могут блокировать образование ангиотензина II при компенсаторном высвобождении ренина. За сутки до хирургического вмешательства терапию ингибиторами АПФ необходимо отменить. Если ингибитор АПФ отменить невозможно, то артериальная гипотензия, развивающаяся по описанному механизму, может быть скорректирована увеличением ОЦК.

Гиперкалиемия. На фоне терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл, у некоторых пациентов может повышаться концентрация ионов калия в крови. Риск гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной и /или сердечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом и пациентов, применяющих калийсберегающие диуретики, препараты калия или другие препараты, вызывающие гиперкалиемию (например гепарин). При необходимости одновременного назначения ука-

занных препаратов, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Сахарный диабет. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в первые несколько месяцев терапии ингибиторами АПФ необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Литий. Не рекомендуется совместный прием препаратов лития и периндоприла.

Калийсберегающие диуретики, препараты, содержащие калий, калийсодержащие продукты и пищевые добавки. Не рекомендуется совместное применение с ингибиторами АПФ.

Лактоза. Таблетки Перинева содержат лактозу. Поэтому пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Необходимо учитывать возможность развития артериальной гипотензии или головокружения, которые могут повлиять на управление автотранспортом и работу с техническими средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 2 мг, 4 мг, 8 мг.* По 10, 14 или 30 шт. в контурных ячейковых упаковках; в картонной пачке 3, 6 или 9 упаковок (по 10 табл.) или 1, 2, 4, 7 упаковок (по 14 табл.) или 1, 2, 3 упаковки (по 30 табл.).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Пирибедил (Piribedilum)*

Синонимы

Прономран®: табл. с контр.выс. п.о. *(Les Laboratoires Servier)* 602

ПЛАВИКС® (PLAVIX®)

Клопидогрел* 317

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

табл. п.п.о. 75 мг, бл. 14, пач. картон. 1, 2
Плавикс®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.
активное вещество:
клопидогрела гидросульфат в форме II . . . . 97,875 мг
(в пересчете на клопидогрел 75 мг)
вспомогательные вещества: маннитол; макрогол 6000; МКЦ (с низким содержанием воды — 90 мкм); гипролоза низкозамещенная; касторовое масло гидрогенизированное; *Opadry* розовый (лактозы моногидрат; гипромеллоза; титана диоксид (Е171); триацетин; краситель железа оксид красный (Е172); воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гра-

П

вировкой «75» на одной стороне и «1171» — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Клопидогрел представляет из себя пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с $P2Y_{12}$-рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7–10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи ферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3–7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, в среднем в течение 5 дней.

Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий. Клиническое исследование *ACTIVE-A*, показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (по сравнению с приемом только одной ацетилсалициловой кислоты) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне ЦНС или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.

Эффективность приема клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, было в основном за счет бóльшего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, прием клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*. При курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.

Средние пиковые концентрации неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой, его абсорбция составляет примерно 50%.

Распределение. *In vitro* клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы (на 98 и 94% соответственно), и данная связь является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

Метаболизм. Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый — через эстеразы и последующий гидролиз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), а второй путь — через систему цитохрома Р450. Вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела — тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов Р450 CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

Выведение. В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется с мочой и приблизительно 46% радиоактивности — с каловыми массами. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного приема и приема повторных доз $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакогенетика. Несколько полиморфных ферментов системы Р450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита — 2-оксоклопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 отвечает за нормально функционирующий метаболизм, тогда как аллели гена изофермента CYP2C19*2 и изофермента CYP2C19*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% представителей европеоидной расы и 99% представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные со сниженным метаболизмом, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции. Опубликованные данные по частоте встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19 представлены в таблице.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) и мета-анализа шести исследований (335 добровольцев), в которые входили лица с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) (индуцированной АДФ) у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась по сравнению с

П

Таблица

Частота встречаемости фенотипа и генотипа изофермента CYP2C19

Виды метаболизма изофермента CYP2C19	Частота, %		
	Европеоиды (n=1356)	Негроиды (n=966)	Монголоиды (n=573)
Интенсивный метаболизм изофермента CYP2C19*1/*1	74	66	38
Промежуточный метаболизм изофермента CYP2C19*1/*2 или *1/*3	26	29	50
Сниженный метаболизм изофермента CYP2C19*2/*2 или *2/*3 или *3/*3	2	4	14

добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300/75 мг. Кроме этого, ИАТ было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 300/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.

Проведенные до настоящего времени клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Отдельные группы пациентов. Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

ПОКАЗАНИЯ. *Предотвращение атеротромботических осложнений:*

- у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 мес) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;
- у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:
  - без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
  - с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, *при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)*.

У пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;

- редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность и период лактации (см. «Беременность и лактация»);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью при следующих состояниях:

- умеренная печеночная недостаточность, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения);
- почечная недостаточность (ограниченный клинический опыт применения);
- травмы, хирургические вмешательства (см «Особые указания»);
- заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных);
- одновременный прием НПВП, в т.ч. и селективных ингибиторов ЦОГ-2;
- одновременное назначение варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa;
- пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 (имеются литературные данные, указывающие на то, что пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 подвергаются меньшей системной экспозиции активным метаболитом клопидогрела и имеют менее выраженное антиагрегантное действие препарата, кроме этого у них может наблюдаться бóльшая частота сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальной функцией изофермента CYP2C19).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности из-за отсутствия клинических данных по его приему беременными женщинами, хотя исследования на животных и не выявили ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.

Кормление грудью в случае лечения клопидогрелом следует прекратить, т.к. в исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает или нет клопидогрел в грудное молоко человека неизвестно.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые и лица пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий.Препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q). Лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–325 мг/сут). Поскольку применение более высоких доз ацетилсалициловой кислоты связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 мес, а максимальный благоприятный эффект наблюдался к 3-у мес лечения.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт

П

миокарда с подъемом сегмента ST). Клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов, и продолжают в течение, по крайней мере, 4 нед. Эффективность применения комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при этом показании свыше 4 нед не изучалась.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия). Клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут).

Пропуск приема очередной дозы

1. Если прошло менее 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем следующие дозы принимать в обычное время.
2. Если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг — нагрузочная доза, затем — 150 мг 1 раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. «Фармакокинетика»). Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста. У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы для лиц пожилого возраста.

Дети. Отсутствует опыт применения препарата у детей.

Пациенты с нарушением функции почек. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым поражением почек (Cl креатинина от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

Пациенты с нарушением функции печени. После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у больных с тяжелым поражением печени ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Пациенты различной этнической принадлежности. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита, различается у представителей различных этнических групп (см. «Фармакогенетика»). Имеются лишь ограниченные данные

для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические результирующие события.

Пациенты женского и мужского пола. В небольшом исследовании, сравнивающем фармакодинамические свойства клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений), частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в ходе клинических испытаний*

Безопасность клопидогрела была исследована более чем у 42000 больных, в т.ч. у более 9000 пациентов, получавших лечение в течение года или более длительный срок. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в четырех больших клинических исследованиях: *CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT* и *ACTIVE A*. Переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сут в испытании *CAPRIE* соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сут. Общая переносимость клопидогрела была подобна переносимости ацетилсалициловой кислоты, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности больных.

Кровотечения:

В клиническом исследовании CAPRIE: общая частота кровотечений у больных, получавших клопидогрел или ацетилсалициловую кислоту, составила 9,3%. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела составляла 1,4%, а при применении ацетилсалициловой кислоты — 1,6%. У больных, получавших клопидогрел, и у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту, желудочно-кишечные кровотечения встречались в 2,0 и 2,7% случаев соответственно и в 0,7 и 1,1% случаев требовали госпитализации.

Частота других кровотечений была выше у больных, получавших клопидогрел, по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (7,3 и 6,5% соответственно). Однако частота тяжелых случаев была в обеих группах практически одинаковой (0,6 и 0,4% соответственно). Наиболее часто отмечали в обеих группах пурпуру/кровоподтеки и носовые кровотечения. Реже встречались гематомы, гематурия и глазные кровоизлияния (в основном конъюнктивальные).

Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,4% — у больных, получавших клопидогрел, и 0,5% — у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту.

В клиническом исследовании CURE: применение клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой по сравнению с комбинацией плацебо с ацетилсалициловой кислотой не приводило к статистически достоверному повышению опасных для жизни кровотечений (2,2 и 1,8% соответственно) или летальных кровотечений (0,2 и 0,2% соответственно). Однако, при применении клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой, риск крупных, малых и других кровотечений был достоверно выше: крупные кровотечения, не представляющие опасности для жизни, главным образом желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения в месте проколов (1,6% — клопидогрел + ацетилсалициловая кислота, 1% — плацебо + ацетилсалициловая кислота), а также малые кровотечения (5,1% — клопидогрел + ацетилсалициловая кислота, 2,4% — плацебо + ацетилсалициловая

кислота). Частота внутричерепных кровоизлияний составляла в обеих группах 0,1%.

В клиническом исследовании ACTIVE-A: частота развития крупных кровотечений в группе клопидогрел+ацетилсалициловая кислота была выше, чем в группе плацебо+ацетилсалициловая кислота (6,7% против 4,3%). Крупные кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3% против 3,5%), главным образом, наблюдались желудочно-кишечные кровотечения (3,5% против 1,8%). В группе клопидогрел+ ацетилсалициловая кислота внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо+ ацетилсалициловая кислота (1,4% против 0,8%, соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1% против 0,7%) и геморрагического инсульта (0,8% против 0,6%).

Частота крупных кровотечений при применении комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота зависела от дозы последней (<100 мг — 2,6 %; 100–200 мг — 3,5%, >200 мг — 4,9%), так же, как и при применении комбинации ацетилсалициловой кислоты с плацебо (<100 мг — 2,0%, 100–200 мг — 2,3%, >200 мг — 4,0%).

В ходе испытания риск кровотечений (представляющих опасность для жизни, крупных, малых, прочих) снижался как при приеме комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, так и при приеме только ацетилсалициловой кислоты, составляя соответственно:

0–1 мес — 9,6% (599/6259) и 6,6% (413/6303);

1–3 мес — 4,5% (276/6123) и 2,3% (144/6168);

3–6 мес — 3,8% (228/6037) и 1,6% (99/6048);

6–9 мес — 3,2% (162/5005) и 1,5% (74/4972);

9–12 мес — 1,9% (73/3841) и 1,0% (40/3844).

У больных, прекративших прием препарата более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось повышения частоты крупных кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4,4% — при приеме клопидогрела + ацетилсалициловая кислота и 5,3% — при приеме ацетилсалициловой кислоты). У больных, продолжавших антиагрегационную терапию в течение 5 дней до аортокоронарного шунтирования, частота этих событий после вмешательства оставляла 9,6% (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6,3% (ацетилсалициловая кислота).

В клиническом исследовании CLARITY наблюдали общее повышение частоты кровотечений в группе клопидогрел + ацетилсалициловая кислота (17,4%) по сравнению с группой плацебо + ацетилсалициловая кислота (12,9%). Частота крупных кровотечений была в обеих группах аналогичной (1,3 и 1,1% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота соответственно) и практически не зависела от исходных характеристик пациентов и вида фибринолитической или гепариновой терапии. Частота летальных кровотечений (0,8 и 0,6% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота, соответственно) и внутричерепных кровоизлияний (0,5 и 0,7% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плацебо + ацетилсалициловая кислота соответственно) была низка и достоверно не различалась в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных крупных кровотечений или церебральных кровоизлияний была низкой и достоверно не различалась в обеих группах (0,6 и 0,5% в группах клопидогрел + ацетилсалициловая кислота и плаце-

бо + ацетилсалициловая кислота, соответственно).

Гематологические нарушения:

В клиническом исследовании CAPRIE: тяжелая нейтропения (<0,45·10^9/л) наблюдалась у 4 больных (0,04%), получавших клопидогрел, и у 2 больных (0,02%), получавших ацетилсалициловую кислоту. У двух пациентов из 9599, получавших клопидогрел, число нейтрофилов было равно нулю, и ни у одного из 9586, получавших ацетилсалициловую кислоту, такой степени снижения количества нейтрофилов не отмечалось. В ходе лечения клопидогрелом наблюдался один случай апластической анемии.

Частота тяжелой тромбоцитопении (<80·10^9/л) составляла 0,2% — в группе клопидогрела и 0,1% — в группе ацетилсалициловой кислоты.

В клинических исследованиях CURE и CLARITY число больных с тромбоцитопенией или нейтропенией было сходным в обеих группах.

Прочие клинически значимые побочные эффекты

Побочные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT с частотой ≥0,1%, а также все тяжелые побочные эффекты представлены ниже, в соответствии с классификацией ВОЗ. Их частота определена следующим образом: часто — >1/100, <1/10; нечасто — >1/1000, <1/100; редко — >1/10000, <1/1000.

Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы: нечасто — головная боль, головокружение, парестезия; редко — вертиго.

Нарушения со стороны ЖКТ: часто — диарея, абдоминальные боли, диспепсия; нечасто — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм.

Нарушения со стороны гемостаза: нечасто — удлинение времени кровотечения.

Нарушения со стороны кроветворения: нечасто — тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения и эозинофилия.

Нарушения со стороны кожи и ее придатков: нечасто — сыпь и зуд.

Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в постмаркетинговом периоде

Кровотечения. Самыми частыми сообщениями о неблагоприятных эффектах были сообщения о развитии кровотечений, которые чаще всего наблюдались в первый месяц лечения. Было зарегистрировано несколько случаев кровотечений с летальным исходом, главным образом, внутричерепных, желудочно-кишечных и ретроперитонеальных. Есть сообщения о тяжелых случаях кровоизлияний в ткани кожи (пурпура), кровоизлияниях в суставы и мышцы (гемартроз, гематома), глазных кровоизлияниях (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), носовых кровотечениях, кровотечениях из органов дыхания (кровохаркание, легочное кровотечение), гематурии и кровотечениях из операционной раны. У больных, принимавших клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой или одновременно с ацетилсалициловой кислотой и гепарином, отмечались случаи тяжелых кровотечений (см. раздел «Взаимодействие» и «Особые указания»).

Другие побочные эффекты

В дополнение к побочным эффектам, выявленным в ходе клинических исследований и перечисленных выше, по результатам спонтанных сообщений были зарегистрированы представленные ниже побочные эффекты, разделенные на группы по системам органов (по классификации MedDRA). В каждой группе побочные эффекты даны с указанием частоты встречаемости (термин «очень редко» соответствует частоте <1/10000) и в порядке уменьшения степени тяжести.

Нарушения со стороны кроветворения: очень редко — тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пур-

П

пура (1:200000 больных), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов ≤30·10^9/л), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия (панцитопения), анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко — анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь.

Психические расстройства: очень редко — спутанность сознания, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко — изменение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны сосудистой системы: очень редко — васкулит, гипотензия.

Нарушения со стороны органов дыхания: очень редко — бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Нарушения со стороны органов ЖКТ: очень редко — панкреатит, колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный), стоматит.

Нарушения со стороны гепатобиларной системы: очень редко — острая печеночная недостаточность, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко — ангионевротический отек, крапивница, эритематозная сыпь (связанные с клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой); очень редко — буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), экзема и плоский лишай.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — артралгия, артрит, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко — гломерулонефрит.

Общие нарушения: очень редко — лихорадка.

Изменения лабораторных показателей: очень редко — изменение печеночных проб, увеличение концентрации сывороточного креатинина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Варфарин:* одновременный прием вместе с клопидогрелом может увеличить интенсивность кровотечений, поэтому применение этой комбинации не рекомендуется.

Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов: назначение блокаторов IIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. «Особые указания»).

Ацетилсалициловая кислота не изменяет эффекта клопидогрела, ингибирующего АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на коллагениндуцируемую агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой до одного года.

Гепарин: по данным клинического испытания, проведенного с участием здоровых лиц, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между препаратом Плавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск разви-

тия кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитики: безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

НПВП: в клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВП, в настоящее время неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВП. Поэтому назначение НПВП, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. «Особые указания»).

Другая комбинированная терапия. Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Одновременный прием препаратов, ингибирующих систему CYP2C19 (например омепразол), не рекомендуется.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали:

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование *CAPRIE*), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента 2C9 семейства цитохрома P450, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств (фенитоина, толбутамида и некоторых НПВП), которые метаболизируются с помощью изофермента 2C9 семейства цитохрома P450;
- ингибиторы АПФ, мочегонные, бета-адреноблокаторы, БКК, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гиполипидемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов: в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* передозировка клопидогрела может привести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение соответст-

П

вующих лечебных мероприятий. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. Антидот клопидогрела не установлен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. скрытого.

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. раздел «Побочные эффекты») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ, количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел также как и другие антитромбоцитарные препараты, следует применять с осторожностью у больных, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у больных получающих ацетилсалициловую кислоту, другие НПВС, в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2, гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить интенсивность кровотечений (см. раздел «Взаимодействие»), поэтому, за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией) совместное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется.

Если больному предстоит плановая хирургическая операция, и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных).

Больные должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата больные должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Очень редко после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромбоцитопенической тромбогемолитической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающейся неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

В период лечения необходимо контролировать функциональную активность печени. При тяжелых поражениях печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Прием клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (т.к. отсутствуют

данные по его применению при этом состоянии).

Плавикс® не следует принимать больным с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Плавикс® не оказывает существенного влияния на способности, необходимые для управления автомобилем или работы с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.* По 10 или 14 табл. в блистере из ПВХ/ПВХД и фольги алюминиевой или ПА/Алюминия/ПВХ и фольги алюминиевой; в пачке картонной 1, 2 или 3 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПЛАГРИЛ® (PLAGRIL)

Клопидогрел*..... ....**317**

Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... . . 1 табл.

активное вещество:
клопидогрела гидросульфат ..... 97,875 мг (эквивалентно 75 мг клопидогрела)

вспомогательные вещества: МКЦ *(Avicel PH 112)* — 211,125 мг; маннитол — 58 мг; кроскармеллоза натрия — 12 мг; кремния диоксид коллоидный — 2 мг; магния стеарат — 4 мг

оболочка пленочная: Opadry розовый 03В54202 (гипромеллоза — 62,5%, титана диоксид — 30,6%, макрогол 400 — 6,25%, краситель железа оксид красный — 0,65%) — 13,475 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с тиснением «С 127» на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Специфический ингибитор агрегации тромбоцитов, оказывает коронарорасширяющее действие. Избирательно уменьшает связывание АДФ с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов GPIIb/IIIa под действием АДФ, ослабляя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

Уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, не влияет на активность фосфодиэстеразы (ФДЭ). Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней). Торможение агрегации тромбоцитов (40% ингибирование) наблюдается через 2 ч после приема начальной дозы 400 мг. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) развивается через 4–7 дней постоянного

табл. п.п.о. 75 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Плагрил®

приема в дозе 50–100 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней). Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню, в среднем, через 5 дней после прекращения лечения.

При наличии атеросклеротического поражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза независимо от локализации сосудистого процесса (цереброваскулярные, кардиоваскулярные или периферические поражения).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и распределение*. Абсорбция и биодоступность высокая; концентрация в плазме низкая и через 2 ч после приема не достигает предела измерения (0,025 мкг/л). Клопидогрел и основной метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (98 и 94% соответственно).

Метаболизм. Метаболизируется в печени. Основной метаболит — неактивное производное карбоксиловой кислоты, составляющее около 85% циркулирующего в плазме соединения. T_{max} метаболита, после повторных пероральных доз клопидогрела 75 мг — через час (C_{max} — около 3 мг/л). Клопидогрел является предшественником действующего вещества. Его активный метаболит, тиольное производное, образуется путем окисления клопидогрела в 2-оксо-клопидогрел и последующего гидролиза. Окислительный процесс регулируется, в первую очередь, изоферментами цитохрома P450 2B6 и 3A4 и, в меньшей степени, — 1A1, 1A2 и 1C19. Активный тиольный метаболит быстро и необратимо связывается с тромбоцитарными рецепторами, подавляя, таким образом, агрегацию тромбоцитов. Этот метаболит в плазме не обнаруживается.

Выведение. Выводится: почками — 50%, кишечником — 46% (в течение 120 ч после введения). $T_{1/2}$ основного метаболита, после разового и повторного приема, — 8 ч. Концентрации выделяемых почками метаболитов — 50%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. Концентрация основного метаболита в плазме, после приема клопидогрела в дозе 75 мг/сут, ниже у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (Cl креатинина 5–15 мл/мин) по сравнению с больными с заболеваниями почек средней тяжести (Cl креатинина от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми людьми.

Хотя ингибирующий эффект на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов оказался сниженным (25%) по сравнению с таким же эффектом у здоровых добровольцев, время кровотечения было удлинено в такой же мере, как и у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

У больных циррозом печени прием клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней был безопасен и хорошо переносился. C_{max} клопидогрела, как после приема однократной дозы, так и в равновесном состоянии, была во много раз выше у больных циррозом печени, чем у здоровых лиц.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий;
- профилактика тромботических осложнений при остром коронарном синдроме: с подъемом сегмента ST при возможности проведения тромболитической терапии; без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q), в т.ч. у больных, подвергающихся стентированию — в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;

- геморрагический синдром, острое кровотечение (в т.ч. внутричерепное кровоизлияние) и заболевания, предрасполагающие к его развитию (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью: умеренная печеночная и/или почечная недостаточность; травмы и состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. операции); одновременное назначение ацетилсалициловой кислоты, НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), гепарина и ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи.

Для профилактики ишемических нарушений у больных после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта или на фоне диагностированных заболеваний периферических артерий: взрослым (в т.ч. пожилым пациентам) назначают 75 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать в сроки до 35 дней после перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда и от 7 дней до 6 мес — после ишемического инсульта.

При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования зубца Q): лечение следует начинать с назначения однократной нагрузочной дозы 300 мг, затем продолжать применение препарата в дозе 75 мг 1 раз в сутки (с одновременным приемом ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–325 мг/сут). Поскольку применение ацетилсалициловой кислоты в больших дозах связано с большим риском кровотечений, рекомендуемая доза должна быть не выше 100 мг. Курс лечения — до 1 года.

При остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда): препарат назначают в дозе 75 мг 1 раз в сутки, с использованием начальной нагрузочной дозы в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, в сочетании или без тромболитиков. Для пациентов в возрасте старше 75 лет лечение клопидогрелом должно осуществляться без использования нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение минимум 4 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: частые — более 1%; нечастые — 0,1–1%; редкие — 0,01–0,1%; очень редкие — менее 0,01%.

Со стороны свертывающей системы крови: часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — геморрагический инсульт, удлинение времени кровотечения, носовые кровотечения; редко — гематомы, гематурия и конъюнктивальные кровоизлияния.

Со стороны системы кроветворения: нечасто — тромбоцитопения; нечасто — нейтропения, лейкопения, эозинофилия; очень редко — тромбоцитопеническая пурпура; гранулоцитопения, агранулоцитоз, анемия и апластическая анемия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: нечасто — головная боль, головокружение, парестезия; редко — вертиго; очень редко — спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны ССС: очень редко — васкулит, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: очень редко — бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — диспепсия, диарея, абдоминальные боли; нечасто — тошнота, гастрит, метеоризм, запор, рвота, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; очень редко — колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный), панкреатит, изменение вкусовых ощущений, стоматит, гепатит, острая печеночная недостаточность, повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко — артралгия, артрит, миалгия.

Со стороны мочевыводящей системы: очень редко — гломерулонефрит.

Дерматологические реакции: нечасто — зуд; очень редко — буллезная сыпь (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), эритематозная сыпь, экзема, плоский лишай.

Аллергические реакции: очень редко — ангионевротический отек, крапивница, анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь.

Прочие: очень редко — повышение температуры, увеличение креатинина крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты, гепарина, непрямых антикоагулянтов, НПВС, при совместном применении повышает риск развития кровотечений из ЖКТ. Ингибируя активность CYP2C9, повышает концентрацию ЛС, метаболизирующихся при участии CYP2C9 (фенитоин, толбутамид).

Не отмечено клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином, фенобарбиталом, циметидином, эстрогенами, дигоксином, теофиллином, толбутамидом, антацидными средствами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при разовом пероральном применении 600 мг клопидогрела (количество, эквивалентное 8 стандартным таблеткам 75 мг) у здоровых людей, побочных явлений не было. Время кровотечения было удлинено в 1,7 раза, что соответствует величине, зарегистрированной после приема терапевтической дозы (75 мг/сут).

Лечение: переливание тромбоцитарной массы. Специфический антидот отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.

Больных следует предупредить: поскольку остановка возникающего на фоне применения препарата кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства или если врач назначает новое для больного ЛС.

В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.

При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Признаков ухудшения способности управления автомобилем или уменьшения психической работоспособности после приема обнаружено не было.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.* По 10 табл. в ПВХ/ПВДХ/алюминиевом блистере. По 3 или 10 блистеров помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Polfa PABIANICE

ПОЛЬКОРТОЛОН (POLCORTOLONE®)

Триамцинолон* 664

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. (Польша)

табл. 4 мг, бл. 25, пач. картон. 2
Полькортолон

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
активное вещество:
триамцинолон. . . . . 4 мг
вспомогательные вещества: картофельный крахмал; магния стеарат; лактоза

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской. На одной стороне таблетки выдавлено «О», на другой — «$\frac{4}{mg}$».

ФАРМАКОДИНАМИКА

Является синтетическим ГКС, фторированным производным преднизолона, обладающим сильным противовоспалительным действием (действие 4 мг триамцинолона аналогично действию 4 мг метилпреднизолона, 5 мг преднизолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,6 мг бетаметазона, 20 мг гидрокортизона). Обладает слабым минералокортикоидным действием. Тормозит развитие симптомов воспаления. Тормозит накопление макрофагов, лейкоцитов и других клеток в зоне воспаления. Вызывает уменьшение проницаемости капилляров. Обладает иммунодепрессивным действием; ингибирует клеточные иммунологические реакции.
Ингибирует секрецию АКТГ гипофизом, что приводит к уменьшению выработки кортикостероидов и андрогенов корой надпочечников.
Усиливает катаболизм белков, вызывает увеличение концентрации глюкозы в крови, влияет на липидный обмен, увеличивает концентрацию жирных кислот в сыворотке крови. При длительном лечении возможно перераспределение жировой ткани. Угнетает образование костной ткани, снижает концентрацию кальция в сыворотке крови, может вызывать подавление роста костей у детей и подростков и развитие остеопороза у больных всех возрастов.

ПОКАЗАНИЯ

- эндокринные заболевания: первичная и вторичная недостаточность коры надпочечников, врожденная гиперплазия надпочечников, подострый тиреоидит;
- тяжело протекающие аллергические заболевания, резистентные к другим методам терапии: контактный и атопический дерматит, сывороточная болезнь, реакции гиперчувствительности к ЛС, круглогодичный или сезонный аллергический ринит;
- заболевания опорно-двигательного аппарата: псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, острый и подострый бурсит, эпикондилит, острый тендовагинит, посттравматический остеоартрит;

П

- ревматические заболевания: острая ревматическая лихорадка, ревматический миокардит, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит (при резистентности к другим методам лечения), ревматическая полимиалгия, болезнь Хортона;
- системные заболевания соединительной ткани: дерматомиозит, системная красная волчанка, мезартериит гранулематозный гигантоклеточный, системная склеродермия, узелковый полиартериит, рецидивирующий полихондрит;
- дерматологические заболевания: эксфолиативный дерматит, герпетиформный буллезный дерматит, тяжелый себорейный дерматит, тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), грибовидный микоз, пузырчатка, тяжелый псориаз, тяжелая форма экземы, пемфигоид;
- гематологические заболевания: приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия, врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия, анемия вследствие гипоплазии костного мозга, вторичная тромбоцитопения у взрослых, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) у взрослых, гемолиз;
- заболевания печени: алкогольный гепатит с энцефалопатией, хронический активный гепатит;
- гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях;
- онкологические заболевания: лейкозы и лимфомы у взрослых, острые лейкозы у детей;
- неврологические заболевания: туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе блока (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией), рассеянный склероз в период обострения;
- заболевания глаз (тяжелые острые и хронические воспалительные процессы): тяжелый вялотекущий передний и задний увеит, неврит зрительного нерва, симпатическая офтальмия;
- заболевания органов дыхания: бронхиальная астма (тяжелая форма), бериллиоз, синдром Леффлера (не поддающийся терапии другими средствами), симптоматический саркоидоз, молниеносный или диссеминированный туберкулез легких (в комбинации с противотуберкулезной химиотерапией), аспирационный пневмонит;
- при пересадке органов и тканей для предупреждения и лечения реакции отторжения трансплантата (в комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- системные грибковые инфекции;
- гиперчувствительность к триамцинолону и другим компонентам препарата;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

С осторожностью: паразитарные и инфекционные заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным): простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный и подозреваемый), системный микоз, активный и латентный туберкулез; применение при тяжелых инфекционных заболеваниях, допустимо только на фоне специфической терапии; поствакцинальный период (длительностью 8 нед до и 2 нед после вакцинации), лимфаденит после прививки БЦЖ; иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД, ВИЧ-инфекция); заболевания ЖКТ: эзофагит, гастрит, неспецифический язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной киш-

ки, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника; заболевания сердечно-сосудистой системы: в т.ч. недавно перенесенный инфаркт миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого — разрыв сердечной мышцы), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия; эндокринные заболевания: сахарный диабет (в т.ч. нарушение толерантности к углеводам), тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь Иценко-Кушинга; тяжелая хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, нефроуролитиаз; гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению; системный остеопороз, полиомиелит (за исключением формы бульварного энцефалита), *myasthenia gravis*; острый психоз; ожирение (III–IV степень); открыто- и закрытоугольная глаукома; беременность; период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Прием ГКС в период беременности допустим только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата во время кормления грудью, рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, рекомендуется принимать 1 раз в сутки, утром (в соответствии с суточным ритмом секреции эндогенных ГКС); при необходимости возможен более частый прием. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, эффективности терапии и состояния пациента.

Взрослым и подросткам старше 14 лет — от 4 до 48 мг/сут в один или несколько приемов.

Детям — 0,1–0,5 мг/кг/сут в один или несколько приемов.

В случае пропуска приема дозы следует принять препарат как можно быстрее, но если приближается время следующего приема, пропущенную дозу не принимать. Не следует принимать двойную дозу.

Полькортолон следует применять в минимально эффективных дозах. При необходимости дозу препарата следует уменьшать постепенно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота развития и выраженность побочных эффектов зависят от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения.

При кратковременном применении триамцинолона, как и других ГКС, побочные эффекты наблюдаются редко. При применении триамцинолона в течение длительного времени возможно развитие следующих побочных эффектов.

Со стороны эндокринной системы: вторичная надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарная недостаточность (особенно во время стрессовых ситуаций, таких как болезнь, травма, хирургическая операция), синдром Иценко-Кушинга (лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, аменорея, миастения, стрии), задержка полового развития и подавление роста у детей, нарушения менструального цикла, снижение толерантности к углеводам, манифестация латентного сахарного диабета и повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах у больных с сахарным диабетом, гирсутизм.

Со стороны пищеварительной системы: стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки с возможным прободением и кровотечением, панкреатит, метеоризм, эрозивный эзофагит, нарушение пищеварения, тошнота, рвота, повышенный или по-

П

ниженный аппетит, икота; в редких случаях — повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны ССС: аритмии, брадикардия (вплоть до остановки сердца), развитие (у предрасположенных пациентов) или усиление выраженности хронической сердечной недостаточности, изменения со стороны ЭКГ, характерные для гипокалиемии, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, тромбозы; у больных с острым и подострым инфарктом миокарда — распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Со стороны нервной системы: делирий, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, паранойя, повышение ВЧД с синдромом застойного соска зрительного нерва (псевдоопухоль мозга — чаще у детей, обычно после слишком быстрого уменьшения дозы, симптомы — головная боль, ухудшение остроты зрения или двоение в глазах), вертиго, псевдоопухоль мозжечка, судороги, головокружение, головная боль, нервозность или беспокойство, нарушения сна.

Со стороны органов чувств: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва, глаукома, экзофтальм, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз, трофические изменения роговицы.

Со стороны обмена веществ: отрицательный азотистый баланс в результате катаболизма белка, гипергликемия, глюкозурия, повышенное выведение Ca^{2+}, гипокальциемия, повышение массы тела, повышенное потоотделение, задержка натрия и жидкости в организме (периферические отеки), гипернатриемия, гипокалиемический синдром (гипокалиемия, аритмия, миалгия или спазм мышц, необычная слабость и утомляемость).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), остеопороз (очень редко — патологические переломы костей, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости, патологические переломы длинных трубчатых костей), разрыв сухожилий мышц, мышечная слабость, стероидная миопатия, снижение мышечной массы (атрофия).

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: стероидные угри, стрии, замедленное заживление ран, истончение кожи, петехии, экхимозы, гематомы, склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, анафилактический шок.

Прочие: развитие и обострение инфекций (появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация), лейкоцитурия, синдром отмены.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Сердечные гликозиды:* повышение риска нарушений сердечного ритма и токсичности гликозидов, связанной с гипокалиемией.

Барбитураты, противоэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин), рифампицин, глютетимид — ускоряют метаболизм ГКС (путем индукции микросомальных ферментов), ослабляют их действие.

Антигистаминные препараты ослабляют действие триамцинолона.

Амфотерицин В, ингибиторы карбоангидразы: гипокалиемия, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, недостаточность кровообращения.

Парацетамол: гипернатриемия, периферические отеки, увеличение выведения кальция, риск гипокальциемии и остеопороза. Повышение риска гепатотоксичности парацетамола.

Анаболические стероиды, андрогены: повышение риска развития периферических отеков, угрей; применять осторожно, особенно при болезнях печени и сердца.

Пероральные противозачаточные препараты, содержащие эстрогены: увеличение концентрации глобулинов, связывающих ГКС в сыворотке крови, замедление метаболизма, увеличение $T_{1/2}$, усиление действия триамцинолона.

Холиноблокирующие препараты (в основном атропин) — увеличение внутриглазного давления.

Антикоагулянты (производные кумарина, индандион, гепарин), стрептокиназа, урокиназа: снижение, а у некоторых больных повышение эффективности; доза должна быть определена на основании ПВ; повышение риска образования язвы и кровотечения из ЖКТ.

Трициклические антидепрессанты могут усиливать психические нарушения, связанные с приемом триамцинолона. Не следует назначать их для лечения данных нарушений.

Пероральные гипогликемические препараты, инсулин: ослабление гипогликемического действия, увеличение концентрации глюкозы в крови;возможна коррекция дозы противодиабетических препаратов.

Антитиреоидные препараты, гормоны щитовидной железы — изменение функции щитовидной железы (возможна коррекция дозы этих препаратов или прекращение их приема).

Мочегонные препараты: ослабление действия диуретиков (калийсберегающих), гипокалиемия.

Слабительные средства: ослабление действия, гипокалиемия.

Эфедрин может ускорять метаболизм ГКС (возможна коррекция дозы триамцинолона).

Иммунодепрессивные препараты: повышение риска развития инфекции, лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний.

Изониазид: снижение концентрации изониазида в плазме крови, в основном у лиц с быстрым ацетилированием (возможно изменение дозы).

Мексилетин: ускорение метаболизма мексилетина и снижение его концентрации в сыворотке крови.

Препараты, блокирующие нервно-мышечную проводимость (деполяризующие миорелаксанты): гипокальциемия, связанная с применением триамцинолона, может усиливать блокаду синапсов, приводя к увеличению продолжительности нервно-мышечной блокады.

НПВС (в т.ч. ацетилсалициловая кислота), алкоголь: ослабление действия, повышение риска развития язвы и кровотечения из ЖКТ.

Препараты и пища, содержащие натрий: периферические отеки, артериальная гипертензия (может быть необходимо ограничение в диете натрия и приема лекарственных препаратов с высоким содержанием натрия; но иногда применение ГКС требует дополнительного введения натрия).

Вакцины, содержащие живые вирусы: в период применения иммунодепрессивных доз ГКС возможна репликация вирусов (развитие вирусных заболеваний) и снижение выработки антител (одновременное применение не рекомендуется).

Другие вакцины: повышение риска неврологических осложнений и снижение выработки антител.

Фолиевая кислота: повышение потребности в этом препарате.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* артериальная гипертензия и периферические отеки, появлениенежелательных побочных эффектов, описанных выше.

Лечение: следует постепенно отменить прием препарата или уменьшить дозу, а также провести симптоматическую терапию.

Риск передозировки усиливается при длительном применении триамцинолона, особенно в больших дозах.

П

Практически отсутствует угроза острого отравления.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При приеме Полькортолона следует точно соблюдать указания врача.

В случае возникновения стрессовых ситуаций больным, принимающим препарат, рекомендовано парентеральное введение ГКС.

Внезапное прекращение лечения может вызвать развитие недостаточности коры надпочечников, поэтому дозу препарата следует уменьшать постепенно.

Полькортолон может маскировать симптомы инфекции, снижать устойчивость к инфекции и способность к ее локализации. Длительное применение Полькортолона увеличивает риск развития вторичных грибковых или вирусных инфекций.

Длительное применение Полькортолона может вызвать развитие катаракты, глаукомы с возможным поражением зрительных нервов.

Больных, принимающих Полькортолон, не следует вакцинировать живыми вирусными вакцинами. Введение инактивированной вирусной или бактериальной вакцины может не вызвать ожидаемого увеличения количества антител. Кроме того, у больных, принимающих ГКС, существует повышенный риск развития неврологических осложнений во время вакцинации.

При внезапной отмене Полькортолона, особенно после длительного приема, возможно развитие т.н. синдрома отмены, проявляющегося анорексией, повышением температуры тела, мышечными и суставными болями, общей слабостью. Эти симптомы могут появиться даже в случае, когда не отмечено недостаточности коры надпочечников.

У больных с гипотиреозом или циррозом печени действие триамцинолона усиливается.

Во время применения Полькортолона могут появиться психические расстройства, такие как эйфория, бессонница, резкие изменения настроения, изменения личности, тяжелая депрессия, симптомы психоза. Существовавшая ранее эмоциональная неустойчивость или психотические тенденции могут усилиться во время лечения.

При лечении больных с гипопротромбинемией следует с осторожностью назначать одновременно Полькортолон и ацетилсалициловую кислоту.

При длительном лечении детей следует наблюдать за их ростом и развитием.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки 4 мг.* По 25 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРЕДУКТАЛ® МВ (PREDUCTAL® MR)

Триметазидин*..... **668**

ЗАО «Сервье» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой ....1 табл.

активное вещество:
триметазидина дигидрохлорид..... ....35 мг

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат — 80,9 мг; повидон — 8,7 мг; гипромеллоза — 74 мг; магния стеарат — 1 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,4 мг; макрогол 6000 — 0,1317 мг

оболочка: сухой премикс для розовой оболочки N5361, состоящий из титана диоксида — 0,6908 мг, красителя «Железа оксид красный» — 0,0103 мг, глицерола — 0,2191 мг, гипромеллозы — 3,6414 мг, магния стеарата — 0,2191 мг, макрогола 6000 — 0,0876 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. Цвет таблетки на изломе — белый.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации АТФ путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

Триметазидин ингибирует окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ) митохондриальной трицепочечной изоформы жирных кислот, что приводит к усилению окисления глюкозы, в т.ч. и вследствие ускорения гликолиза, что и обусловливает защиту миокарда от ишемии. Переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе фармакологических свойств триметазидина.

Экспериментально подтверждено, что триметазидин обладает следующими свойствами:

- поддерживает энергетический метаболизм сердца и нейросенсорных тканей во время ишемии;

- уменьшает выраженность внутриклеточного ацидоза и изменений трансмембранного ионного потока, возникающих при ишемии;

- понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов в ишемизированных и реперфузированных тканях сердца;

- уменьшает размер повреждения миокарда;

- не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики.

У пациентов со стенокардией триметазидин:

табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 35 мг, бл. 30, пач. картон. 2
Предуктал® МВ

- увеличивает коронарный резерв, тем самым замедляя наступление ишемии, вызванной физической нагрузкой, начиная с 15-го дня терапии;
- ограничивает колебания АД, вызванные физической нагрузкой, без значительных изменений ЧСС;
- значительно снижает частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина короткого действия;
- улучшает сократительную функцию левого желудочка у больных с ишемической дисфункцией.

В клиническом исследовании продолжительностью 2 мес было показано, что добавление таблеток триметазидина с модифицированным высвобождением в дозе 35 мг к терапии атенололом в дозе 50 мг через 12 ч после приема внутрь приводило к значимому замедлению наступления ишемической депрессии сегмента ST при проведении нагрузочных тестов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь триметазидин быстро абсорбируется и достигает C_{max} в плазме крови приблизительно через 5 ч. Свыше 24 ч концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем

П

75% концентрации, определяемой через 11 ч. Равновесное состояние достигается через 60 ч. Прием пищи не влияет на биодоступность триметазидина.

V_d составляет 4,8 л/кг, что свидетельствует о хорошем распределении триметазидина в тканях (степень связывания с белками плазмы крови достаточно низкая, около 16% *in vitro*).

Триметазидин выводится в основном почками, главным образом в неизмененном виде. $T_{1/2}$ у молодых здоровых добровольцев около 7 ч, у пациентов старше 65 лет — около 12 ч.

Почечный клиренс триметазидина прямо коррелирует с Cl креатинина, печеночный клиренс снижается с возрастом пациента.

Показано, что у пациентов пожилого возраста при приеме суточной дозы 2 табл. триметазидина в 2 приема увеличение экспозиции в плазме крови не приводит к увеличению выраженности каких-либо эффектов по сравнению с плацебо.

ПОКАЗАНИЯ

- кардиология: длительная терапия ИБС, профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии;
- лор-заболевания: лечение вестибулокохлеарных нарушений ишемической природы, таких как головокружение, шум в ушах, нарушение слуха;
- офтальмология: хориоретинальные нарушения с ишемическими компонентами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина <15 мл/мин);
- пациенты до 18 лет (из-за отсутствия достаточного количества клинических данных назначение препарата не рекомендуется).

С осторожностью: пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (клинические данные ограничены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные о применении препарата Предуктал® МВ у беременных отсутствуют. Исследования на животных не выявили наличие прямой или непрямой репродуктивной токсичности. В качестве меры предосторожности, не рекомендуется применять препарат Предуктал® МВ во время беременности.

Данные о выделении триметазидина или его метаболитов в грудное молоко отсутствуют. Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен. Не следует применять препарат Предуктал® МВ во время грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, целиком, не разжевывая, запивая водой, по 1 табл. 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды.

Продолжительность лечения определяется врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные реакции, определенные как нежелательные явления, по крайней мере имеющие возможное отношение к лечению триметазидином, приведены в следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; неустановленной частоты — запор.

Общие нарушения: часто — астения.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль; очень редко — экстрапирамидные симптомы (тремор, ригидность, акинезия, неустойчивость в позе Ромберга и шаткость походки), особенно у пациентов с болезнью Паркинсона, обратимые после отмены препарата; неуточненной

частоты — нарушения сна (бессонница, сонливость).
Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, зуд, крапивница; неуточненной частоты — острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке.
Со стороны ССС: редко — ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при приеме гипотензивных препаратов, приливы крови к коже лица.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не наблюдалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Имеется лишь очень ограниченная информация о передозировке триметазидина. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Предуктал® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, а также при подготовке к госпитализации или в первые ее дни.
В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение реваскуляризации).
Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций
Предуктал® МВ незначительно влияет на способность к управлению автотранспортом и выполнение работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции.
В связи с возможным развитием головокружения и других побочных эффектов следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.
При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО Сердикс:
По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.
Упаковка для стационаров:
По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.
По 10 блистеров по 30 табл. в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению помещают в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

П

ПРЕСТАНС (PRESTANCE®)

Амлодипин* + Периндоприл*. *73*

Les Laboratoires Servier (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 5 мг + 5 мг . . . . . 1 табл.
активное вещество:
периндоприла аргинин . . . . . 5 мг (соответствует 3,395 мг периндоприла)
амлодипина безилат . . . . . 6,935 мг (соответствует 5 мг амлодипина)
вспомогательные вещества: МКЦ — 26 мг; лактозы моногидрат — 65,233 мг; магния стеарат — 0,52 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,312 мг

Таблетки 10 мг + 10 мг . . . . 1 табл.
активное вещество:
периндоприла аргинин . . . . 10 мг (соответствует 6,79 мг периндоприла)

табл. 5 мг + 5 мг, фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1

Престанс

амлодипина безилат . . . . . 13,87 мг (соответствует 10 мг амлодипина)

вспомогательные вещества: МКЦ – 52 мг; лактозы моногидрат – 130,466 мг; магния стеарат – 1,04 мг; кремния диоксид коллоидный безводный – 0,624 мг

Таблетки 5 мг + 10 мг . . . . . 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . . . 5 мг (соответствует 3,395 мг периндоприла)

амлодипина безилат . . . . . 13,87 мг (соответствует 10 мг амлодипина)

вспомогательные вещества: МКЦ – 52 мг; лактозы моногидрат – 135,466 мг; магния стеарат – 1,04 мг; кремния диоксид коллоидный безводный – 0,624 мг

Таблетки 10 мг + 5 мг . . . . . 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . . 10 мг (соответствует 6,79 мг периндоприла)

амлодипина безилат . . . . . 6,935 мг (соответствует 5 мг амлодипина)

вспомогательные вещества: МКЦ – 52 мг; лактозы моногидрат – 137,401 мг; магния стеарат – 1,04 мг; кремния диоксид коллоидный безводный – 0,624 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 5 мг + 5 мг:* продолговатые, двояковыпуклые, белого цвета, с гравировкой «5 / 5» на одной стороне и логотипа фирмы – на другой.

Таблетки 5 мг + 10 мг: квадратные, двояковыпуклые, белого цвета, с гравировкой «5 / 10» на одной стороне и логотипа фирмы – на другой.

Таблетки 10 мг + 10 мг: круглые, двояковыпуклые, белого цвета, с гравировкой «10 / 10» на одной стороне и логотипа фирмы – на другой.

Таблетки 10 мг + 5 мг: треугольные, двояковыпуклые, белого цвета, с гравировкой «10 / 5» на одной стороне и логотипа фирмы – на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Периндоприл*

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система ПГ.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Артериальная гипертензия. Периндоприл является препаратом для лечения артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение

как сАД, так и дАД в положении лежа и стоя.
Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению повышенного АД и улучшению периферического кровотока без изменения ЧСС.
Как правило, прием периндоприла увеличивает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.
Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч.
Антигипертензивное действие через 24 ч после однократного приема внутрь составляет около 87–100% максимального антигипертензивного эффекта.
Снижение АД достигается достаточно быстро.
Терапевтический эффект наступает менее чем через 1 мес от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.
Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.
Стабильная ИБС. Эффективность применения периндоприла у пациентов со стабильной ИБС без клинических симптомов хронической сердечной недостаточности (12218 пациентов старше 18 лет) изучалась в ходе 4-летнего исследования *(EUROPA)*. 90% участников исследования ранее перенесли острый инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию.
Терапия периндоприла третбутиламином в дозе 8 мг/сут (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) приводила к существенному снижению абсолютного риска осложнений на 1,9%, у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию, снижение абсолютного риска составило 2,2% по сравнению с группой плацебо.
Амлодипин
Амлодипин — БКК, производное дигидропиридинового ряда. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.
Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Установлено, что амлодипин:
- вызывает расширение периферических артериол, уменьшая ОПСС (постнагрузку), поскольку ЧСС при этом не изменяется, а потребность миокарда в кислороде снижается;
- вызывает расширение коронарных артерий и артериол как в ишемизированной, так и в интактной зонах. У пациентов со стенокардией Принцметала при этом улучшается коронарный кровоток.
У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении стоя и лежа в течение 24 ч. Антигипертен-

табл. 10 мг + 10 мг, фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1
Престанс

П

табл. 5 мг + 10 мг, фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1

Престанс

зивное действие развивается медленно, в связи с чем развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки повышает толерантность к физической нагрузке, задерживает наступление приступа стенокардии и ишемической депрессии сегмента ST, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребление нитроглицерина (короткодействующие формы).

Амлодипин не оказывает влияния на показатели липидного профиля и не вызывает изменения гиполипидемических показателей плазмы крови. Препарат может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Эффективность и безопасность применения амлодипина в дозе 2,5–10 мг/сут или ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10–40 мг/сут или тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5–25 мг/сут в качестве препарата первой линии изучалась в 5-летнем исследовании *ALLHAT* (с участием 33357 пациентов в возрасте 55 лет и старше) у пациентов с мягкой или умеренной степенью артериальной гипертензии, по крайней мере одним из дополнительных факторов риска коронарных осложнений, таких как инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 мес до включения в исследование, или иное подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза; сахарный диабет; уровень холестерина ЛПВП менее 35 мг/дл; гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или эхокардиографии; курение.

Основной критерий оценки эффективности — комбинированный показатель частоты летальных исходов от ИБС и частоты нефатального инфаркта миокарда. Существенных различий между группами амлодипина и хлорталидона по основному критерию оценки выявлено не было. Частота развития сердечной недостаточности в группе амлодипина была существенно выше, чем в группе хлорталидона — 10,2 и 7,7% соответственно, общая частота летальных исходов в группе амлодипина и хлорталидона существенно не различалась.

Периндоприл, амлодипин

Эффективность при длительном применении амлодипина в комбинации с периндоприлом и атенолола в комбинации с бендрофлуметиазидом у пациентов в возрасте от 40 до 79 лет с артериальной гипертензией и, по меньшей мере 3 из дополнительных факторов риска: гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или эхокардиографии; сахарный диабет типа 2; атеросклероз периферических артерий; ранее перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака; мужской пол; возраст 55 лет и старше; микроальбуминурия или протеинурия; курение; соотношение общий холестерин/холестерин ЛПВП ≥6; раннее развитие ИБС у ближайших родственников изучалась в исследовании *ASCOT-BPLA*.

Основной критерий оценки эффективности — комбинированный показатель частоты нефатального инфар-

кта миокарда (в т.ч. безболевого) и летальных исходов ИБС.

Частота осложнений, предусмотренных основным критерием оценки, в группе амлодипина/периндоприла была на 10% ниже, чем в группе атенолола/бендрофлуметиазида, однако это различие не было статистически достоверным. В группе амлодипина/периндоприла отмечалось достоверное снижение частоты осложнений, предусмотренных дополнительными критериями эффективности (кроме фатальной и нефатальной сердечной недостаточности).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Величина абсорбции периндоприла и амлодипина при применении препарата Престанс существенно не отличается от таковой при использовании монопрепаратов.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается, C_{max} в плазме крови достигается в течение 1 ч. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 1 ч.

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема периндоприла внутрь. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы. V_d свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет около 20% и носит дозозависимый характер.

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 ч, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4 сут.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью (см. «Способ применения и дозы»). Поэтому у данных групп пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у больных с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, поэтому не требуется коррекция дозы (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Амлодипин

C_{max} амлодипина в плазме крови достигается через 6–12 ч после приема препарата внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 64–80%, V_d — примерно 21 л/кг. При-

табл. 10 мг + 5 мг, фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1

Престанс

ем пищи не влияет на биодоступность амлодипина. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35–50 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Около 60% принятой дозы амлодипина выводится почками, 10% — в неизмененном виде.

Время от приема препарата до достижения C_{max} амлодипина не различается у пациентов пожилого и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC. Пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы препарата, но увеличивать дозу амлодипина следует с осторожностью.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью (см. «Способ применения и дозы»).

У пациентов с печеночной недостаточностью $T_{1/2}$ амлодипина увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия и/или ИБС: стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Периндоприл*

- повышенная чувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Амлодипин

- повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина;
- выраженная артериальная гипотензия (сАД менее 90 мм рт.ст.);
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например выраженный стеноз аорты);
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Престанс

- повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- почечная недостаточность (Cl креатинина <60 мл/мин);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: стеноз почечной артерии (в т.ч. двусторонний), единственная функционирующая почка, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и препаратов лития, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, пожилой возраст, проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например AN69®), десенсибилизирующая терапия, аферез ЛПНП, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертро-

фическая кардиомиопатия, пациенты негроидной расы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность*

Препарат противопоказан к применению при беременности.

За исключением случаев, когда терапия препаратом Престанс необходима по жизненным показаниям, при планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие антигипертензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При наступлении беременности следует немедленно отменить прием препарата Престанс и при необходимости назначить другую терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II или III триместрах беременности, рекомендуется провести УЗИ новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ при беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

Имеющиеся ограниченные данные о приеме амлодипина и других БКК при беременности свидетельствуют о том, что препарат не оказывает отрицательного воздействия на плод. Однако существует риск удлинения родов.

Период кормления грудью

Не рекомендуется принимать Престанс в период лактации из-за отсутствия соответствующего клинического опыта применения периндоприла и амлодипина как в виде монотерапии, так и в комбинации.

При необходимости приема препарата в период лактации, следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 1 табл. 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Доза препарата Престанс подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата — периндоприла и амлодипина — у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной стенокардией.

При терапевтической необходимости доза препарата Престанс может быть изменена на основании индивидуального подбора доз отдельных компонентов:

5 мг периндоприла + 5 мг амлодипина или 5 мг периндоприла + 10 мг амлодипина, или 10 мг периндоприла + 5 мг амлодипина, или 10 мг периндоприла + 10 мг амлодипина.

Престанс в дозах 10 мг периндоприла + 10 мг амлодипина является максимальной суточной дозой препарата, которую не рекомендуется превышать.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью (см. «Фармакокинетика» и «Особые указания»)

Выведение периндоприлата у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови.

Престанс может назначаться пациентам с Cl креатинина равным или превышающим 60 мл/мин.

Престанс противопоказан пациентам с Cl креатинина <60 мл/мин. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Изменение концентра-

ции амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»)

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Престанс пациентам с печеночной недостаточностью из-за отсутствия рекомендаций по дозированию препарата у таких пациентов.

Дети и подростки

Престанс не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций, которые были отмечены во время монотерапии периндоприлом и амлодипином, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны крови, кроветворной и лимфатической системы: очень редко — лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита.

Со стороны иммунной системы: нечасто — крапивница.

Метаболические нарушения: нечасто — увеличение массы тела, уменьшение массы тела; очень редко — гипергликемия; неуточненной частоты — гипогликемия.

Со стороны ЦНС: часто — сонливость, головокружение, головная боль, парестезии, вертиго; нечасто — бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, тремор, гипестезии; очень редко — периферическая нейропатия, спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто — нарушения зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны ССС: часто — ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, выраженное снижение АД; нечасто — обморок; редко — боль за грудиной; очень редко — стенокардия, инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. «Особые указания»), аритмии (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия и мерцательная аритмия), инсульт, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. «Особые указания»), васкулит.

Со стороны дыхательной системы: часто — одышка, кашель; нечасто — ринит, бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор; нечасто — нарушение вкусового восприятия, изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко — панкреатит, гиперплазия десен, гастрит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит, холестатическая желтуха, цитолитический или холестатический гепатит (см. «Особые указания»).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожный зуд, сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. «Особые указания»), алопеция, геморрагическая сыпь, фотосенсибилизация, повышенная потливость; очень редко — отек Квинке, мульти-

формная эритема, синдром Стивенса–Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц; нечасто — артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы и грудных желез: нечасто — импотенция, гинекомастия.

Общие расстройства и симптомы: часто — периферические отеки, астения, повышенная утомляемость; нечасто — боль в грудной клетке, недомогание.

Лабораторные показатели: редко — повышение концентрации билирубина; очень редко — повышение активности печеночных трансаминаз — АСТ, АЛТ (наиболее часто — в сочетании с холестазом); неуточненной частоты — повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия (см. «Особые указания»).

Дополнительные данные по амлодипину: зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома при приеме БКК.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Периндоприл*

1. Нерекомендуемые сочетания ЛС

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли: несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, у некоторых пациентов при применении периндоприла может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови (см. «Особые указания»). В связи с чем одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше средств не рекомендуется (см. «Особые указания»). Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше средств (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии необходим регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

Эстрамустин: одновременное применение эстамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

2. Сочетание ЛС, требующее особого внимания

НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВС (ацетилсалициловая кислота в дозе оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю

П

жидкости и тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Гипогликемические средства (гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулин): ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (вероятно, за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

3. Сочетания ЛС, требующие внимания

Диуретики (тиазидные и петлевые): у больных, получающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретика, введения повышенного количества жидкости и/или натрия хлорида, а также назначая периндоприл в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

Симпатомиметики: могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, пациентам, получающим инъекционные препараты золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: совместное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Амлодипин

1. Нерекомендуемые сочетания ЛС

Дантролен (в/в введение): у лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом на фоне применения верапамила и в/в введения дантролена. Экстраполируя имеющиеся данные, следует избегать комбинированного применения дантролена и амлодипина.

2. Сочетание ЛС, требующее особого внимания

Индукторы изоферментов цитохрома CYP3A4 (рифампицин, препараты зверобоя продырявленного, противосудорожные средства, такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон): возможно снижение плазменной концентрации амлодипина из-за усиления его метаболизма в печени. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амлодипина и индукторов микросомального окисления и при необходимости корректировать дозу амлодипина.

Ингибиторы изоферментов цитохрома CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол): возможно повышение плазменной концентрации амлодипина и увеличение риска побочных эффектов. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амлодипина и итраконазола или кетоконазола, при необходимости корректировать дозу амлодипина.

3. Сочетание ЛС, требующее внимания

Бета-адреноблокаторы, применяемые при хронической сердечной недостаточности (ХСН) (бисопролол, карведилол, метопролол): риск развития артериальной гипотензии и ухудшение течения ХСН у пациентов с неконтролируемой или латентной ХСН (усиление отрицательного инотропного эффекта). Также бета-адреноблокаторы могут уменьшить чрезмерную рефлекторную сердечную

симпатическую активацию на фоне сопутствующей ХСН.

Другие комбинации ЛС

Отмечена безопасность применения амлодипина при совместном использовании в комбинации с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами прологированного действия, нитроглицерином (для подъязычного применения), дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидами (алгелдрат, магния гидроксид), симетиконом, циметидином, НПВС, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Кроме того, в специальных исследованиях было показано отсутствие взаимодействия следующих ЛС и продуктов с амлодипином:

- при совместном применении амлодипина и циметидина фармакокинетические параметры амлодипина не менялись;
- при совместном применении амлодипина и силденафила не отмечено усиления гипотензивного эффекта каждого из препаратов;
- грейпфрутовый сок: в исследовании с участием 20 здоровых добровольцев показано, что прием 240 мл грейпфрутового сока вместе с однократной дозой амлодипина (10 мг внутрь) не оказывал значимого влияния на фармакокинетику амлодипина.

Амлодипин не влияет на фармакокинетику следующих ЛС:

- аторвастатин: прием повторных доз амлодипина 10 мг в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг не приводит к существенному изменению равновесных фармакокинетических параметров аторвастатина;
- дигоксин: совместное назначение амлодипина и дигоксина не сопровождается изменением содержания дигоксина в сыворотке крови и почечного клиренса дигоксина у здоровых добровольцев;
- варфарин: у здоровых добровольцев мужского пола, получавших варфарин, добавление амлодипина не оказало существенного влияния на изменение величины ПВ, обусловленного варфарином;
- циклоспорин: амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры циклоспорина.

1. Сочетание ЛС, требующее особого внимания:

Баклофен: возможно усиление антигипертензивного эффекта. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости требуется коррекция дозы амлодипина.

2. Сочетание препаратов, требующее внимания:

Гипотензивные средства (например бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры: возможно усиление гипотензивного эффекта периндоприла и амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Кортикостероиды (минералокортикостероиды и ГКС), тетракозактид: снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление антигипертензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

Амифостин: возможно усиление гипотензивного действия амлодипина.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии: усиление антигипертензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Информация о передозировке препарата Престанс отсутствует.

Амлодипин
Информация о передозировке амлодипина ограничена.
Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).
Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), поддержание функции ССС, возвышенное положение конечностей, контроль ОЦК и диуреза, симптоматическая и поддерживающая терапия, в/в введение кальция глюконата и дофамина. Диализ неэффективен. При значительном снижении АД следует проводить наблюдение за пациентом в условиях кардиологического отделения интенсивной терапии. При отсутствии противопоказаний для восстановления тонуса сосудов и АД можно использовать вазоконстрикторы.
Периндоприл
Данные о передозировке периндоприла ограничены.
Симптомы: значительное снижение АД, шок, электролитные нарушения, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.
Лечение: при значительном снижении АД следует перевести пациента в положение лежа на спине с приподнятыми ногами, при необходимости проводить коррекцию гиповолемии (например в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Также возможно в/в введение ангиотензина II и/или катехоламинов. С помощью гемодиализа можно удалить периндоприл из системного кровотока (см. «Особые указания»). При брадикардии, резистентной к терапии, может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходим динамический контроль физикального состояния, концентрации креатинина и электролитов плазмы крови.
Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Особые указания, относящиеся к периндоприлу и амлодипину, применимы к препарату Престанс.
Периндоприл
Повышенная чувствительность/ангионевротический отек
При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. «Побочные действия»). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.
Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести эпинефрин (адреналин) п/к и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.
У больных с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях, без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. «Побочные действия»).

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например ядом перепончатокрылых насекомых). У этих же пациентов анафилактоидной реакции удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, а при случайном приеме препарата анафилактоидная реакция возникала снова.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные поражения, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например боль в горле, лихорадка).

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у больных без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у больных со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. «Взаимодействие»). У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престанс. Подобный подход применяется и у больных со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии больной должен быть переведен в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Престанс, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия), а также больным с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови (см. «Побочные действия»).

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обусловливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без признаков поражения сосудов почек возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при совместном назначении периндоприла с диуретиком, обычно незначительное и преходящее. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. «Побочное действие»).

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, возможно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у больных артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству и/или общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, если используются средства для общей анестезии с гипотензивным действием. Это

связано с блокированием образования ангиотензина II на фоне компенсаторного повышения активности ренина. Если развитие артериальной гипотензии связано с описанным механизмом, следует увеличить объем циркулирующей плазмы. Рекомендуется прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация ХСН, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению уровня калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием периндоприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. «Взаимодействие»).

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для перорального применения или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. «Взаимодействие»).

Амлодипин

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ амлодипина увеличивается. При назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать активность печеночных ферментов.

ХСН

При назначении амлодипина пациентам с ХСН следует соблюдать осторожность.

Престанс

Вспомогательные вещества

Из-за наличия лактозы в составе препарата не следует назначать препарат пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В связи с возможным развитием слабости и головокружения следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями определенными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой двигательной реакции.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина.

По 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО Сердикс:

П

по 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).
По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.
Упаковка для стационаров:
По 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.
По 30 флаконов в картонном поддоне с ячейками для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробке картонной с контролем первого вскрытия.
По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРЕСТАРИУМ® А (PRESTARIUM® A)

Периндоприл* **541**

Les Laboratoires Servier (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 2,5 мг . . . . 1 табл.

активное вещество:
периндоприла аргинин . . . . 2,5 мг (что соответствует 1,6975 мг периндоприла)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 36,29 мг; магния стеарат — 0,225 мг; мальтодекстрин — 4,5 мг; кремния диоксид коллоидный гидрофобный — 0,135 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 1,35 мг

оболочка: премикс для пленочной оболочки белого цвета *Sepifilm 37781 RBC* (глицерол (Е422а) — 4,5%; гипромеллоза (Е464) — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид — (Е171) — 14,4%) — 0,966 мг; макрогол 6000 — 0,034 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5 мг . . 1 табл.

активное вещество:
периндоприла аргинин . . . . . 5 мг (что соответствует 3,395 мг периндоприла)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 72,58 мг; магния стеарат — 0,45 мг; мальтодекстрин — 9 мг; кремния диоксид коллоидный гидрофобный — 0,27 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2,7 мг

оболочка: премикс для пленочной оболочки светло-зеленого цвета *Sepifilm 4193* (глицерол (Е422а) — 4,5%; гипромеллоза (Е464) — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид — (Е171) — 14,328%, медный хлорофиллин (Е141(ii) — 0,072%) — 1,931 мг; макрогол 6000 — 0,069 мг

табл. п.п.о. 5 мг, фл. п/пропилен. 30 [с дозат.], пач. картон. 1
Престариум® А

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 10 мг . . . . 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . . 10 мг (что соответствует 6,79 мг периндоприла)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 145,16 мг; магния стеарат — 0,9 мг; мальтодекстрин — 18 мг; кремния диоксид коллоидный гидрофобный — 0,54 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 5,4 мг

оболочка: премикс для пленочной оболочки зеленого цвета *Sepifilm NT 3407* (глицерол (Е422а) — 4,5%; гипромеллоза (Е464) — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид — (Е171) — 14,11%, медный хлорофиллин (Е141(ii) — 0,29%) — 4,828 мг; макрогол 6000 — 0,172 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки по 2,5 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

Таблетки по 5 мг: продолговатые, покрытые пленочной оболочкой, закругленные с двух сторон, светло-зеленого цвета, с насечками с двух боковых сторон и гравировкой в виде логотипа фирмы на одной из лицевых сторон.

Таблетки по 10 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, зеленого цвета, с гравировкой в виде ▽ на одной стороне и логотипа фирмы — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Периндоприл представляет собой ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ).

АПФ, или кининаза, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Подавление АПФ приводит к снижению содержания ангиотензина II в плазме крови, в результате чего повышается активность ренина в плазме крови (вследствие угнетения отрицательной обратной связи, которая препятствует высвобождению ренина) и снижается секреция альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активируется система ПГ. Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД. При этом периферический кровоток ускоряется, однако ЧСС не возрастает.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты препарата не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Артериальная гипертензия

Периндоприл является эффективным препаратом для лечения артери-

табл. п.п.о. 10 мг, фл. п/пропилен. 30 [с дозат.], пач. картон. 1

Престариум® А

альной гипертензии любой степени тяжести: мягкой, умеренной и тяжелой. На фоне его применения отмечается снижение как сАД, так и дАД в положении лежа и стоя. Снижение АД достигается достаточно быстро. У больных с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца. При этом эффекта привыкания не наблюдается.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены. Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка. Сопутствующее назначение тиазидных диуретиков усиливает гипотензивный эффект. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

У больных с хронической сердечной недостаточностью, получавших периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Исследование препарата по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема препарата Престариум® А в дозе 2,5 мг у больных с сердечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

Цереброваскулярные заболевания

В процессе международного мультицентрового исследования (ПРОГРЕСС) оценивалось влияние активной терапии периндоприлом (монотерапия или в комбинации с индапамидом) в течение 4 лет на риск развития повторного инсульта у пациентов, имеющих цереброваскулярные заболевания в анамнезе. После вводного периода применения периндоприла третбутиламина по 2 мг (эквивалент периндоприла аргинина 2,5 мг) 1 раз в день в течение 2 нед и затем по 4 мг (эквивалент периндоприла аргинина 5 мг) 1 раз в день в течение последующих 2 нед, 6105 пациентов были рандомизированы на две группы: плацебо (n=3054) и получающие периндоприл третбутиламин по 4 мг (соответствует 5 мг периндоприла аргинина) (монотерапия или в комбинации с индапамидом, n=3051). Индапамид дополнительно назначался пациентам, не имеющим прямых показаний или противопоказаний для применения диуретиков. Данная терапия назначалась дополнительно к стандартной терапии инсульта и/или артериальной гипертензии или других патологических состояний. Все рандомизированные пациенты имели в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет. Величина АД не являлась критерием включения: 2916 пациентов имели артериальную гипертензию и 3189 — нормальное АД. После 3,9 года терапии величина сАД/дАД снизилась в среднем на 9/4 мм рт.ст. Также было показано значительное снижение риска возникновения повторного инсульта (как ишемической, так и геморрагической природы) по сравнению с плацебо (10,1% vs 13,8%).

Дополнительно было показано значительное снижение риска:

- фатальных или приводящих к инвалидности инсультов;
- основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в т.ч. с летальным исходом;
- деменции, связанной с инсультом;
- серьезных ухудшений когнитивных функций.

Данные терапевтические преимущества наблюдаются как у больных артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Стабильная ИБС

В ходе международного мультицентрового рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования *EUROPA* продолжительностью 4 года, изучался эффект периндоприла у пациентов со стабильной ИБС. В клиническом исследовании приняло участие 12218 пациентов старше 18 лет: 6110 пациентов принимали периндоприл третбутиламин по 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и 6108 пациентов – плацебо.

Основными критериями оценки были сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановка сердца с последующей успешной реанимацией.

Для участия в исследовании были отобраны пациенты с ИБС с установленным инфарктом миокарда как минимум за 3 мес до скрининга, прошедших коронарную реваскуляризацию как минимум за 6 мес до скрининга, ангиографически выявленный стеноз (как минимум 70% сужения одной или более основных коронарных артерий) или позитивный стресс-тест при наличии в анамнезе болей в груди. Препарат назначался в дополнение к стандартной терапии, применяемой при гиперлипидемии, артериальной гипертензии и сахарном диабете.

Большинство пациентов принимало антиагреганты, гиполипидемические средства и бета-адреноблокаторы. К концу исследования соотношение количества пациентов, принимавших перечисленные группы препаратов, составляло 91, 69 и 63% соответственно. Через 4,2 года результатом терапии периндоприлом третбутиламином в дозе 8 мг 1 раз в сутки было значительное уменьшение относительного риска на 20% (95% CI – 9; 20) развития предварительно определенных осложнений: у 488 (8%) пациентов из группы, принимающей периндоприл третбутиламин, и у 603 (9,9%) пациентов из группы плацебо (p=0,0003).

Результат при этом не зависел от пола, возраста, АД и наличия инфаркта миокарда в анамнезе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После перорального приема периндоприл быстро всасывается (C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч).

Приблизительно 27% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат – активный метаболит. Кроме периндоприлата в процессе метаболизма образуется еще 5 метаболитов – все они являются неактивными веществами.

$T_{1/2}$ периндоприла плазмы составляет 1 ч. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч.

Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением превращения периндоприла в периндоприлат, соответственно уменьшая биодоступность препарата.

V_d свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови составляет 20%, в основном с АПФ, и носит дозозависимый характер.

Периндоприлат выводится почками, и общий $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет 17 ч, что приводит к равновесному состоянию в течение 4 сут.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью. При почечной недостаточности коррекцию дозы препарата желательно проводить с учетом степени нарушения функции почек (Cl креатинина).

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У больных с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уме-

П

ньшается наполовину. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается и изменений в дозировке препарата не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- стабильная ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной ИБС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к периндоприлу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, а также к другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе (врожденная/идиопатическая или связанная с предшествующим лечением ингибитором АПФ реакция);
- беременность и период кормления грудью (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

С осторожностью (см. также «Особые указания»): снижение ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), гипонатриемия, цереброваскулярные заболевания, стенокардия — риск резкого снижения АД; реноваскулярная гипертензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки — риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности; хроническая почечная недостаточность; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия) и терапия иммунодепрессантами — риск развития агранулоцитоза и нейтропении; гиперкалиемия (см. «Взаимодействие»); стеноз аортального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; процедура гемодиализа с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран; перед процедурой афереза ЛПНП (аппаратное удаление холестерина из крови); применение у пациентов после трансплантации почек (отсутствует опыт клинического применения); одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами; хирургическое вмешательство (общая анестезия); пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства или инсулин, рекомендуется контролировать уровень сахара в крови; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не исследованы).

В связи с тем, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат, Престариум® А противопоказан больным с лактозной недостаточностью, галактоземией или синдромом глюкозной/галактозной мальабсорбции.

В таблетках препарата Престариум® А по 2,5; 5 и 10 мг содержится 36,29; 72,58 и 145,16 мг лактозы моногидрата соответственно.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Престариум® А не рекомендуется в I триместре беременности. При планировании или подтверждении беременности необходимо перейти на альтернативную терапию. Соответствующих контролируемых исследований у людей не проводилось, поэтому достаточного количества клинических данных по действию ингибиторов АПФ в I триместре беременности нет. На ограниченном количестве случаев применения ингибиторов АПФ в I триместре беременности, появления каких-либо пороков развития, связанных с фетотоксичностью (см. ниже) не наблюдалось.

Периндоприл противопоказан во II и III триместрах беременности, т.к. имеются данные о проявлении фето-

токсичности (снижение функции почек, олигоамнион (выраженное уменьшение объема околоплодной жидкости), задержка формирования костей черепа) и неонатальной токсичности — нарушение функций почек, гипотензия, гиперкалиемия). Если терапия периндоприлом проводилась во II и/или III триместрах беременности, необходимо провести УЗИ почек и черепа плода.

Период кормления грудью

Применение периндоприла в период кормления грудью не рекомендуется в связи с отсутствием данных о возможности его проникновения в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Рекомендуется принимать 1 раз в день, утром, перед приемом пищи.

Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная доза — 5 мг 1 раз в день, утром. При неэффективности терапии в течение месяца, доза может быть повышена до 10 мг 1 раз в день.

При назначении ингибиторов АПФ пациентам с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (при реноваскулярной артериальной гипертензии, нарушении водно-солевого баланса, терапии диуретиками, тяжелой артериальной гипертензии, сердечной декомпенсации) может отмечаться непредсказуемое резкое снижение АД, для профилактики которого рекомендуется прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Престариум® А.

При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата Престариум® А должна составлять 2,5 мг. При этом необходимо контролировать функции почек и содержание калия в сыворотке крови. В последующем, при необходимости, доза может быть повышена.

У больных пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2,5 мг/сут, и в дальнейшем, при необходимости, постепенно повышать ее вплоть до максимальной — 10 мг/сут.

Сердечная недостаточность

Лечение больных с сердечной недостаточностью препаратом Престариум® А в комбинации с некалийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2,5 мг 1 раз в день, утром. В последующем, в зависимости от переносимости и ответа на терапию, через 2 нед лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг 1 раз в день.

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например со сниженным содержанием солей при наличии или без гипонатриемии, гиповолемии или приеме диуретиков, перед началом приема препарата Престариум® А по возможности перечисленные состояния должны быть скорригированы. Такие показатели как величина АД, функции почек и содержание калия в плазме крови должны контролироваться как перед началом, так и в процессе терапии.

Профилактика повторного инсульта

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 2,5 мг в течение первых 2 нед до назначения индапамида. Терапию следует начинать в любое (от 2 нед до нескольких лет) время после перенесенного инсульта.

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов со стабильной ИБС терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в день в течение 2 нед. Затем суточная доза должна быть увеличена до 10 мг 1 раз в день (в зависимости от функции почек).

Пожилым пациентам следует начинать терапию с дозы 2,5 мг 1 раз в день

в течение одной недели, затем по 5 мг 1 раз в день в течение следующей недели перед увеличением дозы до 10 мг 1 раз в день (в зависимости от функции почек).

Подбор доз при почечной недостаточности. При наличии у больного нарушений функции почек дозу препарата Престариум® А следует подбирать с учетом степени почечной недостаточности и при регулярном контроле содержания калия и Cl креатинина. Рекомендуется следующий режим дозирования:

Cl креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
Cl креатинина ≥60	5 мг/сут
30 < Cl креатинина < 60	2,5 мг/сут
15 < Cl креатинина < 30	2,5 мг через день
Больные на гемодиализе * Cl креатинина < 15	2,5 мг в день диализа

* диализный клиренс периндоприлата: 70 мл/мин

Печеночная недостаточность

При назначении препарата больным с нарушением функции печени, изменений дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Сердечно-сосудистые нарушения: чрезмерное снижение АД и связанные с ним симптомы; крайне редко — аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно развитие вторичной выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы риска.

Лабораторные показатели: крайне редко — снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, единичные случаи агранулоцитоза или панцитопении. Возможность развития гемолитической анемии на фоне дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Редко — повышение содержания мочевины и креатинина плазмы крови, проходящая гиперкалиемия, особенно на фоне почечной недостаточности, повышение активности печеночных ферментов и билирубина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Диуретические средства.* В начальном периоде лечения у некоторых больных на фоне терапии диуретическими средствами, особенно при избыточном выведении жидкости и/или солей, в самом начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, введения повышенного ко-

Система, органы	Частые побочные эффекты >1/100, <1/10	Редкие побочные эффекты >1/1000, <1/100	Крайне редкие побочные эффекты <1/10000
Мочевыделительная система	–	Снижение функции почек	Острая почечная недостаточность
Органы дыхания	Кашель, затруднение дыхания	Бронхоспазм, ангионевротический отек	Эозинофильная пневмония, ринит
Пищеварительная система	Тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диарея, запор, снижение аппетита	Сухость во рту	Холестатическая или цитолитическая желтуха, панкреатит
Аллергические реакции	Кожная сыпь, кожный зуд	Крапивница	Мультиформная эритема
Нервная система	Головная боль, астения, головокружение, звон в ушах, нарушения зрения, мышечные судороги, парестезии	Снижение настроения, нарушения сна	Спутанность сознания
Прочие	–	Потливость, нарушение сексуальной функции	–

личества воды и/или хлорида натрия, а также назначая ингибитор АПФ в более низких дозах. Дальнейшее повышение дозы периндоприла должно осуществляться с осторожностью.

Калийсберегающие диуретики или препараты калия, калийсодержащие продукты и пищевые добавки. На фоне терапии ингибиторами АПФ, как правило, содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, но иногда может развиваться гиперкалиемия.

Комбинированное применение ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, триамтерен и амилорид) и препаратов калия, калийсодержащих продуктов и пищевых добавок может приводить к существенному повышению концентрации калия в сыворотке крови. В связи с этим их совместное назначение с ингибиторами АПФ не рекомендуется. Назначать эти комбинации следует только в случае гипокалиемии, соблюдая меры предосторожности и постоянно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Литий. Совместное назначение ингибиторов АПФ и препаратов лития может приводить к обратимому увеличению концентрации лития в сыворотке крови и развитию литиевой токсичности.

Дополнительное применение тиазидных диуретиков на фоне сочетанного применения лития и ингибиторов АПФ увеличивает уже существующий риск развития литиевой токсичности. Совместный прием ингибиторов АПФ и лития не рекомендуется. При невозможности избежать данного сочетания необходимо проводить регулярный контроль содержания лития в сыворотке крови.

НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту (Аспирин) ≥3 г/сут. Назначение НПВП может сопровождаться ослаблением антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ. Более того, установлено, что НПВП и ингибиторы АПФ обладают аддитивным эффектом в отношении увеличения содержания калия в сыворотке крови, при этом возможно также ухудшение функции почек. Как правило, эти эффекты носят обратимый характер. В редких случаях может развиваться острая почечная недостаточность, возникающая, как правило, при уже существующем нарушении функции почек у пожилых пациентов или на фоне обезвоживания организма.

Антигипертензивные и сосудорасширяющие средства. Антигипертензивный эффект препаратов может усиливаться на фоне сочетанного применения с ингибиторами АПФ. Применение нитроглицерина и/или других сосудорасширяющих средств может привести к дополнительному гипотензивному эффекту.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, в т.ч. цитостатические средства и системные ГКС, прокаинамид. Совместное применение с ингибиторами АПФ может приводить к повышению риска развития лейкопении.

Гипогликемические средства. Назначение ингибиторов АПФ может усилить гипогликемический эффект инсулина и пероральных гипогликемических средств вплоть до развития гипогликемии. Как правило, данный феномен наблюдается в первые недели сочетанного применения данных препаратов и у пациентов с почечной недостаточностью.

Трициклические антидепрессанты/Антипсихотические средства (нейролептики)/Средства для общей анестезии. Совместное назначение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Симпатомиметики. Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. При назначении подобной комбинации следует регулярно оценивать эффективность ингибиторов АПФ.

Антацидные средства. Уменьшают биодоступность ингибиторов АПФ.

П

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы, нитраты. Периндоприл может назначаться совместно с ацетилсалициловой кислотой (в качестве тромболитика), тромболитическими средствами, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, шок, нарушения электролитного баланса (такие как повышение концентрации ионов калия, снижение натрия); почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, головокружение, брадикардия, беспокойство и кашель.

Лечение: при значительном снижении АД следует перевести больного в положение лежа и немедленно произвести восполнение ОЦК, по возможности ввести инфузионно ангиотензин II и/или в/в раствор катехоламинов. При развитии устойчивой выраженной брадикардии может потребоваться использование искусственного водителя ритма. Основные жизненные функции организма, электролиты сыворотки крови и Cl креатинина должны находиться под постоянным контролем. Периндоприл может быть удален из системного кровотока методом гемодиализа. Необходимо избегать использования высокопроточных полиакрилнитриловых мембран.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Стабильная ИБС*

В случае возникновения эпизода нестабильной стенокардии (значительного или нет) в период первого месяца терапии Престариумом® А, следует оценить преимущества и риск до продолжения лечения.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у больных без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у больных со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретическими средствами, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, а также при рвоте и диарее. В большинстве случаев эпизоды выраженного снижения АД отмечаются у больных с тяжелой сердечной недостаточностью как при наличии сопутствующей почечной недостаточности, так и при ее отсутствии. Наиболее часто этот побочный эффект отмечается у пациентов, получающих петлевые диуретики в высоких дозах, а также на фоне гипонатриемии или при нарушениях функции почек. У таких пациентов лечение должно начинаться под тщательным медицинским контролем, желательно в условиях стационара. При этом препарат назначается в малых дозах, с последующим тщательным титрованием дозы. По возможности следует временно прекратить терапию диуретическими средствами. Подобный подход также применяется у больных со стенокардией или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к развитию инфаркта миокарда или цереброваскулярных осложнений.

Перед назначением препарата Престариум® А, как и других ингибиторов АПФ, и во время его приема следует тщательно контролировать уровень АД, показатели функции почек и концентрацию ионов калия в сыворотке крови.

С целью уменьшения вероятности развития симптоматической артериальной гипотензии у больных, получающих терапию диуретиками в высоких дозах, доза диуретиков по возможности должна быть уменьшена за несколько дней до начала применения препарата Престариум® А.

В случае развития артериальной гипотензии больной должен быть переведен в положение лежа на спине.

При необходимости следует произвести восполнение ОЦК при помощи в/в введения физиологического раствора. Выраженное снижение АД при первом приеме препарата не является препятствием для дальнейшего назначения препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено с тщательным подбором дозы препарата.

Аортальный стеноз/Гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с данными заболеваниями.

Нарушение функции почек

При почечной недостаточности (Cl креатинина <60 мл/мин) в начале терапии дозы препарата Престариум® А должны подбираться в соответствии с величиной Cl креатинина (см. «Способ применения и дозы») и затем в зависимости от терапевтического ответа. Для таких пациентов необходим регулярный контроль Cl креатинина и содержания калия в плазме крови.

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, развивающаяся в начальном периоде терапии ингибиторами АПФ, может привести к ухудшению функции почек. Иногда развивающаяся при этом острая почечная недостаточность носит, как правило, обратимый характер.

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ могут повышаться концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Применение ингибиторов АПФ у больных с реноваскулярной артериальной гипертензией сопровождается повышением риска развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких больных начинают под тщательным медицинским наблюдением с назначением малых доз препарата и дальнейшим адекватным подбором дозы. На протяжении первых нескольких недель терапии необходимо временно прекратить лечение диуретическими средствами и проводить контроль функции почек.

У некоторых больных артериальной гипертензией, при наличии ранее не выявленной почечной недостаточности, особенно при сопутствующем назначении диуретических средств, может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. В этом случае рекомендуется снижение дозы препарата Престариум® А и/или отмена диуретика.

Гемодиализ

У больных, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, было отмечено несколько случаев развития стойких, угрожающих жизни анафилактических реакций. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран.

Трансплантация почек

Данные о применении препарата Престариум® А при трансплантации почек отсутствуют.

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани может развиваться у больных, получающих ингибиторы АПФ, особенно в течение первых нескольких недель терапии. В редких случаях тяжелый ангионевротический отек может возникать на фоне продолжительного применения ингибитора АПФ. В подобных случаях лечение ингибитором АПФ должно быть немедленно прекращено, в качестве замены следует назначить препараты другой фармакотерапевтической группы.

Ангионевротический отек языка, голосовой щели или гортани может привести к летальному исходу. При его развитии экстренная терапия включает в себя, помимо других назначений,

П

немедленное п/к введение раствора эпинефрина (адреналина) 1:1000 (1 мг/мл) 0,3–0,5 мл или медленное в/в его введение (в соответствии с инструкцией по приготовлению инфузионного раствора) под контролем ЭКГ и АД. Больной должен быть госпитализирован для лечения и наблюдения не менее чем на 12–24 ч и до полного исчезновения симптомов данной реакции.

Анафилактические реакции при аферезе ЛПНП

При проведении процедуры афереза ЛПНП с помощью декстрансульфатной абсорбции, при назначении ингибиторов АПФ у пациентов могут развиться анафилактические реакции.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии угрожающих жизни анафилактических реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии пчелиным ядом (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо с осторожностью применять у пациентов с предрасположенностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ пациентам, получающим иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры.

Печеночная недостаточность

Прием ингибиторов АПФ иногда ассоциируется с синдромом, начинающимся с развития холестатической желтухи, прогрессирующей в фульминантный некроз печени, и иногда заканчиваются летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неясен. При появлении симптомов желтухи или повышении активности ферментов печени у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить терапию препаратом и провести соответствующее обследование.

Нейтропения/Агранулоцитоз/Тромбоцитопения/Анемия могут развиться на фоне терапии ингибиторами АПФ. При нормальной функции почек и отсутствии других осложнений нейтропения возникает редко. Ингибиторы АПФ назначаются только в экстренных случаях при наличии системных васкулитов, проведении иммунодепрессивной терапии, приеме аллопуринола или прокаинамида, а также при комбинировании всех перечисленных факторов, особенно на фоне предшествующей почечной недостаточности. Имеется риск развития тяжелых инфекционных заболеваний, резистентных к интенсивной антибиотикотерапии. При проведении терапии периндоприлом у пациентов с вышеперечисленными факторами необходимо регулярно контролировать количество лейкоцитов и предупредить больного о необходимости информировать лечащего врача о появлении любых симптомов инфекции.

Негроидная раса

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы.

Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой непродуктивный кашель, который прекращается после отмены препарата.

Хирургическое вмешательство/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, состояние которых требует хирургического вмешательства и/или при необходимости общей анестезии, может привести к развитию артериальной гипотензии или коллапсу, что

обусловлено резким усилением антигипертензивного действия. Прием периндоприла нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, особенно при наличии у больного почечной и/или сердечной недостаточности, неконтролируемом сахарном диабете. Обычно не рекомендуется назначать препараты калия, калийсберегающие диуретики и другие препараты, ассоциирующиеся с риском повышения содержания калия (например гепарин) из-за возможности возникновения выраженной гиперкалиемии. Если совместный прием указанных препаратов является необходимым, то терапия должна сопровождаться регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

Сахарный диабет

У пациентов, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ должен тщательно контролироваться уровень гликемии.

Литий

Не рекомендуется совместный прием препаратов лития и периндоприла.

Калийсберегающие диуретики, препараты, содержащие калий, калийсодержащие продукты и пищевые добавки

Не рекомендуется совместное применение с ингибиторами АПФ (см. «Взаимодействие »).

Влияние на способность к вождению автомобиля и выполнению работ, требующих высокой скорости психофизических реакций

Ингибиторы АПФ следует с осторожностью назначать лицам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой двигательной реакции, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки по 2,5; 10 мг*

По 30 табл. во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 фл. с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Таблетки по 5 мг

По 14 и 30 табл. во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 фл. с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

При расфасовке (упаковке)/производстве на ООО Сердикс, Россия

Таблетки по 5 мг

По 14 и 30 табл. во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 фл. с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Таблетки по 10 мг

По 30 табл. во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 фл. с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: по 30 табл. во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 фл. по 30 табл. с инструкциями по медицинскому применению вложены в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

По 30 фл. по 30 табл. в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению

вложены в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРОНОРАН® (PRONORAN®)

Пирибедил* **551**

Les Laboratoires Servier (Франция)

табл. с контролир. высвоб. п.о. 50 мг, уп. контурн. яч. 15, кор. 2
Пронoран®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой . . . . . 1 табл.

активное вещество:
пирибедил .... 50 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 5 мг; повидон — 20 мг; тальк — 130 мг

оболочка: кармеллоза натрия —0,71 мг; полисорбат 80 —0,3 мг; краситель пунцовый Понсо 4R — 3,87 мг; повидон — 6,31 мг; натрия гидрокарбонат —0,15 мг; кремния диоксид коллоидный —0,27 мг; сахароза — 57,17 мг; тальк — 50,37 мг; титана диоксид — 0,78 мг; воск пчелиный белый — 0,07 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, красного цвета. Допускается незначительная неоднородность окрашивания, степени глянцевости и наличие незначительных вкраплений.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Активное вещество пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровоток головного мозга, где связывается с дофаминергическими рецепторами головного мозга, проявляя высокое сродство и селективность по отношению к дофаминергическим рецепторам типа D_2 и D_3. Механизм действия пирибедила обусловливает основные клинические свойства препарата для лечения болезни Паркинсона как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания с воздействием на все основные моторные симптомы. Пирибедил помимо воздействия на дофаминергические рецепторы проявляет активность антагониста двух основных α-адренергических рецепторов ЦНС (типа α_{2A} и α_{2C}). Синергическое действие пирибедила как антагониста α_2-рецепторов и агониста дофаминергических рецепторов головного мозга было продемонстрировано на различных моделях на животных с болезнью Паркинсона: длительное применение пирибедила приводило к уменьшению выраженности дискинезии, со сходной эффективностью по отношению к обратимой акинезии, сопутствующей болезни Паркинсона.

В ходе фармакодинамических исследований у людей было показано возбуждение коркового электрогенеза дофаминергического типа, как при пробуждении, так и во время сна, с проявлением клинической активности по отношению к различным функциям, контролируемым дофамином (данная активность была продемонстрирована при использовании поведенческой или психометрической

шкалы). Было показано, что у здоровых добровольцев пирибедил улучшает внимание и бдительность, связанные с когнитивными задачами.

Эффективность Пронорана® в качестве монотерапии или в комбинации с леводопой при лечении болезни Паркинсона изучалась в ходе трех двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (2 исследования по сравнению с плацебо и одно — по сравнению с бромокриптином). В исследованиях участвовало 1103 пациента 1–3-й стадии по шкале Хен и Яра (*Hoehn & Jahr*), 543 из которых получали Проноран®.

Показано, что Проноран® в дозировке 150–300 мг/сут эффективен при действии на все моторные симптомы с 30% улучшением по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (*UPDRS*, III часть — двигательная) в течение более 7 мес при монотерапии и 12 мес в комбинации с леводопой. Улучшение по II части шкалы *UPDRS* — активность в повседневной жизни — было оценено в тех же значениях.

При монотерапии статистически значимое соотношение пациентов, нуждающихся в экстренном лечении леводопой, получавших пирибедил (16,6%), было меньше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (40,2%).

Наличие дофаминергических рецепторов в сосудах нижних конечностей объясняет вазодилатирующее действие пирибедила (увеличивает кровоток в сосудах нижних конечностей).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Пирибедил быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ и интенсивно распределяется.

C_{max} пирибедила в плазме крови достигается через 3–6 ч после перорального приема лекарственной формы с контролируемым высвобождением. Связывание с белками плазмы — среднее (несвязанная фракция составляет 20–30%). В связи с низкой связываемостью пирибедила с белками плазмы риск лекарственного взаимодействия при применении с другими препаратами низкий.

Плазменная элиминация пирибедила носит двуфазный характер и состоит из первоначальной фазы и второй более медленной фазы, приводящей к поддержанию устойчивой концентрации пирибедила в плазме крови в течение более чем 24 ч.

В ходе комбинированного фармакокинетического анализа было показано, что $T_{1/2}$ пирибедила после в/в введения составляет в среднем 12 ч и не зависит от введенной дозы.

Пирибедил интенсивно метаболизируется в печени и выводится главным образом с мочой: 75% абсорбированного пирибедила экскретируется почками в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

- вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивных функций и нейросенсорном дефиците в процессе старения (расстройства внимания, памяти и т.д.);
- болезнь Паркинсона: монотерапия (при формах, преимущественно включающих тремор) и в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор;
- в качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромоте, возникающей вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (2-я стадия по классификации *Leriche* и *Fontaine*);
- терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.).

П

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к пирибедилу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- коллапс;
- острый инфаркт миокарда;
- совместный прием с нейролептиками (кроме клозапина);
- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных).

С осторожностью: в связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом сукрозоизомальтазы (редкое нарушение обмена веществ) препарат принимать не рекомендуется.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат в основном применяется у пожилых пациентов, у которых возникновение беременности маловероятно. Было показано, что у мышей пирибедил проникает через плацентарный барьер и распределяется в органах плода.

В связи с отсутствием данных препарат не должен применяться во время беременности и в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* после еды, не разжевывая, запивая 1/2 стакана воды.

По всем показаниям, кроме болезни Паркинсона — по 50 мг (1 табл.) 1 раз в день. В более тяжелых случаях — по 50 мг 2 раза в день.

Болезнь Паркинсона: монотерапия — от 150 до 250 мг (от 3 до 5 табл.) в день, разделив на 3 приема; при необходимости приема препарата в дозе 250 мг рекомендуется принять 2 табл. по 50 мг утром и днем и 1 табл. вечером; в комбинации с препаратами леводопы — 150 мг (3 табл.) в день, разделив на 3 приема.

При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая ее на 1 табл. (50 мг) каждые 2 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Отмеченные побочные реакции при приеме пирибедила носят дозозависимый характер и главным образом связаны с его дофаминергической активностью. Носят умеренный характер, встречаются главным образом в начале лечения и проходят после отмены препарата.

При приеме препарата могут встречаться следующие побочные реакции:

Со стороны ЖКТ: часто (≥1/100, <1/10) — незначительные желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, метеоризм), данные побочные реакции носят обратимый характер при подборе соответствующей индивидуальной дозы. Подбор дозы путем постепенного увеличения дозировки (по 50 мг каждые 2 нед до достижения рекомендованной дозы) приводит к значительному снижению проявления данных побочных эффектов.

Со стороны ЦНС: часто (≥1/100, <1/10) — могут отмечаться расстройства, такие как спутанность сознания, галлюцинации, беспокойство или головокружение, исчезающие при отмене препарата.

Прием пирибедила сопровождается сонливостью и в крайне редких случаях может сопровождаться выраженной сонливостью в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания.

Со стороны ССС: крайне редко (<1/10000) — гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием, или лабильностью АД.

Аллергические реакции: риск развития аллергических реакций на краситель пунцовый, входящий в состав препарата.

У пациентов с болезнью Паркинсона, получавших терапию агонистами дофамина, особенно на фоне приема высокой дозировки препарата и в комбинации с леводопой, отмечалась склонность к азартным играм, усиле-

ние либидо и гиперсексуальность, данные проявления в основном были обратимы при уменьшении дозы или при прерывании лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Нейролептики (за исключением клозапина). Взаимный антагонизм между препаратами, применяемыми при лечении болезни Паркинсона (противопаркинсонические ЛС), и нейролептиками.

1. Пациентам с экстрапирамидным синдромом, вызванным приемом нейролептиков, следует назначать терапию антихолинергическими ЛС и не следует назначать дофаминергические противопаркинсонические ЛС (вследствие блокирования нейролептиками дофаминергических рецепторов).

2. Пациентам с болезнью Паркинсона, получающим лечение дофаминергическими противопаркинсоническими ЛС и требующим назначение нейролептиков, не следует продолжать принимать леводопу вследствие усиления проявления психических заболеваний, а также вследствие блокирования нейролептиками дофаминергических рецепторов.

3. Противорвотные нейролептики (следует применять противорвотные препараты, не вызывающие экстрапирамидных симптомов).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* рвота, что обусловлено действием на хеморецепторную триггерную зону, лабильность АД (повышение или снижение), нарушение функции ЖКТ (тошнота, рвота).

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У некоторых больных (особенно у пациентов с болезнью Паркинсона) на фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания. Данное явление наблюдается крайне редко, но тем не менее, пациенты, управляющие автомобилем и/или работающие на оборудовании, требующем высокой степени внимания, должны быть предупреждены об этом. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом.

Краситель пунцовый, входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергической реакции.

ФОРМА ВЫПУСКА. По 15 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную. По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 1 блистеру с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную.

При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс» помещают по 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал), по 1 блистеру с инструкцией по применению вложены в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Р

Рамиприл (Ramiprilum)*

Синонимы

Амприлан®: табл. *(KRKA)* 73
Дилапрел®: капс. *(ВЕРТЕКС)* 251
Хартил®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 687

РЕВАЦИО® (REVATIO™)

Силденафил* **649**

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.
активное вещество:
силденафил (в виде силденафила цитрата) . . . . 20 мг
вспомогательные вещества:
МКЦ – 62,632 мг; кальция гидро-

табл. п.п.о. 20 мг, бл. 15, пач. картон. 6
Ревацио®

фосфат — 20,878 мг; кроскармеллоза натрия — 6 мг; магния стеарат — 2,4 мг
пленочная оболочка: Opadry белый II OY-LS-28914 (содержит гипромеллозу, титана диоксид, лактозы моногидрат и триацетин) — 3 мг, *Opadry* прозрачный YS-2-19114-A (содержит гипромеллозу и триацетин) — 0,9 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой «RVT 20» на одной стороне и «Pfizer» — на другой стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Силденафил — мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ-5. Поскольку ФДЭ-5, ответственная за распад цГМФ, содержится не только в кавернозных телах полового члена, но и в сосудах легких, силденафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление. У пациентов с легочной гипертензией прием силденафила приводит к расширению сосудов легких и, в меньшей степени, других сосудов.
Силденафил селективен в отношении ФДЭ-5 *in vitro*. Его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов ФДЭ: ФДЭ-6, участвующей в передаче светового сигнала в сетчатой оболочке глаза — в 10 раз; ФДЭ-1 — в 80 раз; ФДЭ-2, ФДЭ-4, ФДЭ-7 — ФДЭ-11 — более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 примерно в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3, цАМФ-специфической ФДЭ, участвующей в сокращении сердца.
Силденафил вызывает небольшое и преходящее снижение АД, которое в большинстве случаев не сопровождается клиническими симптомами. После приема силденафила внутрь в дозе 100 мг максимальное снижение сАД и дАД в положении лежа составило в среднем 8,3 и 5,3 мм рт. ст. соответственно. После приема силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки у здоровых мужчин-добровольцев отмечалось максимальное снижение сАД и дАД в положении лежа в среднем на 9,0 и 8,4 мм рт. ст. соответственно.
После приема силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки у пациентов с системной артериальной гипертензией сАД и дАД снижалось в среднем на 9,4 и 9,1 мм рт. ст. соответственно.
У пациентов с легочной гипертензией, получавших силденафил в дозе 80 мг 3 раза в сутки, снижение АД было менее выраженным: сАД и дАД снижалось на 2 мм рт. ст.
При однократном приеме внутрь в дозах до 100 мг здоровыми добровольцами силденафил не оказывал существенного влияния на показатели ЭКГ. При применении препарата в дозе 80 мг 3 раза в сутки у пациентов с легочной гипертензией клинически значимые изменения ЭКГ не выявлялись.
При изучении гемодинамических эффектов силденафила при однократ-

ном приеме внутрь в дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом (стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии более 70%) среднее сАД и дАД в покое снизилось на 7 и 6% соответственно, по сравнению с исходным уровнем. Систолическое давление в легочной артерии снижалось в среднем на 9%. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не ухудшал кровоток в стенозированных коронарных артериях. У некоторых пациентов через 1 ч после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнсуорта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности цветовосприятия (синего/зеленого цветов); через 2 ч после приема препарата эти изменения исчезали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ-6, участвующей в процессе передачи света в сетчатой оболочке глаза. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, данные электроретинографии, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

У пациентов с подтвержденной начальной возрастной дегенерацией макулы силденафил при однократном приеме в дозе 100 мг не вызывал существенных изменений зрительных функций, в частности остроты зрения, оцениваемой с помощью решетки Амслера, способности различать цвета светофора, оцениваемые методом периметрии Хамфри, и преходящих нарушений зрительных функций, оцениваемых с помощью метода фотостресса.

Эффективность у взрослых пациентов с легочной гипертензией. Исследовали эффективность силденафила у 278 пациентов с первичной легочной гипертензией, ассоциировавшейся с диффузными заболеваниями соединительной ткани (30%), и легочной гипертензией, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца (7%). У большинства пациентов имелся II (107; 39%) или III (160; 58%) функциональный класс легочной гипертензии по классификации ВОЗ, реже определялись I (1; 0,4%) или IV (9; 3%) функциональные классы. Пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 45% или фракцией укорочения размера левого желудочка менее 0,2 в исследование не включали, так же как и пациентов, для которых оказалась неэффективной терапия бозентаном. Силденафил в дозах 20, 40 или 80 мг применяли вместе со стандартной терапией (пациенты контрольной группы получали плацебо). Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы через 12 нед после начала лечения. Во всех трех группах пациентов, получавших силденафил в разных дозах, она достоверно увеличивалась по сравнению с плацебо. Увеличение пройденной дистанции (с поправкой на плацебо) составило 45, 46 и 50 у больных, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг соответственно. Достоверных различий между группами больных, принимавших силденафил, не выявлено.

У пациентов, получавших силденафил во всех дозах, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось по сравнению с плацебо. С поправкой на эффект плацебо снижение давления в легочной артерии составило у пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг, 2,7, 3,0 и 5,1 мм рт. ст. соответственно. Статистически достоверной разницы между эффектом различных доз силденафила не отмечалось. Кроме того, выявлялось улучшение следующих показателей: сопротивление легочных сосудов, давление в правом предсердии и сердечный выброс. Изменения ЧСС и сАД были незначительными. Степень снижения сопротивления легочных сосудов превосходила степень снижения периферического сосудистого сопротивления. У паци-

ентов, получавших силденафил, выявили тенденцию к улучшению клинического течения заболевания, в частности снижение частоты госпитализаций по поводулегочной гипертензии. Доля пациентов, состояние которых улучшилось, по крайней мере, на один функциональный класс по классификации ВОЗ в течение 12 нед в группах силденафила была выше (28, 36 и 42% пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг соответственно), чем в группе плацебо (7%). Кроме того, лечение силденафилом по сравнению с плацебо приводило к улучшению качества жизни, особенно по показателям физической активности, и тенденции к улучшению индекса одышки Борга. Процент пациентов, которым к стандартной терапии пришлось добавить препарат еще одного класса, в группе плацебо был выше (20%), чем в группах пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг (13%), 40 мг (16%) и 80 мг (10%). 259 из 277 пациентов продолжили лечение. Через один год 94% из них были живы.

Эффективность у взрослых пациентов с легочной гипертензией при совместном применении с эпопростенолом. Эффективность силденафила изучали у 267 пациентов со стабильным течением легочной гипертензии на фоне в/в введения эпопростенола. В исследование включали пациентов с первичной легочной гипертензией, ассоциировавшейся с диффузными заболеваниями соединительной ткани, и легочной гипертензией, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца.

Пациенты были рандомизированы на группы плацебо и силденафила (с фиксированной титрацией, начиная с дозы 20, до 40 и затем 80 мг, 3 раза в сутки) при комбинированной терапии с в/в введением эпопростенола. Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы через 16 нед после начала лечения. Увеличение пройденной дистанции в группе силденафила составило 30,1 м против 4,1 м в группе плацебо. У пациентов, принимавших силденафил, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось на 3,9 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо.

Увеличение периода времени до ухудшения клинической картины (смерть, трансплантация легкого, госпитализация по поводу легочной гипертензии, инициирование терапии бозентаном или изменение дозы эпопростенола из-за клинического ухудшения) достигалось для всех пациентов (n = 265) и было достоверно больше у пациентов группы силденафила по сравнению с плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Силденафил быстро всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 41% (25–63%). C_{max} силденафила в плазме крови достигается через 30–120 мин (в среднем через 60 мин) после приема внутрь натощак. После приема силденафила 3 раза в сутки в диапазоне доз от 20 до 40 мг AUC и C_{max} увеличиваются пропорционально дозе. При приеме силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки его концентрация в плазме крови увеличивается нелинейно. При одновременном приеме с жирной пищей скорость всасывания силденафила снижается: T_{max} увеличивается на 60 мин, а C_{max} уменьшается в среднем на 29%, однако степень всасывания существенно не изменяется (AUC снижается на 11%).

Распределение. V_{SS} силденафила составляет в среднем 105 л. После приема внутрь силденафила в дозе 20 мг 3 раза в сутки C_{max} силденафила в плазме крови в равновесном состоянии составляет около 113 нг/мл. Связывание силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови со-

ставляет около 96% и не зависит от общей концентрации силденафила. C_{max} свободного силденафила в плазме крови составляет в среднем 4,52 нг/мл (9,5 нМ). Через 90 мин после приема препарата в сперме здоровых добровольцев обнаружено менее 0,0002% дозы силденафила (в среднем — 188 нг).

Метаболизм. Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (минорный путь). Основной циркулирующий активный метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Селективность действия этого метаболита на фосфодиэстеразу (ФДЭ) сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ-5 *in vitro* составляет около 50% активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови составляет около 40% концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему превращению; конечный $T_{1/2}$ его составляет около 4 ч. У пациентов с легочной гипертензией соотношение концентраций N-деметильного метаболита и силденафила выше. Концентрация N-деметильного метаболита в плазме крови составляет около 72% от таковой силденафила (20 мг 3 раза в сутки). Вклад метаболита в фармакологическую активность силденафила составляет 36%, его вклад в клинический эффект препарата неизвестен.

Выведение. Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, а конечный $T_{1/2}$ — 3–5 ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном через кишечник (около 80% дозы), и в меньшей степени — почками (около 13% дозы).

Пожилые пациенты. У пожилых пациентов (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила и его активного N-деметильного метаболита в плазме крови примерно на 90 % выше, чем у пациентов более молодого возраста (18–45 лет). Поскольку связывание силденафила с белками плазмы крови зависит от возраста пациента, концентрация свободного силденафила в плазме крови у пожилых пациентов выше примерно на 40%.

Нарушение функции почек. При легкой и умеренной степени почечной недостаточности (Cl креатинина 30–80 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (Cl креатинина менее 30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к увеличению AUC на 100% и C_{max} на 88% по сравнению с показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью AUC и C_{max} N-деметильного метаболита выше на 200 и 79% соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Нарушение функции печени. У добровольцев с нарушениями функции печени легкой или средней степени (стадии А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (85%) и C_{max} (47%) по сравнению с показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

Популяционная фармакокинетика. При изучении фармакокинетики силденафила у пациентов с легочной гипертензией в популяционную фармакокинетическую модель включали возраст, пол, расовую принадлежность, показатели функции почек и печени. Данные, которые использовали для популяционного анализа, включали в себя широкий спектр демографических и лабораторных па-

раметров, связанных с состоянием функции печени и почек. Демографические показатели, а также параметры функции печени или почек не оказывали статистически значимого влияния на фармакокинетику силденафила у пациентов с легочной гипертензией.

У пациентов с легочной гипертензией после приема силденафила в дозах от 20 до 80 мг 3 раза в сутки его средние C_{ss} были на 20–50% выше, чем у здоровых добровольцев. C_{min} силденафила в плазме крови была в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Полученные данные указывают на снижение клиренса и/или увеличение биодоступности силденафила после приема внутрь у пациентов с легочной гипертензией по сравнению со здоровыми добровольцами.

ПОКАЗАНИЯ. Легочная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- вено-окклюзионная болезнь легких;
- совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме;
- совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие»);
- потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит);
- тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе;
- тяжелая артериальная гипотензия (сАД менее 90 мм рт. ст., дАД менее 50 мм рт. ст.);
- лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбциии;
- возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились).

С осторожностью: I или IV функциональные классы легочной гипертензии; анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз); заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД более 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия); редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия; совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и альфа-адреноблокаторами; совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В опытах на животных препарат не оказывал прямого или непрямого нежелательного действия на течение беременности, развитие эмбриона/плода, родовую деятельность или постнатальное развитие. Поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат Ревацио® во время беременности можно только в том случае, если

польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата Ревацио® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*. Рекомендуемая доза препарата Ревацио® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6–8 ч независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг.

Пожилые пациенты: коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции почек: коррекция дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки.

Нарушение функции печени: коррекция дозы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось.

Эффективность и безопасность применения силденафила у детей младше 18 лет не исследовались.

Применение у пациентов, получающих сопутствующую терапию. Сочетанное применение силденафила и эпопростенола рассматривается в разделах «Фармакодинамика» и «Побочные эффекты».

Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост) для лечения легочной гипертензии не проводились. Комбинированную терапию препаратом Ревацио® с указанными препаратами следует проводить с осторожностью.

Эффективность и безопасность применения препарата Ревацио® в сочетании с другими ингибиторами ФДЭ-5 у пациентов с легочной артериальной гипертензией не изучена.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные явления при терапии препаратом Ревацио® отмечались у 1% пациентов.

Побочные явления по системе классификации MedDRA по системам органов и частоте: очень частые (>1/10), частые (>1/100, <1/10), редкие (>1/1000, <1/100) и очень редкие, частота которых не может быть определена на основании имеющихся данных.

Инфекции и инвазии: часто — воспаление подкожной клетчатки, грипп, неуточненный синусит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: часто — неуточненная анемия.

Метаболизм и питание: часто— задержка жидкости.

Психические нарушения: часто — бессонница, тревожность.

Со стороны ЦНС: очень часто — головная боль; часто — неуточненная мигрень, тремор, парестезия, неуточненное чувство жжения, гипестезия.

Со стороны органа зрения: часто — кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза, неуточненные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз; редко — снижение остроты зрения, диплопия, нарушение чувствительности глаза.

Со стороны органа слуха и лабиринта: часто — вертиго; очень редко — внезапная глухота.

Сосудистые нарушения: очень часто — гиперемия.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: часто — неуточненный бронхит, носовое кровотечение, неуточненный ринит, кашель, заложенность носа.

Со стороны ЖКТ: очень часто — диарея, диспепсия; часто — неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюк-

сная болезнь, геморроидит, вздутие живота, сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — алопеция, эритема, ночной пот; редко — кожная сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: очень часто — боль в конечностях; часто — миалгия, боль в спине.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: часто — гинекомастия; очень редко — приапизм, длительная эрекция.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто — лихорадка.

Общая частота прекращения лечения препаратом Ревацио® в рекомендуемой дозе 20 мг 3 раза в сутки была низкой и не отличалась от таковой в группе плацебо (2,9%).

В плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект адъювантной терапии препаратом Ревацио® как дополнения к в/в введению эпопростенола. 134 пациента с легочной гипертензией получали препарат Ревацио® в суточных дозах от 20 до 80 мг 3 раза в сутки и эпопростенол, и 131 пациент получал плацебо и эпопростенол. Продолжительность лечения составила 16 нед. Общая частота прекращения терапии из-за неблагоприятных событий в группе силденафил/эпопростенол составляла 5,2% по сравнению с 10,7% в группе плацебо/эпопростенол.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние других ЛС на фармакокинетику силденафила*

Исследования *in vitro*

Метаболизм силденафила происходит, в основном, под действием изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (минорный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы — повышать его клиренс.

Исследования *in vivo*

Установлено, что у пациентов с легочной гипертензией снижается клиренс силденафила и/или увеличивается его биодоступность после приема внутрь при совместном применении субстратов изофермента CYP3A4 и комбинации субстратов изофермента CYP3A4 и бета-адреноблокаторов. Фармакокинетика силденафила у пациентов с легочной гипертензией статистически значимо изменялась только под влиянием указанных препаратов. AUC силденафила у пациентов, получавших субстраты изофермента CYP3A4 или субстраты изофермента CYP3A4 в сочетании с бета-адреноблокаторами, была выше на 43 и 66 % соответственно, чем у пациентов, которые не принимали аналогичные ЛС. AUC силденафила при его применении в дозе 80 мг 3 раза в сутки была в 5 раз выше, чем при назначении препарата в дозе 20 мг 3 раза в сутки. В исследованиях взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как саквинавир и эритромицин (исключая более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) AUC силденафила в этом диапазоне концентраций увеличивалась.

В исследовании на здоровых мужчинах-добровольцах применение антагониста эндотелина бозентана, который является умеренным индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19, в равновесном состоянии (125 мг 2 раза в сутки) приводило к снижению AUC и C_{max} силденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) на 62,6 и 55,4% соответственно. Хотя совместный прием двух препаратов не сопровождался клинически значимыми изменениями АД в положении лежа и стоя и хорошо переносился здоровыми добровольцами, силденафил совместно с бозентаном следует применять с осторожностью.

Применение ритонавира (500 мг 2 раза в сутки), ингибитора протеазы

ВИЧ и мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в комбинации с силденафилом (100 мг однократно) приводило к увеличению C_{max} силденафила на 300% (в 4 раза) и AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови составила около 200 против 5 нг/мл при назначении только силденафила, что согласуется с информацией о выраженном эффекте ритонавира на фармакокинетику различных субстратов цитохрома P450. Сочетанное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется.

Совместное применение саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и изофермента CYP3A4, с силденафилом (100 мг однократно) приводит к увеличению C_{max} силденафила на 140% и AUC на 210% соответственно. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира. При сочетанном применении силденафила с саквинавиром коррекции дозы не требуется.

Более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут оказывать более выраженное действие на фармакокинетику силденафила.

При однократном приеме силденафила в дозе 100 мг на фоне терапии эритромицином, являющимся специфическим ингибитором изофермента CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) выявлено увеличение AUC силденафила на 182%. При сочетанном применении силденафила с эритромицином коррекции дозы не требуется.

У здоровых мужчин-добровольцев азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывал влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости элиминации или $T_{1/2}$ силденафила и его главного циркулирующего метаболита.

Циметидин (800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение концентраций силденафила (50 мг) в плазме крови здоровых добровольцев на 56%.

Однократный прием антацидов (магния гидроксида и алюминия гидроксида) не оказывал влияния на биодоступность силденафила.

Совместное применение пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг) не оказывало влияния на фармакокинетику силденафила.

Влияние силденафила на фармакокинетику других ЛС

Исследования *in vitro*

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 цитохрома P450 (IC_{50} >150 мкМ).

Исследования *in vivo*

Силденафил оказывает действие на систему NO/цГМФ и усиливает гипотензивное действие нитратов. Его совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любых формах противопоказано.

При одновременном назначении альфа-адреноблокатора доксазозина (4 и 8 мг) и силденафила (25, 50 и 100 мг) пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы дополнительное снижение сАД /дАД в положении лежа составило 7/7, 9/5 и 8/4 мм рт. ст., а в положении стоя — 6/6, 11/4 и 4/5 мм рт. ст. соответственно. При назначении силденафила пациентам, получающим доксазозин, отмечены редкие случаи развития ортостатической гипотензии, сопровождавшейся головокружением, но не обмороком.

Применение силденафила у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, может привести к клинически значимой артериальной гипотензии у пациентов с лабильностью АД.

При изучении взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено дополнительное снижение сАД и дАД в положении

лежа на 8 и 7 мм рт. ст. соответственно. Сходное снижение АД отмечалось при применении одного силденафила у здоровых добровольцев.

Признаков взаимодействия силденафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются под действием изофермента CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливал гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при C_{max} этанола в крови 80 мг/дл.

У здоровых добровольцев силденафил в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 раза в сутки) на 49,8 и 42% соответственно.

Силденафил в однократной дозе 100 мг не оказывал влияния на равновесную фармакокинетику ингибиторов протеазы ВИЧ — саквинавира и ритонавира — которые являются субстратами изофермента CYP3A4.

Силденафил не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию пероральных контрацептивов в плазме крови (этинилэстрадиола 30 мкг и левоnorгестрела 150 мкг).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головная боль, приливы крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение со стороны органа зрения.

Лечение: симптоматическое. Диализ не ускоряет выведение силденафила, т.к. последний активно связывается с белками плазмы крови и не выводится почками.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во избежание осложнений применять строго по назначению врача!

Эффективность препарата Ревацио® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом Ревацио® следует рассмотреть возможность перехода на терапию, используемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например эпопростенолом) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При совместном применении препарата Ревацио® с бозентаном или другими индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы.

Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Гипотензия

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзиторному снижению АД. До назначения препарата необходимо внимательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего эффекта у пациентов с гипотензией (АД <90/50 мм рт. ст. в состоянии покоя), гиповолемией, тяжелой обструкцией выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у чувствительных пациентов, силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих аль-

фа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация показателей гемодинамики у этих пациентов. Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как серьезные сердечно-сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными факторами или иными причинами.

Зрительные нарушения. Были отмечены редкие случаи развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, как причины ухудшения или потери зрения на фоне применения всех ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, гиперлипидемия и курение. Причинно-следственной связи между приемом ингибиторов ФДЭ-5 и передней неартериитной ишемической невропатией зрительного нерва не выявлено. Врач должен информировать пациента о повышении риска развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, если ранее это состояние у него уже отмечалось. В случае внезапной потери зрения пациентам следует немедленно оказать необходимую медицинскую помощь.

Нарушения слуха

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ-5 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. В случае внезапного ухудшения слуха или потери слуха на фоне приема силденафила следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссида натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека *in vitro*. Данные о безопасности применения силденафила у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствуют, поэтому силденафил у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с легочной гипертензией, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил — 12,9%, плацебо — 0%), чем у пациентов с первичной легочной гипертензией (силденафил — 3,0%, плацебо — 2,4%). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше (8,8%), чем у

пациентов, не принимавших антагонист витамина К (1,7%).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. На фоне приема силденафила какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось. Однако поскольку при приеме силденафила возможны снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и т.п. побочных явлений, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.* 15 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 6 блистеров помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РЕОСОРБИЛАКТ® (REOSORBILACT)

Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол *296*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для инфузий . . . . . 1 мл

активные вещества:

сорбитол . . . . . 60 мг
натрия лактат . . . . . 19 мг
натрия хлорид. . . . . 6 мг
кальция хлорид (в пересчете на сухое вещество) . . . . . 0,1 мг
калия хлорид. . . . . 0,3 мг
магния хлорид (в пересчете на сухое вещество) . . . . . 0,2 мг

вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 1 мл

ионный состав препарата:

Na^+ . . 6,395 мг/мл (278,16 ммоль/л)
K^+ . . . . . 0,157 мг/мл(4,02 ммоль/л)
Ca^{++}. . . . . 0,036 мг/мл (0,9 ммоль/л)
Mg^{++}. . . . 0,051 мг/мл (2,1 ммоль/л)
Cl^- . 3,995 мг/мл (112,69 ммоль/л)
$CH_3CH(OH)COO^-$. . . 15,635 мг/мл (175,52 ммоль/л)

теоретическая осмолярность: 900 мОсм/л

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Основными фармакологически активными веществами являются сорбитол и натрия лактат. В печени сорбитол сначала превращается во фруктозу, которая затем превращается в глюкозу, а затем в гликоген. Часть сорбитола используется для срочных энергетических нужд, другая часть откладывается как запас в виде гликогена. Изотонический раствор сорбитола обладает дезагрегантным действием и, таким образом, улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей.

В отличие от раствора бикарбоната, коррекция метаболического ацидоза

р-р д/инф., фл. 400 мл, пач. картон. 1
Реосорбилакт®

с помощью натрия лактата проходит медленнее, по мере включения его в обмен веществ, не вызывая резких колебаний pH. Действие натрия лактата проявляется через 20–30 мин после введения.

Натрия хлорид — плазмозамещающее средство, проявляет дезинтоксикационное, регидратационное действие. Устраняет дефицит ионов натрия и хлора при разных патологических состояниях.

Кальция хлорид устраняет дефицит ионов кальция. Ионы кальция необходимы для осуществления процесса передачи нервных импульсов, сокращения скелетных и гладких мышц, деятельности миокарда, формирования костной ткани, свертывания крови. Снижает проницаемость клеток и сосудистой стенки, предотвращает развитие воспалительных реакций, повышает стойкость организма к инфекциям и может значительно усиливать фагоцитоз.

Калия хлорид восстанавливает водно-электролитный баланс. Проявляет отрицательное хроно- и батмотропное действие, в высоких дозах — отрицательное ино-, дромотропное и умеренное диуретическое действие. Принимает участие в процессе проведения нервных импульсов. Повышает содержание ацетилхолина и вызывает возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы. Улучшает сокращение скелетных мышц при мышечной дистрофии, миастении.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Сорбитол быстро включается в общий метаболизм: 80–90% утилизируется в печени и накапливается в виде гликогена, 5% откладывается в тканях мозга, сердечной мышце и скелетной мускулатуре, 6–12% выделяется с мочой. При введении в сосудистое русло натрия лактат взаимодействует с двуокисью углерода и водой, образуя бикарбонат натрия, что приводит к увеличению щелочного резерва крови. Активной считается только половина введенного натрия лактата (изомер L), а другая половина (изомер D) не метаболизируется и выделяется с мочой.

Натрия хлорид быстро выводится из сосудистого русла, лишь временно увеличивая ОЦК. Усиливает диурез.

ПОКАЗАНИЯ

- для улучшения капиллярного кровотока с целью профилактики и лечения травматического, операционного, гемолитического, токсического и ожогового шока, при острой кровопотере, ожоговой болезни;
- инфекционные заболевания, сопровождающиеся интоксикацией, обострением хронического гепатита;
- сепсис;
- для предоперационной подготовки и в послеоперационный период;
- для улучшения артериального и венозного кровообращения с целью профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов, эндартериитов;
- болезнь Рейно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- алкалоз;
- случаи, когда противопоказано вливание больших объемов жидкости (кровоизлияние в мозг, тромбоэмболия, сердечно-сосудистая декомпенсация, артериальная гипертензия III степени).

С осторожностью: при нарушении функции печени, язвенной болезни, геморрагическом колите.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные о применении в период беременности и грудного вскармливания отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в струйно или капельно.*

Взрослым в/в капельно со скоростью 40–60 капель в минуту. При необходимости допускается струйное введение препарата после проведения пробы путем капельного введения со ско-

ростью 30 капель в минуту. После введения 15 капель инфузию препарата прекращают, а через 3 мин, при отсутствии реакции, Реосорбилакт® вводят струйно.

При травматическом, ожоговом, послеоперационном и гемолитическом шоке — по 600–1000 мл (10–15 мл/кг массы тела) однократно и повторно, сначала струйно, затем капельным методом;

При хронических гепатитах — по 400 мл (6–7 мл/кг массы тела) капельно, повторно.

При острой кровопотере — по 1500–1800 мл (до 25 мл/кг массы тела). В этом случае инфузии Реосорбилакта® рекомендуется проводить на догоспитальном этапе, в специализированной машине скорой помощи.

В предоперационном периоде и после различных хирургических вмешательств — в дозе 400 мл (6–7 мл/кг массы тела) капельно, однократно или повторно, ежедневно, на протяжении 3–5 дней.

При тромбооблитерирующих заболеваниях кровеносных сосудов — из расчета 8–10 мл/кг массы тела, капельно, повторно, через день, до 10 инфузий на курс лечения.

Детям в возрасте до 6 лет рекомендуется введение препарата в дозе из расчета 10 мл/кг массы тела, от 6 до 12 лет — в дозе, составляющей половину дозы для взрослых. Детям старше 12 лет — в дозе, такой же, как и для взрослых.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Могут возникнуть явления алкалоза, аллергические реакции (высыпания на коже, зуд).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Реосорбилакт® нельзя смешивать с фосфат- и карбонатсодержащими растворами. Не применяют в качестве раствора-носителя для других лекарственных препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* явления алкалоза (быстро проходят самостоятельно при условии немедленного прекращения введения препарата).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат применяют под контролем показателей КЩС и электролитов крови, а также функционального состояния печени. С осторожностью применяют у больных, страдающих калькулезным холециститом.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инфузий.* По 200 или 400 мл препарата во флаконах стеклянных. Каждый флакон в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РЕПЛАГАЛ (REPLAGAL)

Агалсидаза альфа* *49*

Shire Pharmaceutical Contracts Limited (Великобритания)

конц. для р-ра д/инф. 1 мг/мл, фл. 3,5 мл, пач. картон. 1

Реплагал

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий . . . . 1 мл

активное вещество:

агалсидаза альфа . . . . . 1 мг

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат; полисорбат 20; натрия хлорид; натрия гидроксид; вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Болезнь Фабри относится к группе Х-сцепленных рецессивных лизосомных болезней накопления, развивающихся в результате недостаточности лизосомной альфа-галактозидазы А. Агалсидаза альфа катализирует гидролиз гликосфинголипидов (в т.ч. глоботриаосилцерамида, который так же обозначается как Gb3), отщепляя терминальные остатки галактозы от молекулы. Дефицит фермента приводит к нарушению обмена гликосфинголипидов, которые накапливаются в стенках сосудов и тканях многих органов, вызывая нарушение их структуры и функции. Заместительная терапия агалсидазой альфа приводит к уменьшению накопления Gb3 во многих клетках, в т.ч. эндотелиальных и паренхиматозных.

Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека. Профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента, позволяет агалсидазе альфа специфически связываться с маннозо-6-фосфатными рецепторами на поверхности клеток-мишеней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетические параметры существенно не отличаются у мужчин и женщин. $T_{1/2}$ агалсидазы альфа из кровотока мужчин после однократного в/в введения в дозе 0,2 мг/кг составил (108±17) мин, у женщин — (89±28) мин, V_d — примерно 17% от массы тела пациентов обоего пола. Учитывая схожесть фармакокинетических свойств агалсидазы альфа у больных обоего пола, распределение в основных тканях и органах также сопоставимо у мужчин и женщин. У детей (в возрасте 7–18 лет) Реплагал, введенный в дозе 0,2 мг/кг, выводится из кровотока быстрее, чем у взрослых пациентов. Среднее значение клиренса Реплагала у детей в возрасте 7–11 лет, у подростков в возрасте 12–18 лет и взрослых больных составило 4,2, 3,1 и 2,3 мл/мин/кг соответственно. Спустя 6 мес применения Реплагала фармакокинетические параметры изменились — значительно повысился клиренс. Эти изменения связаны с выработкой антител к агалсидазе альфа, определяемых в низком титре. Клинической значимости для безопасности и эффективности Реплагала это не имело.

$T_{1/2}$ препарата из тканей превышает 24 ч, и примерно 10% от введенной дозы поглощается печенью.

Агалсидаза альфа метаболизируется посредством пептидного гидролиза, поэтому маловероятно, что данное ЛС будет взаимодействовать с другими препаратами.

Почечная элиминация незначительная, следовательно нарушенная функция почек не влияет на фармакокинетические параметры препарата.

Нарушенная функция печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику агалсидазы альфа, принимая во внимание особенности ее метаболизма (пептидный гидролиз).

ПОКАЗАНИЯ. Длительная ферментозаместительная терапия пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (дефицит альфа-галактозидазы А).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному компоненту или любому из вспомогательных веществ;
- детский возраст до 7 лет (отсутствие клинических данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Ограниченный опыт применения Реплагала у беременных женщин свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния препарата на

мать и новорожденного ребенка. Исследования на животных также подтверждают отсутствие прямого или косвенного повреждающего воздействия Реплагала на организм самки в период беременности или развитие эмбриона/плода.

Данных о поступлении агалсидазы альфа в грудное молоко нет, поэтому рекомендуется воздерживаться от грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в.*

Введение Реплагала необходимо проводить под контролем врача, который имеет опыт лечения пациентов с болезнью Фабри или другими наследственными нарушениями метаболизма.

Реплагал следует вводить в/в в течение 40 мин в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед.

Следует рассчитать необходимую дозу и количество флаконов Реплагала.

Развести необходимый объем Реплагала в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Необходимо обеспечить стерильные условия при подготовке растворов, т.к. Реплагал не содержит консервантов или бактериостатических веществ. После разведения раствор необходимо осторожно перемешать, не встряхивая.

Раствор для инфузии следует вводить через систему для в/в введения (инфузионная помпа) со встроенным фильтром в течение 40 мин. Так как препарат не содержит консервантов, рекомендуется начать его вливание не позднее 3 ч после разведения.

Пациенты в возрасте 65 лет и старше. Не проводились клинические исследования Реплагала у пациентов в возрасте старше 65 лет. Таким образом, безопасность и эффективность препарата для данной категории больных еще не определена.

Пациенты с нарушенной функцией печени. Не проводились клинические исследования Реплагала с участием пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушенной функцией почек. Не требуется корректировать дозу Реплагала у пациентов с почечной недостаточностью. При нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) почечный ответ на ферментозаместительную терапию может быть ограниченным. Не рекомендуется корректировать дозу препарата для пациентов, находящихся на диализе или после трансплантации почки.

Дети. Не проводились клинические исследования Реплагала у пациентов в возрасте 0–6 лет, поэтому безопасность и эффективность препарата для данной категории больных еще не определена. Результаты клинических исследований Реплагала у детей в возрасте 7–18 лет, которым препарат назначали в дозе 0,2 мг/кг в течение 6 мес, не выявили неожиданных нежелательных реакций и позволяют в настоящее время рекомендовать указанный в инструкции режим терапии для этой возрастной категории пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее частыми нежелательными эффектами при применении Реплагала были реакции, связанные с введением препарата. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными по своей выраженности.

Система органов	Нежелательная лекарственная реакция
Обмен веществ	Часто - периферический отек
Нервная система	Очень часто – головная боль Часто – головокружение, извращение вкуса, нейропатическая боль, тремор, гиперсомния, гипестезия, парестезия Нечасто - паросмия
Органы зрения	Часто – повышенное слезотечение
Органы слуха и вестибулярный аппарат	Часто – шум в ушах, усиление шума в ушах

Система органов	Нежелательная лекарственная реакция
Сердечно-сосудистая система	Очень часто — приливы крови к коже лица Часто — тахикардия, повышение АД, сердцебиение
Органы дыхания	Часто — кашель, охриплость голоса, боль в горле, одышка, назофарингит, фарингит, ринорея, повышение секреции в ротоглотке
Желудочно-кишечный тракт	Очень часто — тошнота Часто — диарея, рвота, боль/дискомфорт в животе
Кожа и подкожная клетчатка	Часто — угри, эритема, сыпь, зуд, сетчатое ливедо Нечасто — ангионевротический отек, крапивница
Костно-мышечная система	Часто — чувство дискомфорта в мышцах и костях, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, артралгия, припухлость суставов Нечасто — ощущение тяжести
Общие реакции и реакции в месте введения препарата	Очень часто — озноб, лихорадка, боль и дискомфорт, слабость, усиление слабости Часто — ощущение жара, ощущение холода, астения, боль в груди, чувство тяжести в груди, гриппоподобный синдром, сыпь в месте инъекции, недомогание, периферические отеки
Прочие	Часто — снижение роговичного рефлекса Нечасто — уменьшение насыщения тканей кислородом

Очень часто — >1/10; часто — >1/100, но <1/10; нечасто — >1/1000, но <1/100.

У пациентов с почечной недостаточностью последней стадии частота и спектр нежелательных лекарственных реакций были такими же, как в общей популяции больных.

Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные у детей и подростков, не различались с таковыми у взрослых пациентов. Однако реакции, связанные с введением препарата, и усиление болевых ощущений развивались у детей более часто. Наиболее часто у детей наблюдались реакции легкого течения, связанные с инфузией, в виде озноба, лихорадки, приливов, головной боли, тошноты и одышки.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не следует вводить Реплагал одновременно с хлорохином, амиодароном или гентамицином, т.к. эти ЛС ингибируют внутриклеточную активность альфа-галактозидазы.

Принимая во внимание ферментную природу альфа-галактозидазы, ее взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются в организме через систему цитохрома Р450, маловероятно. В ходе клинических исследований большинство пациентов получали препараты для лечения нейропатической боли (карбамазепин, фенитоин и габапентин), при этом не было отмечено признаков лекарственного взаимодействия с Реплагалом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Не сообщалось о случаях передозировки Реплагала.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Запрещается использовать концентрат во флаконах, если он изменил цвет или в нем обнаружены посторонние включения. Запрещается вводить Реплагал совместно с другими ЛС через одну и ту же систему для в/в введения.

Неиспользованный препарат или его остатки следует уничтожить в соответствии с принятыми требованиями.

Идиосинкразические реакции, связанные с введением препарата

Наиболее частые симптомы этих реакций — озноб, головная боль, тошнота, лихорадка, приливы крови к коже лица и утомляемость. Инфузионные реакции тяжелого течения отмечаются редко и проявляются в виде лихорадки, озноба, тахикардии, тошноты/рвоты, крапивницы, ангионевротического отека. Обычно такие реакции развиваются в первые 2–4 мес после начала терапии Реплагалом. Со временем их частота и выраженность уменьшаются. При развитии слабых или умеренных острых инфузионных

реакций необходимо немедленно приостановить введение препарата, оказать больному медицинскую помощь, и затем, по возможности, возобновить введение препарата. Легкие и кратковременные реакции не требуют лекарственной терапии и отмены лечения Реплагалом. Кроме того, для предотвращения развития этих реакций за 1–24 ч до введения Реплагала возможно назначение внутрь или в/в антигистаминных или ГКС препаратов в клинически оправданных случаях.

Аллергические реакции

При в/в введении Реплагала возможно развитие аллергических реакций, в т.ч. тяжелых. В подобных случаях необходимо немедленно прекратить введение Реплагала и начать симптоматическую терапию.

Выработка антител класса IgG

На фоне терапии Реплагалом у больных могут вырабатываться антитела класса IgG к белку агалсидазе альфа. Примерно у 24% пациентов-мужчин спустя 3–12 мес после начала лечения Реплагалом был обнаружен низкий титр антител класса IgG. Через 12–54 мес терапии Реплагалом у 17% больных по-прежнему обнаруживались антитела, в то время как у 7% пациентов отмечались признаки развития иммунологической толерантности, что подтверждалось исчезновением антител класса IgG с течением времени. У остальных 76% пациентов антитела не были обнаружены.

Пациенты с нарушением функции почек

Распространенное поражение почек может ограничить их ответ на ферментозаместительную терапию, возможно, в связи с необратимыми изменениями. В таких случаях, ухудшение почечной функции является ожидаемым естественным прогрессированием болезни.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл.* По 3,5 мл препарата во флаконе из бесцветного стекла типа 1 (*Ph Eur, USP*) вместимостью 5 мл, укупоренном бутилкаучуковой пробкой, покрытой фтористой смолой и уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой. По 1, 4 или 10 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ривароксабан (Rivaroxabanum)*

Синонимы

Ксарелто®: табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 413

Розувастатин (Rosuvastatinum)*

Синонимы

Крестор®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 401

РОЗУЛИП: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 622

Роксера®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 631

РОЗУЛИП (ROSULIP)

Розувастатин*. *622*

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

активное вещество:

розувастатин . . . . . 5 мг
10 мг
20 мг
40 мг

(эквивалентно 5,34 мг, 10,68 мг, 21,36 мг и 42,72 мг розувастатин цинка соответственно)

вспомогательные вещества: лудипресс 65,16/130,32/260,64/521,28 мг (лактозы моногидрат (93%), повидон (3,5%), кросповидон (3,5%), кросповидон 3,75/7,5/15/30 мг,

табл. п.п.о. 10 мг, бл. 7, пач. картон. 4

РОЗУЛИП

магния стеарат 0,75/1,5/3/6 мг; оболочка: *Opadry II* белый 85F 18422 1,9/3,8/7,5/15 мг (поливиниловый спирт (40%), титана диоксид (25%), макрогол 3350 (20,2%), тальк (14,8%)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 5 мг:* круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «Е» на одной стороне и «591» на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Таблетки 10 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «Е» на одной стороне и «592» на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «Е» и «593» на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

Таблетки 40 мг: овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «Е» и «594» на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*

Розувастатин — это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы — фермента, катализирующего преобразование 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А в мевалонат, который является предшественником холестерина (Хс). Розувастатин увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, за счет чего усиливается поглощение и катаболизм ЛПНП, а также подавляется синтез ЛПОНП в печени. В результате снижается общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Фармакодинамические эффекты

Снижает повышенную концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов, а также повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП). Кроме того, розувастатин снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), холестерина неЛПВП (Хс-неЛПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (Хс-ЛПОНП), триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ТГ-ЛПОНП) и увеличивает содержание аполипопротеина А-I (АпоА-I). Также розувастатин снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий холестерин/Хс-ЛПВП, Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект препарата проявляется в течение одной недели после начала лечения. За 2 нед терапии эффективность достигает уровня, который составляет 90% от максимально возможного. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме.

Безопасность и эффективность розувастатина в детской популяции не доказаны. Для этой категории пациентов опыт применения препарата ограничивается небольшим количеством пациентов (возраст 8 лет и старше) с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*. C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность препарата составляет около 20%.

Распределение. Розувастатин интенсивно поглощается печенью, где происходит основной синтез холестерина и выведение Хс-ЛПНП. V_d розувастатина достигает 134 л.

Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм. Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%) в печени. Является непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитами.

Выведение. Приблизительно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник.

Приблизительно 5% дозы препарата выводится почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ препарата из плазмы крови составляет приблизительно 19 ч и не меняется при увеличении дозы препарата. Плазменный клиренс розувастатина достигает в среднем 50 л/ч (коэффициент вариации — 21,7%).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Системная биодоступность розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При применении препарата несколько раз в сутки фармакокинетические параметры не изменяются.

Особые группы пациентов

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина в плазме крови у пациентов азиатской расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы), по сравнению с представителями европеоидной расы; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выяв-

лено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина (пациенты с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью). У 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия, в качестве дополнения к диете и другим методам лечения, направленным на снижение уровня липидов в крови (например аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону), в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза, в качестве дополнения к диете у пациентов, в т.ч. которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и Хс-ЛПНП.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Таблетки 10 мг и 20 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз или повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- тяжелые нарушения функции почек (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией;
- предрасположенность к развитию миотоксических осложнений;
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных эффективность и безопасность не установлены, см. «Особые указания»);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью: риск развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; пациенты старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; пациенты азиатской расы; одновременное применение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Таблетки 40 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз или повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН; опыт применения препарата у

пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует;
- одновременный прием циклоспорина;
- наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность средней степени тяжести (Cl креатинина менее 60 мл/мин); гипотиреоз; личный или семейный анамнез мышечных заболеваний; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; пациенты азиатской расы;
- беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией;
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных эффективность и безопасность не установлены, см. «Особые указания»);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью: почечная недостаточность легкой степени тяжести (Cl креатинина более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Розулип противопоказан при беременности и в период лактации (грудное вскармливание). При диагностировании беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции. Поскольку Хс и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат Розулип можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи.

Перед тем как начинать лечение препаратом Розулип, пациенту необходимо назначить стандартную диету с низким содержанием холестерина. Пациент должен соблюдать диету в течение всего курса терапии. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов.

Рекомендуемая начальная доза препарата Розулип для пациентов, начинающих принимать препарат или переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА- редуктазы, составляет 5 или 10 мг один раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 нед доза может быть увеличена.

После приема в течение 4 нед дозы, превышающей рекомендуемую начальную, последующее ее повышение до 40 мг можно проводить только у пациентов с тяжелой степенью гиперхоле-

стеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме в дозе 20 мг и которые будут находиться под наблюдением специалиста. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Для лечения пациентов старше 65 лет рекомендуемая начальная доза 5 мг. Необходимость в других изменениях дозы препарата, связанных с возрастом пациентов, отсутствует.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек (Cl креатинина менее 60 мл/мин) рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренными нарушениями функции почек. При тяжелой почечной недостаточности препарат Розулип противопоказан в любых дозах (см. «Противопоказания»).

При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатской расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам азиатской расы (см. «Противопоказания»).

При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов, предрасположенных к миопатии, составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. «Противопоказания»).

После 2–4 нед терапии и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. На фоне терапии розувастатином регистрировались преимущественно легкие и преходящие нежелательные явления. Аналогично другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций, связанных с терапией розувастатином, характеризуется зависимостью от дозы.

Классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты возникновения: часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненная частота (невозможно определить исходя из доступных данных).

Со стороны иммунной системы: редко — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение; очень редко — полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, тошнота, боль в животе; нечасто — незначительное, бессимптомное, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз; редко — панкреатит; неуточненная частота — диарея; очень редко — желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных структур: нечасто — кожный зуд, сыпь и крапивница; неуточненная частота — синдром Стивенса–Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения концентрации КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить. Очень редко — артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия (менее 1% пациентов, получающих дозу 10–20 мг, и около 3% пациентов, получающих дозу 40 мг). В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Очень редко — гематурия.

Со стороны органов дыхания: частота неизвестна — кашель, одышка.

Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТП, ЩФ.

Прочие: часто — астенический синдром; возможны нарушения функции щитовидной железы.

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы на фоне терапии некоторыми статинами: нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения; нарушения половой функции; депрессия; очень редкие случаи интерстициального заболевания легких, которые в основном регистрировались при долговременной терапии статинами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Циклоспорин.* При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина — в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз, плазменная концентрация циклоспорина при этом не меняется.

Антагонисты витамина К. Начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например варфарин), может приводить к увеличению ПВ и МНО. Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Гемфиброзил и гиполипидемические средства. Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина. Возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, другие фибраты и никотиновая кислота в липиднижающих дозах (более 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании в качестве монотерапии. При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г/сут) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Терапия розувастатином в дозе 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов.

Эзетимиб. Одновременное применение препарата Розулип и эзетимиба не сопровождалось изменением AUC и C_{max} обоих лекарственных препаратов. Тем не менее, между розувастатином и эзетимибом нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие с развитием побочных эффектов.

Ингибиторы протеаз. Несмотря на то что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеаз может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} розувастатина соответственно. Поэтому не рекомендуется одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеаз при лечении пациентов с ВИЧ.

Антациды. Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если суспензия антацидов применяется через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/ гормонозаместительная терапия. Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов на фоне применения Розулипа. Фармакокинетические данные по одновременному применению Розулипа и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при использовании этого сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные препараты. Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Изоферменты цитохрома Р450. Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома Р450.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Лечение:* специфического антидота нет. Рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК в сыворотке крови. Эффективность гемодиализа маловероятна.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При применении препарата Розулип в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек.

При применении препарата Розулип во всех дозах, особенно более 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза.

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает повышенную активность КФК (в 5 раз выше ВГН).

При назначении препарата Розулип (также как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) у пациентов с имеющимися факторами риска рабдомиолиза необходимо рассмотреть соотношение ожидаемой пользы и

потенциального риска и проводить клиническое наблюдение.

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении Розулипа или других ингибиторов ГМГ-КоА- редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Не отмечено признаков увеличения токсического воздействия на скелетную мускулатуру при применении препарата Розулип в составе комбинированной терапии. Сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск возникновения миопатии при одновременном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата Розулип и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска при совместном применении препарата Розулип и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут).

Через 2–4 нед после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Рекомендуется проводить определение активности трансаминаз до начала терапии и через 3 мес после начала терапии. Прием препарата Розулип следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапию основных заболеваний следует проводить до начала лечения препаратом Розулип.

Клинический опыт и данные по применению препарата у пациентов с нарушениями функции печени, превышающими показатель 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, отсутствуют.

Очень редкие случаи интерстициального заболевания легких регистрировались у больных, получавших некоторые препараты из группы статинов. Как правило, эти случаи наблюдались при долговременной терапии статинами. Интерстициальное заболевание легких проявляется одышкой, непродуктивным кашлем и ухудшением общего состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). Если заподозрено интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что у пациентов азиатской расы биодоступность розувастатина выше, чем у европейцев.

Этот препарат не должны принимать пациенты с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюко-

зо-галактозной мальабсорбцией, т.к. препарат содержит лактозу.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять Розулип у детей.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.

Пациенты должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. во время терапии может возникать головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг.* По 7 табл. в блистере из комбинированной пленки «cold» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевой фольги. 2, 4 или 8 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РОКСЕРА® (ROXERA)

Розувастатин*..... 622

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

ядро

активное вещество:

розувастатин кальция . . . . 5,21 мг (эквивалентно 5, 10, 15, 20, 30 или 40 мг розувастатина соответственно)

вспомогательные вещества: МКЦ — 95,08/89,87/134,81/179,75/269,62/359,5 мг; лактоза — 40/40/60/80/120/160 мг; кросповидон — 7,5/7,5/11,25/15/22,5/30 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,33/0,33/0,5/0,66/0,99/1,32 мг; магния стеарат — 1,88/1,88/2,82/ 3,76/5,64/7,52 мг

оболочка пленочная: бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1] — 1,1/1,1/1,65/2,2/3,3/4,4 мг; макрогол 6000 — 0,9/0,9/1,35/1,8/2,7/3,6 мг; титана диоксид — 0,5/0,5/0,75/1/1,5/2 мг; лактозы моногидрат — 2/2/3/4/6/8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 5 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне маркировка «5», нанесенная методом тиснения. *

табл. п.п.о. 15 мг, бл. 10, пач. картон. 3

Роксера®

Таблетки 10 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне маркировка «10», нанесенная методом тиснения. *

Таблетки 15 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне маркировка «15», нанесенная методом тиснения. *

Таблетки 20 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской. *

Таблетки 30 мг: капсуловидные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах. *

Таблетки 40 мг: капсуловидные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. *

* На поперечном разрезе видны два слоя, ядро — белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Роксера® — гиполипидемическое средство. Действующее вещество препарата — розувастатин — является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы — фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А в мевалоновую кислоту — предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где происходит синтез холестерина (ХС) и катаболизм ЛПНП. Увеличивает число печеночных рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает повышенные плазменные концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Он также снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-1) в плазме крови.

Розувастатин снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1.Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии, через 2 нед лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й нед терапии и поддерживается при дальнейшем регулярном приеме препарата.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с сопутствующей гипертриглицеридемией или без нее, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом или семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП примерно 4,8 ммоль/л) на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией розувастатин применялся в дозах 20–40 мг, среднее снижение составило 22%. Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция и распределение*

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%. Метаболизируется преиму-

щественно печенью, которая является основным органом, синтезирующим холестерин и метаболизирующим ХС-ЛПНП. V_d розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является неспецифическим субстратом цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию плазменной ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитами.

Выведение

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет примерно 19 ч (не изменяется при увеличении дозы препарата). Средний геометрический плазменный клиренс — 50 л/ч. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Особые группы пациентов

Возраст и пол. Пол и возраст не оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетику розувастатина.

Этнические группы. Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина у монголоидов (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индийцев показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и негроидов.

Почечная недостаточность. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность. У пациентов с хронической алкогольной болезнью печени плазменная концентрация розувастатина умеренно повышается. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени у пациентов с печеночной недостаточностью (класс А по шкале Чайлд-Пью) C_{max} и AUC розувастатина повышаются на 60 и 5%, соответственно; у пациентов с печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью) данные показатели повышаются на 100 и 21% соответственно. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью (класс С по шкале

Чайлд-Пью — более 9 баллов) отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa) или смешанная дислипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете при неэффективности диеты и других немедикаментозных методов лечения (например физические нагрузки, снижение массы тела);
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия как дополнение к диете и другой гиполипидемической терапии (например ЛПНП-аферез) или если такая терапия не эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) как дополнение к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения плазменной концентрации ХС и ХС-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, артериальная реваскуляризация) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная плазменная концентрация С-реактивного белка (≥2 г/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как: артериальная гипертензия, низкая плазменная концентрация ХС-ЛПВП, курение, раннее начало ИБС в семейном анамнезе).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Суточная доза до 30 мг*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- беременность, период грудного вскармливания;
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет.

Суточная доза 30 мг и более

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- почечная недостаточность средней и тяжелой степени (Cl креатинина менее 60 мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение циклоспорина;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- беременность, период грудного вскармливания;
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в т.ч. в семейном);

- миотоксичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- одновременное применение фибратов;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- пациенты монголоидной расы;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью

Суточная доза до 30 мг

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в т.ч. в семейном) и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса — японцы и китайцы); одновременное применение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги, одновременное применение с эзетимибом.

Суточная доза 30 мг и более

Почечная недостаточность легкой степени тяжести (Cl креатинина более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги, одновременное применение с эзетимибом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Роксера® противопоказан при беременности и в период лактации.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу от применения препарата при беременности.

В случае наступления беременности в процессе терапии применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют (известно, что другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы способны выделяться с грудным молоком), поэтому в период кормления грудью применение препарата необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, таблетку не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой, возможен прием в любое время суток независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Роксера® пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально, в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание рекомендации по целевым концентрациям липидов в плазме крови.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Роксера® 1 раз в сутки.

При одновременном применении препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сут пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина в плазме крови и принимать во внимание возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений; необходимо также учитывать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости доза может быть увеличена через 4 нед.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при применении дозы 40 мг/сут, по сравнению с более низкими дозами препарата, повышение дозы до 40 мг/сут после дополнительного применения дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4 нед терапии может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при применении дозы 20 мг/сут и которые будут находиться под наблюдением врача. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг/сут.

Не рекомендуется применение дозы 40 мг/сут у пациентов, ранее не обращавшихся к врачу. После 2–4 нед терапии и/или при повышении дозы препарата Роксера® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) применение препарата Роксера® противопоказано. Применение препарата в дозе более 30 мг/сут пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (Cl креатинина менее 60 мл/мин) противопоказано. Пациентам с почечной недостаточностью средней степени рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг/сут.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Препарат Роксера® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе. Опыт применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов (класс С) по шкале Чайлд-Пью, отсутствует.

Применение у пожилых пациентов. Пациентам в возрасте старше 65 лет рекомендуется начинать применение препарата с дозы 5 мг/сут.

Особые популяции

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при применении препарата Роксера® у данной группы пациентов. При применении доз 10 и 20 мг/сут рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг/сут. Пациентам монголоидной расы применение препарата в дозе 40 мг противопоказано.

Пациенты, предрасположенные к миотоксическим осложнениям. Применение препарата в дозе 40 мг у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений, противопоказано. При необходимости применения доз 10 и 20 мг/сут рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг. При применении с гемфиброзилом доза препарата Роксера® не должна превышать 10 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных

эффектов: очень часто — >1/10; часто — >1/100, но <1/10; нечасто — >1/1000, но <1/100; редко — >1/10000, но <1/1000; очень редко — <1/10000, включая отдельные сообщения.

Частота возникновения побочных эффектов зависит от принимаемой дозы.

Со стороны иммунной системы: редко — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение; очень редко — полиневропатия, потеря памяти.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, тошнота, боль в животе; редко — панкреатит, повышение активности печеночных трансаминаз; очень редко — желтуха, гепатит, диарея.

Со стороны кожных покровов: нечасто — кожный зуд, сыпь, крапивница; очень редко — синдром Стивенса–Джонсона.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз; очень редко — артралгия.

Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно является незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — протеинурия (менее 1% пациентов, получающих дозу 10–20 мг/сут и около 3% пациентов, получающих дозу 40 мг/сут). В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирующего сопутствующего заболевания почек; очень редко — гематурия.

Общие нарушения: часто — астения.

Лабораторные показатели: повышение активности КФК, концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТП, ЩФ, изменение плазменной концентрации гормонов щитовидной железы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Циклоспорин.* При одновременном применении розувастатина и циклоспорина, AUC розувастатина в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечается у здоровых добровольцев. Плазменная концентрация розувастатина повышается в 11 раз. Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Непрямые антикоагулянты. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, принимающих одновременно непрямые антикоагулянты (например варфарин), может приводить к увеличению МНО. Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

Эзетимиб. Одновременное применение розувастатина и эзетимиба не сопровождается изменением AUC или C_{max} обоих препаратов. Однако нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития нежелательных реакций со стороны мышц.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства. Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в 2 раза. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липиднижающие дозы никотиновой кислоты (дозы бóльшие или эквивалентные 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (воз-

можно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении в монотерапии). Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 30 мг противопоказано. У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг/сут.

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ может значительно повышать плазменную концентрацию розувастатина. Одновременное применение 20 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) сопровождается повышением равновесных AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина в 2 и 5 раз соответственно.

Антациды. Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина.

Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC_{0-t} розувастатина на 20% и его C_{max} на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

Гормональные контрацептивы/заместительная гормональная терапия. Одновременное применение розувастатина и гормональных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться при подборе дозы гормональных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, следовательно нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные препараты. Клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином не ожидается.

Изоферменты цитохрома Р450. Розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этой системы изоферментов.

Клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитор изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не отмечено. Одновременное применение розувастатина и итраконазола (ингибитор изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28%, что клинически незначимо. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с цитохромом Р450.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Клиническая картина передозировки не описана.

При единовременном приеме нескольких суточных доз препарата фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение передозировки симптоматическое, необходим контроль функции печени и активности КФК; специфического антидота не существует, гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Нарушение функции почек*

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг/сут), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об

остром или прогрессирующем сопутствующем заболевании почек. Частота серьезных нарушений функции почек, отмеченная при постмаркетинговом изучении розувастатина, выше при приеме дозы 40 мг/сут. У пациентов, принимающих препарат Роксера® в дозе 30 или 40 мг/сут, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения (не реже чем 1 раз в 3 мес).

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг/сут, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба. Такая комбинация должна применяться с осторожностью, т.к. нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия.

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота рабдомиолиза при постмаркетинговом применении препарата Роксера® выше при применении дозы 40 мг/сут.

Определение активности КФК

Активность КФК нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности; это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше ВГН), через 5–7 дней следует провести повторный анализ. Нельзя начинать терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую активность КФК (более чем 5-кратное превышение ВГН).

Перед началом терапии

В зависимости от суточной дозы препарат Роксера® должен назначаться с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза или применение препарата противопоказано (см. «Противопоказания».*С осторожностью*). К таким факторам относятся:

-нарушение функции почек;

-гипотиреоз;

-заболевания мышц в анамнезе (в т.ч. в семейном);

- миотоксические явления при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;

-чрезмерное употребление алкоголя;

-возраст старше 65 лет;

-состояния, при которых может повышаться концентрация розувастатина в плазме крови;

-одновременное применение фибратов.

У таких пациентов необходимо оценить риск и возможную пользу терапии. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если исходная активность КФК выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, терапию препаратом Роксера® начинать нельзя.

В период терапии препаратом

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленно сообщить врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК не более чем в 5 раз превышает ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Роксера® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах, при тщательном медицин-

ском наблюдении. Контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (например гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), противогрибковыми средствами — производными азола, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Роксера® (в дозах менее 30 мг/сут) и гемфиброзила не рекомендуется. Преимущества дальнейшего изменения плазменной концентрации липидов при комбинированном применении препарата Роксера® с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах должны быть тщательно взвешены с учетом возможного риска. Розувастатин в дозе 30 мг/сут и более противопоказан для комбинированной терапии с фибратами.

В связи с увеличением риска рабдомиолиза препарат Роксера® не следует применять у пациентов с острыми состояниями, которые могут привести к миопатии или состояниями, предрасполагающими к развитию почечной недостаточности (например сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

Печень

В зависимости от суточной дозы, препарат Роксера® должен с осторожностью применяться у пациентов с чрезмерным употреблением алкоголя и/или имеющих в анамнезе заболевания печени или его применение противопоказано (см. «Противопоказания». *С осторожностью*).

Рекомендуется проводить определение функциональных проб печени до начала терапии и через 3 мес после ее начала. Применение препарата Роксера® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома до начала лечения препаратом Роксера® должна проводиться терапия основных заболеваний.

Этнические особенности

В ходе фармакокинетических исследований у монголоидов по сравнению с европеоидами отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина.

Препарат Роксера® содержит лактозу, в связи с чем его не следует применять пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Исследования по изучению влияния препарата Роксера® на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводились. Тем не менее, учитывая возможность развития головокружения и других побочных эффектов, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг.*

Таблетки 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг: по 10 или 14 табл. в блистере из комбинированного материала ОПА/Al/ПВХ - алюминиевой фольги. 1, 2, 3, 6, 9 блистеров (блистер по 10 табл.) или 1, 2, 4, 6 блистеров (блистер по 14 табл.) упакованы в картонную пачку.

Таблетки 30 мг и 40 мг: по 10 или 7 табл. в блистере из комбинированного материала ОПА/А1/ПВХ- алюминиевой фольги. 1, 2, 3, 6, 9 блистеров (блистер по 10 табл.) или 2, 4, 8, 12 блистеров (блистер по 7 табл.) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

СЕРМИОН® (SERMION®)

Ницерголин* **492**

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

табл. п.о. 10 мг, бл. 25, пач. картон. 2
Сермион®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

активное вещество:
ницерголин . . . . 5 мг

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат — 100 мг; МКЦ — 22,4 мг; магния стеарат — 1,3 мг; натрия карбоксиметилцеллюлоза — 1,3 мг

сахарная оболочка: сахароза — 33,35 мг; тальк — 10,9 мг; акации смола — 2,7 мг; сандарака смола — 1 мг; магния карбонат — 0,7 мг; титана диоксид (Е171) — 0,7 мг; канифоль — 0,6 мг; карнаубский воск — 0,06 мг; сансет желтый (Е110) — 0,05 мг

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

активное вещество:
ницерголин . . . . 10 мг

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат — 94,3 мг; МКЦ — 22,4 мг; магния стеарат — 2 мг; натрия карбоксиметилцеллюлоза — 1,3 мг

сахарная оболочка: сахароза — 33,4 мг; тальк — 10,9 мг; акации смола — 2,7 мг; сандарака смола — 1 мг; магния карбонат — 0,7 мг; титана диоксид (Е171) — 0,7 мг; канифоль — 0,6 мг; карнаубский воск — 0,06 мг

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

активное вещество:
ницерголин . . . . 30 мг

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат — 72,69 мг; МКЦ — 22,4 мг; магния стеарат — 3,61 мг; натрия карбоксиметилцеллюлоза — 1,3 мг

пленочная оболочка: гипромеллоза — 2,8985 мг, титана диоксид (Е171) — 0,7246 мг, полиэтиленгликоль 6000 — 0,2899 мг, железа оксид желтый (Е172) — 0,0725 мг, силикон — 0,0145 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 5 мг:* круглые, выпуклые, покрытые оболочкой оранжевого цвета.

Таблетки 10 мг: круглые, выпуклые, покрытые оболочкой белого цвета.

Таблетки 30 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ницерголин — производное эрголина, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге, снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях. Ницерголин проявляет альфа$_1$-адреноблокирующее действие, приводящее к улучшению кровотока, и оказывает прямое воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. На фоне применения препарата увеличивается активность норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической церебральных систем, что способствует оптимизации когнитивных процессов. В результате длительной терапии ницерголином наблюдали стойкое улучшение когнитивных функций и уменьшение выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь ницерголин быстро и практически полностью абсорбируется. Основные продукты метаболизма ницерголина: 1,6-диметил-8β-гидроксиметил-10α-метоксиэрголин (MMDL, продукт гидролиза) и 6-метил-8β-гидроксиметил-10α-метоксиэрголин (MDL, продукт деметилирования под действием изофермента CYP2D6).

Соотношение значений AUC для MMDL и MDL при приеме ницерголина внутрь указывает на выраженный метаболизм при первом прохождении через печень. После приема 30 мг ницерголина внутрь C_{max} MMDL (21± 14) нг/мл и MDL (41±14) нг/мл достигались примерно через 1 и 4 ч соответственно, затем концентрация MDL снижалась с $T_{1/2}$ 13–20 ч. Исследования подтверждают отсутствие накопления других метаболитов (включая MMDL) в крови. Прием пищи или лекарственная форма не оказывают существенное влияние на степень и скорость всасывания ницерголина. Ницерголин активно (>90%) связывается с белками плазмы, причем степень его сродства к α_1-кислому гликопротеину больше, чем к сывороточному альбумину. Показано, что ницерголин и его метаболиты могут распределяться в клетках крови. Фармакокинетика ницерголина при применении доз до 60 мг носит линейный характер и не меняется в зависимости от возраста пациента.

Ницерголин выводится в виде метаболитов, в основном почками (примерно 80% от общей дозы), и в небольшом количестве (10–20%) — через кишечник. У больных тяжелой почечной недостаточностью наблюдалось значительное снижение степени выведения продуктов метаболизма с мочой по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

ПОКАЗАНИЯ

- острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза или эмболии сосудов головного мозга, в т.ч. транзиторная церебральная атака, сосудистая деменция и головная боль, вызванная вазоспазмом);
- острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, болезнь Рейно, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- острое кровотечение;
- выраженная брадикардия;
- нарушение ортостатической регуляции;

- повышенная чувствительность к ницерголину или другим компонентам препарата;
- дефицит сахаразы/изомальтазы;
- непереносимость фруктозы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: гиперурикемия или подагра в анамнезе и/или в сочетании с ЛС, которые нарушают метаболизм или выведение мочевой кислоты.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В связи с отсутствием специальных исследований в период беременности Сермион® противопоказан. На время приема препарата необходимо отказаться от грудного вскармливания, т.к. ницерголин и продукты его метаболизма проникают в молоко матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

При хронических нарушениях мозгового кровообращения, сосудистых когнитивных нарушениях, постинсультных состояниях ницерголин назначают в дозе 10 мг 3 раза в день. Терапевтическая эффективность препарата развивается постепенно, и курс лечения должен быть не менее 3 мес.

При сосудистой деменции показано применение 30 мг 2 раза в сутки (при этом, каждые 6 мес рекомендуется консультироваться с врачом о целесообразности продолжения терапии).

При острых нарушениях мозгового кровообращения, ишемическом инсульте вследствие атеросклероза, тромбоза и эмболии церебральных сосудов, преходящих нарушениях мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки, гипертонические церебральные кризы) предпочтительно начинать курс лечения с парентерального введения препарата, затем продолжить прием препарата внутрь.

При нарушениях периферического кровообращения ницерголин назначают внутрь по 10 мг 3 раза в сутки в течение длительного периода времени (до нескольких месяцев).

Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин ≥2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Выраженное снижение АД, в основном после парентерального введения, головокружение, диспептические явления, ощущение дискомфорта в животе, кожные высыпания, ощущение жара, сонливость или бессонница. Возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови, причем этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Сермион® может усиливать действие гипотензивных средств.

Сермион® метаболизируется под действием изофермента CYP2D6, поэтому нельзя исключить возможность его взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются при участии этого же фермента.

При применении ницерголина с ацетилсалициловой кислотой возможно увеличение времени кровотечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* преходящее выраженное снижение АД.

Лечение: специального лечения обычно не требуется, больному достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение. В исключительных случаях при резком нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем АД.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В терапевтических дозах Сермион®, как правило, не влияет на АД, однако у больных артериальной гипертензией он может вызвать его постепенное снижение. Препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, при этом врач

должен периодически (по крайней мере каждые 6 мес) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Несмотря на то что Сермион® улучшает реакцию и концентрацию внимания, его воздействие на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой специально не изучалось. В любом случае, следует соблюдать осторожность, учитывая характер основного заболевания.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг.* 15 табл. в блистере (ПВХ/ПВДХ-алюминиевая фольга/ПВДХ). По 2 блистера помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг. 25 табл. в блистере (ПВХ/ПВДХ-алюминиевая фольга/ПВДХ). По 2 блистера помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые оболочкой, 30 мг. По 15 табл. в блистере (ПВХ/ПВДХ-алюминиевая фольга/ПВДХ). По 2 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

СЕТЕГИС® (SETEGIS®)

Теразозин*. **649**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:

теразозина гидрохлорида дигидрат . . . . . 1,187 мг
2,374 мг
5,935 мг
11,87 мг

(эквивалентно 1 мг, 2 мг, 5 мг и 10 мг теразозина соответственно)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 55/110/110/110 мг; крахмал желатинизированный кукурузный — 20/40/40/40 мг; повидон К30 — 2,5/5/5/5 мг; магния стеарат — 1/2/2/2 мг; тальк — 1/2/2/2 мг

табл. 2 мг содержат также: краситель хинолиновый желтый — 0,05 мг

табл. 5 мг и 10 мг содержат также: краситель Сансет желтый — 0,01 и 0,1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 1 мг:* круглые, плоские, белого цвета с фаской, с гравировкой «E 451» на одной стороне, без запаха.

Таблетки 2 мг: круглые, плоские, желтого цвета (возможна неоднородность окраски) с фаской, с гравировкой «E 452» на одной стороне, без запаха.

Таблетки 5 мг: круглые, плоские, светло-розового цвета (возможна неоднородность окраски) с фаской, с гравировкой «E 453» на одной стороне, без запаха.

Таблетки 10 мг: круглые, плоские, светло-оранжевого цвета (возможна неоднородность окраски) с фаской, с гравировкой «E 454» на одной стороне, без запаха.

табл. 5 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Сетегис®

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антагонисты α_1-адренорецепторов улучшают уродинамику у пациентов с ДГПЖ. Симптомы ДГПЖ связаны с повышением тонуса гладкой мускулатуры выходного отдела мочевого пузыря (треугольника и шейки мочевого пузыря, проксимальной части уретры) и простаты, который контролируют α_1-адренорецепторы. *In vitro* теразозин тормозил сокращения гладких мышц простаты человека, вызванные фенилэфрином. В клинических исследованиях теразозин улучшал уродинамику и устранял симптомы у пациентов с ДГПЖ.

Теразозин расширяет артерии благодаря конкурентному антагонизму по отношению к постсинаптическим α_1-адренорецепторам. Теразозин вызывает постепенное снижение АД с последующим длительным антигипертензивным действием.

Теразозин в терапевтических дозах уменьшает общий холестерин крови на 2–5% и сумму концентраций холестерина ЛПНП и холестерина ЛПОНП крови на 3–7% по сравнению с показателями до лечения. Кроме того, повышение уровня общего холестерина, отмечавшееся на фоне приема других антигипертензивных препаратов, не наблюдали, если в комбинации с ними использовали теразозин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Теразозин быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ вне зависимости от приема пищи. Обладает очень малым эффектом первого прохождения через печень. Его биодоступность близка к 90%. Теразозин в значительной степени (90–94%) связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется в печени, из четырех известных метаболитов только один фармакологически активен. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 12 ч без значительных изменений даже при нарушении функции почек. Теразозин начинает действовать примерно через 15 мин после приема однократной дозы, C_{max} в плазме крови достигается в течение 1 ч, а максимальный эффект наступает через 2–3 ч после приема внутрь. Продолжительность действия — 24 ч. Примерно 40% принятой дозы выводится почками и 60% — через кишечник. Функция почек не влияет на выведение препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ);
- артериальная гипертензия (в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными препаратами).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любым другим структурным аналогам антагонистов α-адренорецепторов, или к вспомогательным веществам;
- артериальная гипотензия;
- период лактации;
- детский возраст (ввиду отсутствия достаточных клинических данных).

С осторожностью: стенокардия, ИБС или сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, почечная/печеночная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет типа I.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Ввиду отсутствия клинических данных применения теразозина при беременности и в период лактации применять препарат при беременности возможно только если потенциальная польза для матери превышает риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Таблетку следует глотать полностью, не разжевывая.

Суточную дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от АД у пациента.

Начальная доза для взрослых:
При обоих показаниях 1 мг принимать перед сном. Начальная доза не должна быть выше 1 мг в связи с повышенным риском возникновения эпизодов гипотензии после приема первой дозы. Суточную дозу можно постепенно повышать, ориентировочно удваивая дозу с недельными интервалами до достижения целевого уровня АД.
Поддерживающая доза для взрослых:
Артериальная гипертензия: обычно от 2 до 10 мг 1 раз в сутки. Дозы более 20 мг редко улучшают эффективность препарата, дозы более 40 мг не изучались.
ДГПЖ: поддерживающая доза обычно составляет 5–10 мг 1 раз в сутки. В настоящее время данных, показывающих дополнительный симптоматический эффект при дозе препарата свыше 10 мг/сут, нет. У пожилых и пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ССС:* сердцебиение, тахикардия, ортостатическая гипотензия, вазодилатация. Неявно связано с использованием теразозина: аритмия.
Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.
Со стороны нервной системы: обморок, головокружение, сонливость, головная боль, парестезии.
Со стороны органа зрения: нарушение зрения, амблиопия, в случае операции по поводу катаракты у пациентов, получавших α_1-блокаторы, отмечался синдром интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза (IFIS) (см. раздел «Особые указания»). Неявно связано с использованием теразозина: атипичное зрение, конъюнктивиты.
Со стороны органа слуха и равновесия: головокружение. Неявно связано с использованием теразозина: звон в ушах.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: заложенность носа, ринит, одышка, синуситы. Неявно связано с использованием теразозина: бронхиты, носовое кровотечение, симптомы простуды, фарингит, усиление кашля.
Со стороны ЖКТ: тошнота. Неявно связано с использованием теразозина: боль в животе, запоры, диарея, сухость во рту, диспепсия, метеоризм, рвота.
Со стороны почек и мочевыводящих путей: не явно связано с использованием теразозина: увеличение частоты позывов на мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей и непроизвольное мочеиспускание у женщин в постменопаузе.
Со стороны кожи и подкожных тканей: неявно связано с использованием теразозина: зуд, сыпь, повышенное потоотделение.
Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани: боль в спине, боль в конечностях. Неявно связано с использованием теразозина: боль в шее, боль в плече, артралгия, артриты, заболевания суставов, миалгия.
Со стороны эндокринной системы: увеличение массы тела. Неявно связано с использованием теразозина: подагра.
Осложнения общего характера: астения, отеки, в т.ч. периферические. Неявно связано с использованием теразозина: боль в груди, отек лица, лихорадка.
Со стороны иммунной системы: анафилактоидная реакция.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: импотенция, приапизм.
Нарушения психики: уменьшение либидо, депрессия, повышенная возбудимость. Неявно связано с использованием теразозина: тревога, бессоница.
Лабораторные показатели. В исследованиях было отмечено небольшое, но статистически достоверное уменьшение гематокрита, гемоглобина, лейкоцитов, общего белка и альбумина. Эти лабораторные данные указывают на способность к гемодилюции. Лечение теразозином продолжительно-

стью до 24 мес не оказало достоверного эффекта на уровень простат-специфического антигена (PSA).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. По данным клинических исследований у пациентов с ДГПЖ, получающих таразозин в сочетании с ингибитором АПФ или диуретиками, доля головокружений или сопутствующих побочных эффектов была выше, чем в общей популяции пациентов, получавших теразозин.

Особую предосторожность следует соблюдать, когда теразозин применяется с другими гипотензивными препаратами, чтобы предупредить возникновение значительной гипотензии. При добавлении теразозина к терапии диуретиками или гипотензивными средствами может потребоваться уменьшение или повторное титрование дозы. Адсорбенты и антациды снижают всасывание. Адреностимуляторы ослабляют эффект. НПВС (особенно индометацин) — возможно снижение гипотензивного эффекта вследствие подавления синтеза ПГ и/или задержки жидкости и Na^+. Имеются сообщения о возникновении гипотензии при одновременном приеме теразозина с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). Сопутствующее лечение теразозином и силденафилом или варденафилом следует начинать, если состояние пациента стабильно на фоне приема теразозина. Кроме того, варденафил не следует принимать в течение 6 ч с момента приема теразозина, а силденафил — в течение 4 ч с момента приема теразозина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Лечение:* в случае тяжелой гипотензии, возникновения недостаточности периферического кровообращения в первую очередь важно уложить пациента в положение лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями. При необходимости, при возникновении шока необходимо назначить плазмозамещающие средства, затем — вазопрессоры. Следует поддерживать водный и электролитный баланс. Диализ может быть неэффективен, поскольку теразозин в значительной степени связывается с белками плазмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Как и другие антагонисты альфа-адренорецепторов, теразозин не рекомендуется назначать пациентам с обмороками при мочеиспускании в анамнезе.

После первой дозы и первых дней терапии возможно развитие эффекта первой дозы: выраженное падение АД, в частности, ортостатическая гипотензия (с головокружением, ощущением потери сознания, обмороком). Гиповолемия и ограничение потребления соли повышают риск эффекта первой дозы. Тот же феномен может наблюдаться при возобновлении лечения после нескольких дней перерыва, следовательно, в таких случаях следует вновь применять начальную дозу. Частота обмороков составляет примерно 1% случаев. Кроме эффекта первой дозы, слишком быстрое повышение дозы и одновременное применение диуретиков и других гипотензивных препаратов также может вызвать обморок. Обморок, как правило, обусловлен выраженной ортостатической гипотензией, однако также может быть связан с тахикардией (120–160 уд/мин). Ортостатическая гипотензия наиболее выражена вскоре после приема препарата, а риск развития обморока наиболее высок между 30-й и 90-й мин после приема препарата. Перемена положения из горизонтального положения или положения сидя, длительное пребывание в положении стоя, интенсивная физическая нагрузка, высокая температура окружающей среды и одновременный прием алкоголя могут спровоцировать головокружение, чувство неуверенности или даже потерю сознания. При обмороке пациента следует уложить с приподнятыми нижними конечностями, а при необходимости применить другие варианты симптоматической терапии. При применении теразозина совместно с диуретиками

и/или другими антигипертензивными средствами его дозу рекомендуется уменьшить. Во избежание выраженной гипотензии рекомендуется начинать курс лечения сопутствующим препаратом также с низких доз и проводить тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Те же меры предосторожности необходимы при добавлении теразозина к текущей терапии диуретиками или антигипертензивной терапии. Начальная доза теразозина в этих случаях также составляет 1 мг.

У пожилых пациентов может быть повышена чувствительность к гипотензивному эффекту теразозина. Применение теразозина требует особой осторожности у пациентов с предрасположенностью к ортостатической гипотензии, ИБС, другими тяжелыми заболеваниями сердца, нарушением мозгового кровообращения, III или IV степенью гипертензивной ретинопатии, инсулинзависимым диабетом, а также нарушением функции печени и почек. До начала лечения теразозином ДГПЖ следует исключить карциному предстательной железы. АД пациента следует регулярно измерять в начале лечения ДГПЖ теразозином, в случае дополнительной терапии, при повышении дозы; также следует учитывать одновременно принимаемые гипотензивные препараты. Эффективность применения теразозина при ДГПЖ следует оценивать только после 4–6 нед приема поддерживающей дозы.

В случае операции по удалению катаракты у пациентов, получавших до этого α_1-блокаторы, отмечается синдром интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза (IFIS). Этот феномен является вариантом синдрома узкого зрачка, при котором радужная оболочка расслабляется в такой степени, что становится неустойчивой при орошении.

Несмотря на дооперационное расширение зрачка, как правило, с помощью мидриатических средств, миоз усиливается, и радужка провисает в сторону факоэмульсификационных разрезов. В таких случаях, оперирующему хирургу следует быть готовым к изменению техники операции, может потребоваться использование крючка для радужной оболочки, ретрактора радужной оболочки и вязкоупругих веществ. Предоперационное прерывание терапии α_1-блокаторами не имеет преимущества по сравнению с продолжением терапии.

Таблетки содержат лактозы моногидрат (55 или 110 мг), поэтому пациентам с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или с синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Могут возникать головокружение, ощущение потери сознания и обморок, особенно в первые дни приема препарата, при увеличении дозы или при возобновлении терапии препаратом Сегетис®. Пациентов следует предупредить о возможных побочных эффектах и ситуациях, когда они могут появляться, а также им следует посоветовать воздержаться от вождения или занятий потенциально опасными видами деятельности в течение примерно 12 ч после приема начальной дозы или при повышении дозы. Позднее в процессе лечения степень ограничений следует устанавливать для каждого пациента индивидуально.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 1 мг, 2 мг, 5 мг и 10 мг.* По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. 3 блистера упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Силденафил* (Sildenafilum)

Синонимы

Ревацио®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 605

Симвастатин* (Simvastatinum)

Синонимы

Вазилип®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 189

Теразозин* (Terazosinum)

Синонимы

Сетегис®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 644

Тетраметилтетраазабициклооктандион (Tetramethyltetraazabicyclooctandionum)

Синонимы

Адаптол: табл. *(Олайнфарм)*. . . . . .

Тикагрелор* (Ticagrelorum)

Синонимы

Брилинта®: табл. п.п.о. *(АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)* 170

Торасемид* (Torasemidum)

Синонимы

Бритомар: табл. пролонг. *(Takeda)* 183

Диувер: табл. *(Teva)* 261

ТРАКЛИР® (TRACLEER)

Бозентан* *170*

Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . . 1 табл.

активное вещество:

бозентан (в форме моногидрата) . . . . . 62,5 мг
125 мг

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный; крахмал прежелатинизированный; натрия карбоксиметилкрахмал; повидон К90; глицерил трибегенат; магния стеарат; гипромеллоза; триацетин; тальк; титана диоксид CI 77891 (E171); железа оксид желтый CI 77491 (E172); железа оксид красный CI 77492 (E172); этилцеллюлозная водная дисперсия (твердая часть)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые оболочкой, по 62,5 мг:* круглые, двояковыпуклые, цилиндрической формы, оранжево-белого цвета, с гравировкой «62,5» на одной стороне.

Таблетки, покрытые оболочкой, по 125 мг: овальные, двояковыпуклые, цилиндрической формы, оранжево-белого цвета, с гравировкой «125» на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ET_A и ET_B.

Нейрогормон эндотелин-1 (ЕТ-1) является одним из самых мощных в настоящее время вазоконстрикторов.

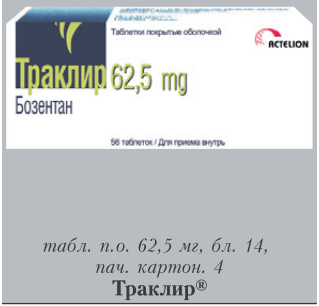


табл. п.о. 62,5 мг, бл. 14, пач. картон. 4
Траклир®

табл. п.о. 125 мг, бл. 14, пач. картон. 4
Траклир®

Обладает способностью индуцировать фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда и также проявляет провоспалительную активность.

Эти эффекты вызываются эндотелином при связывании с рецепторами ET_A и ET_B, расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов.

Концентрации ЕТ-1 в тканях и плазме крови повышаются при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и патологии соединительной ткани, в т.ч. при легочной артериальной гипертензии, склеродермии, острой и хронической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, системной гипертензии и атеросклерозе, что позволяет предположить патогенную роль ЕТ-1 при развитии этих заболеваний.

Бозентан конкурентно блокирует рецепторы ЕТ и не связывается с другими рецепторами, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению объема сердечного выброса без увеличения ЧСС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

У здоровых добровольцев фармакокинетика бозентана зависит от дозы и времени. После приема внутрь системная экспозиция пропорциональна дозе в дозах до 500 мг. При приеме внутрь в более высокой дозе увеличение C_{max} и AUC бозентана по отношению к принятой дозе непропорционально и достигается с меньшей скоростью.

Абсолютная биодоступность бозентана после приема внутрь составляет около 50%, прием пищи не влияет на биодоступность. C_{max} в плазме крови достигается через 3–5 ч после приема препарата внутрь.

Распределение и метаболизм

Связывание бозентана с белками плазмы крови составляет 98%. Не проникает в эритроциты. После однократного введения внутривенной дозы 250 мг V_d составляет 18 л, клиренс — 8,2 л/ч, $T_{1/2}$ — 5,4 ч.

Бозентан метаболизируется в печени при участии изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4 с образованием 3 метаболитов, только один из которых обладает фармакологической активностью. У больных с симптомами холестаза системное воздействие этого метаболита может возрастать.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также, возможно, изофермента CYP2C19 и Р-гликопротеина. *In vitro* бозентан подавляет активность транспортера BSEP (Bile Salt Export Pump, насос выведения солей желчных кислот), выводящего желчные кислоты на культурах гепатоцитов.

Выведение

Выводится с желчью через кишечник, менее 3% принятой внутрь дозы обнаруживается в моче.

Фармакокинетика в особых группах больных

На основании исследований всех параметров можно предположить, что на фармакокинетику бозентана у взрослых и детей старше 2 лет не оказывают существенного влияния такие факторы, как пол, масса тела, ра-

совая принадлежность или возраст пациента. Нет данных по фармакокинетике у детей до 2 лет.

Дети старше 2 лет. У детей с легочной артериальной гипертензией исследования проводились при приеме препарата в дозах, величина которых зависела от массы тела. Экспозиция бозентана снижалась со временем по характерной для бозентана кривой, поскольку вещество известно своими свойствами вызывать аутоиндукцию ферментных систем печени. Средние показатели AUC у детей были ниже, чем у взрослых пациентов с легочной артериальной гипертензией. В равновесном состоянии системная экспозиция у детей с массой тела 10–20, 20–40 и более 40 кг составляла соответственно 43, 67 и 75% от уровня системной экспозиции у взрослых. Причины такого различия не выяснены и, возможно, связаны с более активным метаболизмом препарата в печени и его выведением через кишечник с желчью. Фармакокинетические параметры показывают снижение системной экспозиции у детей по сравнению со взрослыми пациентами с легочной артериальной гипертензией, что может служить причиной снижения эффективности. Безопасность применения препарата в высоких дозах (более 125 мг 2 раза/сут) у детей не установлена.

Связь этого явления с негативным влиянием на печень не установлена. Половая принадлежность и одновременное в/в введение эпопростенола не оказывают существенного влияния на фармакокинетику бозентана.

Нарушение функции печени. У больных с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) существенных изменений показателей фармакокинетики препарата не отмечено.

Фармакокинетика бозентана у больных с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (класс B или C по шкале Чайлд-Пью) не изучена (Траклир® противопоказан к применению у таких пациентов).

Нарушение функции почек. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек (Cl креатинина 15–30 мл/мин) концентрация бозентана в плазме крови снижается примерно на 10%. Концентрация в плазме крови метаболитов бозентана возрастает примерно в 2 раза по сравнению с таковой у пациентов с сохранной функцией почек. У пациентов с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы. Бозентан не применялся у больных, которым проводится гемодиализ. Учитывая физико-химические свойства бозентана и его высокую степень связывания с белками плазмы крови, значительного выведения бозентана из системного кровотока во время гемодиализа не ожидается.

ПОКАЗАНИЯ. Легочная артериальная гипертензия II–IV функционального класса (по классификации ВОЗ) у взрослых и детей старше 3 лет, в т.ч.:

- первичная (идиопатическая и наследственная) легочная артериальная гипертензия;
- вторичная легочная артериальная гипертензия на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких;
- легочная артериальная гипертензия вследствие врожденных пороков сердца с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера.

Профилактика новых язвенных поражений кожи на фоне системной склеродермии у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушение функции печени средней и тяжелой степени тяжести (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);
- повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВНГ);

- выраженная артериальная гипотензия (сАД менее 85 мм рт.ст.);
- одновременный прием циклоспорина А;
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью), с легочной артериальной гипертензией I функционального класса (по классификации ВОЗ).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Бозентан обладает тератогенным и фетотоксическим действием при применении у животных и противопоказан при беременности.

Перед началом лечения препаратом Траклир® следует провести обследование, подтверждающее отсутствие беременности.

Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции во время терапии препаратом Траклир® и в течение не менее 3 мес после завершения терапии.

Траклир® способен снижать эффективность гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщины репродуктивного возраста не должны использовать метод гормональной контрацепции как единственный, необходимо применять дополнительный или альтернативный метод контрацепции (внутриматочные устройства, барьерные методы). Женщины должны обратиться к гинекологу для индивидуального подбора надежного метода контрацепции. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции и возможное негативное влияние беременности на течение легочной артериальной гипертензии, во время терапии препаратом Траклир® рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Не установлено, выделяется ли бозентан с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, утром и вечером, независимо от времени приема пищи.

Легочная артериальная гипертензия

На начальном этапе терапию и наблюдение должен проводить только врач, имеющий опыт лечения легочной артериальной гипертензии.

Для взрослых начальная доза составляет 62,5 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед, затем дозу увеличивают до поддерживающей — 125 мг 2 раза в сутки.

В случае клинического ухудшения (например при снижении не менее чем на 10% дистанции ходьбы во время 6-минутного теста по сравнению с исходными показателями, определенными до начала терапии) несмотря на применение препарата Траклир® в течение не менее 8 нед (из них в рекомендуемой дозе — не менее 4 нед) следует рассмотреть альтернативные методы лечения. У части больных при неэффективности препарата Траклир® через 8 нед лечения может наблюдаться положительный эффект после дополнительных 4–8 нед терапии. Если принимается решение об отмене препарата Траклир®, это надо делать постепенно, одновременно с применением альтернативной терапии.

В случае наступления клинического ухудшения через несколько месяцев после начала терапии целесообразность дальнейшего применения препарата Траклир® следует пересмотреть. У части больных при недостаточной эффективности препарата Траклир® при приеме в дозе 125 мг 2

раза в сутки возможно повышение эффективности препарата, включая и толерантность к физической нагрузке, которая может повышаться при увеличении дозы до 250 мг 2 раза в сутки. Следует тщательно взвесить соотношение риск/польза для принятия решения об увеличении дозы препарата Траклир® у больного с учетом того, что гепатотоксичность препарата Траклир® зависит от дозы.

Прекращение терапии. Имеется ограниченный опыт наблюдений за пациентами после резкого прекращения терапии препаратом Траклир®. Нет сведений о серьезном обострении течения легочной артериальной гипертензии в результате резкой отмены препарата. Тем не менее, в целях предотвращения клинического ухудшения состояния больного из-за возможного развития синдрома отмены, рекомендуется постепенно снижать дозу (уменьшая ее наполовину в течение 3–7 дней), одновременно начиная альтернативную терапию. Рекомендуется контроль клинического состояния больного 1 раз в неделю.

Профилактика новых язвенных поражений кожи на фоне системной склеродермии у взрослых

На начальном этапе терапию и наблюдение должен проводить только врач, имеющий опыт лечения системной склеродермии.

У взрослых пациентов начальная доза препарата Траклир® составляет 62,5 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед, затем дозу увеличивают до поддерживающей — 125 мг 2 раза в сутки. Клиническое состояние больного необходимо контролировать 1 раз в мес для оценки соотношения польза/риск для дальнейшей терапии препаратом Траклир®, учитывая возможность негативного влияния препарата на функцию печени.

Длительность применения — 6 мес.

Применение у пациентов особых групп

Нарушение функции печени. Для пациентов с легкими нарушениями функции печени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы препарата (см. *«С осторожностью»*).

Траклир® противопоказан больным с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью) — см. «Противопоказания».

Нарушение функции почек. Для пациентов с нарушениями функции почек и пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекция дозы препарата.

Применение у пожилых больных. Для пациентов старше 65 лет не требуется коррекция дозы препарата.

Детский возраст

Легочная артериальная гипертензия

Детям старше 3 лет препарат назначают с учетом массы тела.

Масса тела (приблизительный возраст)	Начальная доза (4 нед)	Поддерживающая доза
от 10 до 20 кг (от 3 до 8 лет)	31,25 мг (1/2 табл. по 62,5 мг) 1 раз/сут	31,25 мг (1/2 табл. по 62,5 мг) 2 раза/сут
от 20 до 40 кг (от 8 до 12 лет)	31,25 мг (1/2 табл. по 62,5 мг) 2 раза/сут	62,5 мг 2 раза/сут
более 40 кг (старше 12 лет)	62,5 мг 2 раза/сут	125 мг 2 раза/сут

Безопасность применения препарата Траклир® в более высоких дозах у детей старше 3 лет не установлена.

Профилактика новых язвенных поражений кожи на фоне системной склеродермии

Эффективность и безопасность применения препарата Траклир® у пациентов в возрасте до 18 лет не изучены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Данные о побочных реакциях основаны на опыте применения препарата Траклир® в постмаркетинговом периоде.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (>1/10); часто

(>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто — повышение активности АСТ, АЛТ, гепатит, желтуха; редко — печеночная недостаточность; очень редко — цирроз печени. В постмаркетинговом периоде зарегистрированы единичные случаи цирроза печени, а также печеночной недостаточности у пациентов, длительно получавших Траклир® на фоне различных сопутствующих заболеваний и одновременного применения других лекарственных препаратов, что требует контроля лабораторных показателей функции печени 1 раз в мес.

Со стороны дыхательной системы: редко — отек легких (у больных с сопутствующим вено-окклюзионным заболеванием легких).

Со стороны системы кроветворения: часто — анемия (в т.ч. тяжелая); нечасто — тромбоцитопения; редко — нейтропения, лейкопения.

Дерматологические реакции: часто — реакции повышенной чувствительности, включая дерматит, кожный зуд и сыпь.

Аллергические реакции: нечасто — анафилактические реакции, включая ангионевротический отек.

В ходе клинических исследований наиболее часто были зарегистрированы следующие побочные реакции: головная боль (у 15,8% больных, получавших Траклир®, по сравнению с 12,8% больных, получавших плацебо), приливы крови к лицу (15,8 против 12,8%, группы Траклира и плацебо соответственно), нарушение функции печени (6,6 против 1,7%), отеки нижних конечностей (4,7 и 1,4% соответственно) и анемия (3,4 и 1% соответственно). Все перечисленные реакции носили дозозависимый характер и отмечались чаще, чем в группе плацебо (разница ≥2%).

В целом профиль побочных реакций при клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде был сходным.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) наблюдается в первые 26 нед терапии, развивается постепенно, протекает бессимптомно и во всех случаях без последствий возвращается к исходным показателям в течение от нескольких дней до 9 нед, самостоятельно или после снижения дозы/отмены препарата Траклир®.

По результатам 8 клинических исследований клинически значимое снижение гемоглобина (на 15% и более — до 110 г/л и менее) наблюдалось у 5,6% больных, получавших бозентан, по сравнению с 2,6% в группе плацебо. Снижение гемоглобина у больных, получавших бозентан, составило в среднем 9 г/л по сравнению с исходными показателями; в группе плацебо — 1 г/л.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 и предположительно — изофермента CYP2C19. Поэтому при одновременном применении препарата Траклир® и ЛС, метаболизм которых опосредован этими изоферментами, концентрация их в плазме крови снижается. Следует учитывать возможность снижения эффективности ЛС, метаболизм которых осуществляется с участием этих же изоферментов.

Возможно потребуется коррекция дозы одновременно применяемых ЛС после начала приема препарата Траклир®, изменения его дозы или отмены.

Снижение активности изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 может привести к повышению концентрации бозентана в плазме крови.

Так, одновременное применение препарата Траклир® в дозе 62,5 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней и *кетоконазола* (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в плазме крови.

Влияние ингибиторов изофермента CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучалось, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, снижающих активность CYP2C9. Одновременный прием препарата Траклир® и *флуконазола*, который является ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, может приводить к значительному увеличению концентрации бозентана в плазме крови.

Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как *кетоконазол, итраконазол и ритонавир*), а также ингибитора CYP2C9 (например вориконазола) с препаратом Траклир® не рекомендуется, поскольку повышение концентрации препарата в плазме крови может увеличить частоту и выраженность побочных эффектов препаратов.

Гормональные контрацептивы: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза в сутки и перорального контрацептива (однократный прием комбинированного препарата, содержащего 1 мг норэтистерона и 35 мкг этинилэстрадиола) отмечалось снижение AUC для его компонентов (на 14 и 31% соответственно). У отдельных пациенток снижение экспозиции норэтистерона и этинилэстрадиола достигало 56 и 66% соответственно. Таким образом, гормональная контрацепция не может считаться достаточно эффективной, независимо от пути введения препарата (внутрь, парентерально, трансдермально или в виде имплантатов) во время приема препарата Траклир®.

Циклоспорин: одновременное применение препарата Траклир® и циклоспорина противопоказано в связи с тем, что при таком сочетании препаратов начальная C_{min} бозентана в плазме крови повышается в 30 раз, а C_{ss} бозентана в плазме крови увеличивается в 3–4 раза по сравнению с концентрацией бозентана при монотерапии.

Такролимус, сиролимус: изучение совместного применения с Траклиром® не проводилось, однако предполагается, что концентрация бозентана в плазме крови может увеличиваться (по аналогии с циклоспорином). Концентрация в плазме крови такролимуса и сиролимуса может уменьшаться при совместном применении с препаратом Траклир®. Траклир® не рекомендуется применять совместно с такролимусом или сиролимусом. В случае необходимости применения данной комбинации проводится контроль состояния пациента и концентрации такролимуса и сиролимуса в плазме крови 1 раз в мес.

Глибенкламид: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней снижается концентрация глибенкламида (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 40%. Концентрация бозентана в плазме крови также снижается на 29%. Кроме того, возрастает риск повышения активности печеночных трансаминаз, поэтому Траклир® не следует применять одновременно с глибенкламидом.

Нет данных о лекарственном взаимодействии с другими производными сульфонилмочевины.

Варфарин: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней (что превышает рекомендованную дозу для поддерживающей терапии более чем в 3 раза) снижается концентрация варфарина в плазме крови. Не требуется коррекции дозы варфарина или других пероральных антикоагу-

лянтов в начале терапии препаратом Траклир®. Однако рекомендуется контроль международного нормализованного отношения (МНО), особенно в начале применения препарата Траклир® и на этапе увеличения дозы.

Симвастатин: при одновременном применении 125 мг препарата Траклир® 2 раза в сутки в течение 5 дней снижается концентрация симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) и его активного метаболита в плазме крови. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в плазме крови. При совместном применении симвастатина и Траклира® рекомендуется контроль концентрации холестерина в плазме крови с последующей коррекцией дозы симвастатина.

Дигоксин: одновременное применение препарата Траклир® в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней сопровождается снижением концентрации дигоксина в плазме крови. Клиническая значимость такого взаимодействия незначительна.

Эпопростенол: ограниченные результаты исследования, в ходе которого 10 детей получали Траклир® в сочетании с эпопростенолом, указывают на то, что после однократного и многократного приема этих препаратов концентрации бозентана в плазме крови были примерно одинаковыми у больных, получавших и не получавших инфузий эпопростенола.

Рифампицин: возможно значимое снижение эффективности лечения препаратом Траклир® при совместном применении с рифампицином, который является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. При одновременном применении Траклира® в дозе 125 мг два раза в сутки в течение 7 дней и рифампицина у 9 здоровых добровольцев концентрация бозентана в плазме крови снижалась на 58%, а у отдельных пациентов — на 90%. Данных о совместном применении с другими индукторами изофермента CYP3A4 (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин; препараты, в состав которых входит зверобой продырявленнный) недостаточно, тем не менее, можно предположить, что при совместном применении нельзя исключить значительного снижения эффективности лечения препаратом Траклир®.

Силденафил: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза в сутки (равновесное состояние) и силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки в течение 6 дней у здоровых добровольцев отмечалось снижение AUC силденафила на 63% и повышение AUC бозентана — на 50%. При совместном применении рекомендуется соблюдать осторожность.

Лопинавир/ритонавир: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза в сутки и комбинации лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки у здоровых добровольцев начальная C_{min} бозентана в плазме крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при приеме только одного бозентана; C_{ss} бозентана в плазме крови была в 5 раз выше. Системная экспозиция лопинавира и ритонавира снижалась на 14 и 17% соответственно.

У пациентов, одновременно получающих Траклир® и антиретровирусные препараты, содержащие ритонавир, следует контролировать общее состояние пациента, АД, активность печеночных трансаминаз в плазме крови, а также эффективность антиретровирусной терапии с помощью современных чувствительных и надежных методов оценки содержания ВИЧ в крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Бозентан применялся в однократной дозе 2400 мг у здоровых добровольцев и 2000 мг/сут в течение 2 мес у больных с другими заболеваниями, помимо легочной артериальной гипертензии. Наиболее часто встречающимся симптомом пе-

редозировки была головная боль легкой или умеренной степени интенсивности.

Передозировка может привести к выраженному снижению АД, что может потребовать медикаментозного лечения. Зарегистрирован случай передозировки бозентана у мальчика-подростка после приема 10000 мг, в результате которого отмечалась тошнота, рвота, выраженное снижение АД, головокружение, повышенное потоотделение, нарушение четкости зрительного восприятия. Состояние полностью нормализовалось в течение 24 ч, при этом проводилась коррекция выраженного снижения АД. Бозентан не удаляется при гемодиализе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не установлено соотношение польза/риск у больных с легочной артериальной гипертензией I функционального класса.

Следует рассмотреть целесообразность назначения других средств, рекомендованных при тяжелой стадии заболевания (например эпопростенол) в случае ухудшения клинического состояния пациента.

Траклир® можно назначать только в тех случаях, если системное сАД выше 85 мм рт. ст. (см. «Противопоказания»).

Функция печени

Повышение активности АСТ, АЛТ в связи с приемом препарата Траклир® носит дозозависимый характер. Изменения активности ферментов печени обычно происходят в течение первых 26 нед терапии. Риск нарушения функции печени может также возрастать при одновременном приеме с препаратом Траклир® ЛС, подавляющих BSEP, таких как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин, хотя данные, свидетельствующие об этом, ограничены.

Необходим контроль активности печеночных трансаминаз перед началом терапии препаратом Траклир®, а затем следует контролировать эти показатели 1 раз в месяц. Кроме того, необходим контроль активности печеночных трансаминаз через 2 нед после любого повышения дозы препарата Траклир®.

Рекомендации по проведению терапии и контроля в случае повышения активности АЛТ/АСТ

При активности АСТ/АЛТ в 3–5 раз выше ВГН: провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует снизить суточную дозу препарата Траклир® или отменить препарат; контроль активности печеночных трансаминаз проводить каждые 2 нед. Если активность ферментов вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность продолжения или возобновления приема препарата Траклир® в соответствующем режиме.

При активности АСТ/АЛТ в 5–8 раз выше ВГН: провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Траклир®; контроль активности печеночных трансаминаз проводить каждые 2 нед.

Если активность ферментов вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность возобновления приема Траклира® в соответствующем режиме.

При активности АСТ/АЛТ в 8 и более раз выше ВГН: терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир® исключается.

При ассоциированных клинических симптомах поражения печени, т.е. в случае появления тошноты, рвоты, болей в животе, желтухи, повышенной утомляемости и апатии, при гриппоподобных симптомах (артралгия, миалгия, лихорадка), терапию препаратом Траклир® следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир® не рекомендуется.

Возобновление терапии препаратом Траклир®. Возобновить терапию препаратом Траклир® можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект от терапии превышает потенциальный риск развития нежелательных явлений и если активность печеночных трансаминаз не превышает значений, зафиксированных до начала лечения препаратом Траклир®. Рекомендуется проконсультироваться с врачом-гастроэнтерологом, специализирующимся в области заболеваний печени и желчевыводящих путей. Терапию следует начинать в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования препарата (см. «Способ применения и дозы»).

Активность печеночных трансаминаз необходимо проконтролировать через 3 дня после возобновления терапии препаратом Траклир®, затем еще через 2 нед и затем согласно приведенным выше рекомендациям.

Гемоглобин

Терапия с применением препарата Траклир® ассоциируется с дозозависимым снижением гемоглобина. Связанное с применением препарата Траклир® снижение гемоглобина не является прогрессирующим, гемоглобин стабилизируется после первых 4–12 нед терапии. Рекомендуется контроль показателя перед началом терапии препаратом Траклир®, затем 1 раз в мес в течение первых 4 мес терапии, в последующем — каждые 3 мес. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, следует провести дальнейшее обследование с целью установления причин и необходимости проведения соответствующей терапии. В редких случаях проводят гемотрансфузию.

Терапия у женщин репродуктивного возраста

Перед началом лечения препаратом Траклир® следует провести обследование, подтверждающее отсутствие беременности.

Женщины репродуктивного возраста по рекомендации врача-гинеколога должны применять надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Траклир® и в течение не менее 3 мес после завершения терапии.

Применение препарата Траклир® может снижать эффективность пероральных гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщины репродуктивного возраста не должны использовать метод гормональной контрацепции как единственный, необходимо применять дополнительный или альтернативный метод контрацепции (внутриматочные устройства, барьерные методы). Женщины должны обратиться к гинекологу для индивидуального подбора надежного метода контрацепции. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции и возможное негативное влияние беременности на течение легочной артериальной гипертензии, во время терапии препаратом Траклир® рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Возможное влияние на сперматогенез у взрослых

В связи с имеющимися данными о возможном снижении общего количества спермы у мужчин при длительном (более 3 мес) применении препарата, следует учитывать это обстоятельство при участии пациентов в программе экстракорпорального оплодотворения.

Вено-окклюзионная болезнь легких

При применении сосудорасширяющих средств (в основном простациклина) у больных с вено-окклюзионной болезнью легких имеются сообщения о случаях развития угрожающего жизни отека. Таким образом, если на фоне приема препарата Траклир® у больных с легочной артериальной гипертензией появляются признаки отека легких, следует учитывать возможность наличия сопутст-

вующего веноокклюзионного заболевания.

Пациенты с легочной артериальной гипертензией, сопровождающейся артериальной гипотензией

Рекомендуется контроль диуреза у больных с артериальной гипотензией, а при выявлении периферических отеков следует рассмотреть возможность назначения диуретиков перед началом проведения терапии препаратом Траклир® (см. «Противопоказания»).

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией

Данные о применении препарата Траклир® у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, ограничены. Результаты изучения совместного применения препарата Траклир® и комбинации лопинавир/ритонавир у здоровых добровольцев показали, что концентрация бозентана увеличивается. Необходим контроль переносимости терапии препаратом Траклир® у пациентов, получающих антиретровирусные препараты, содержащие ритонавир, а также эффективности антиретровирусной терапии. Возможно увеличение риска негативного влияния на функцию печени и изменения лабораторных показателей крови при совместном применении препарата Траклир® и антиретровирусных препаратов.

Влияние на способность к управления транспортными средствами и другими механизмами

Не изучалось влияние Траклира® на способность управлять автомобилем или работать с механизмами, требующими повышенного внимания. Траклир® может вызывать сонливость, что может повлиять на способность управлять автомобилем или механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, 62,5 мг и 125 мг.* По 14 табл. в блистере их пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТРЕНТАЛ® (TRENTAL®)

ТРЕНТАЛ® 400 (TRENTAL® 400)

Пентоксифиллин*..... 541

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

табл. пролонгированного действия, п.п.о. 400 мг, бл. 10, пач. картон. 2
Трентал® 400

✎ *Общее описание*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Трентал®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, растворимой в кишечнике . . . . 1 табл.

активное вещество:

пентоксифиллин .... 100 мг

вспомогательные вещества: лактоза; крахмал; тальк; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат

оболочка: метакриловой кислоты сополимер; натрия гидроксид; макрогол (полиэтиленгликоль) 8000; тальк; титана диоксид (Е171)

Концентрат для приготовления раствора для инфузий . . . . . 1 мл
активное вещество:
пентоксифиллин . . . . . 20 мг
вспомогательные вещества: натрия хлорид; вода для инъекций

Трентал® 400
Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой . . . . 1 табл.
активное вещество:
пентоксифиллин . . . . . 400 мг
вспомогательные вещества: повидон (ПВП); гиэтеллоза (гидроксиэтилцеллюлоза); тальк; магния стеарат
оболочка пленочная: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); бензиловый спирт; титана диоксид; тальк; макрогол (полиэтиленгликоль) 6000

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Трентал®

Таблетки по 100 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой белого цвета.
Раствор для инфузий: почти прозрачный, бесцветный.

Трентал® 400

Таблетки пролонгированного действия: продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. С одной стороны таблетки — гравировка «АТА»

ФАРМАКОДИНАМИКА. Трентал® улучшает реологические свойства крови (текучесть) за счет воздействия на патологически измененную деформируемость эритроцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов и снижая повышенную вязкость крови. Трентал® улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения.
В качестве активного действующего вещества Трентал® содержит производное ксантина — пентоксифиллин. Механизм его действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов и форменных элементов крови.
Оказывая слабое миотропное сосудорасширяющее действие, пентоксифиллин несколько уменьшает ОПСС и незначительно расширяет коронарные сосуды.
Лечение Тренталом® приводит к улучшению симптоматики при нарушении мозгового кровообращения.
Успех лечения при окклюзионном поражении периферических артерий (например перемежающейся хромоте) проявляется в удлинении дистанции ходьбы, устранении ночных судорог в икроножных мышцах и исчезновении болей в покое.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Таблетки 100, 400 мг*
После перорального приема пентоксифиллин быстро и почти полностью всасывается.
После почти полной абсорбции пентоксифиллин метаболизируется. Абсолютная биодоступность исходной субстанции составляет (19±13)%. Основной активный метаболит 1-(5-гидроксигексил)-3,7-диметилксантин (метаболит-1) имеет концентрацию в плазме крови, в 2 раза превышающую исходную концентрацию пентоксифиллина.
$T_{1/2}$ пентоксифиллина после перорального введения составляет 1,6 ч.
Пентоксифиллин полностью метаболизируется, более чем 90% выводится через почки в форме неконъюгированных водорастворимых метаболитов. Выведение метаболитов задерживается у больных с нарушенной функцией почек.
У больных с нарушением функции печени $T_{1/2}$ пентоксифиллина удлиняется и абсолютная биодоступность возрастает.
Раствор для инфузий
Пентоксифиллин интенсивно метаболизируется в эритроцитах и печени. Среди наиболее известных метаболи-

тов — метаболит-1 (М-1; гидроксипентоксифиллин) образуется за счет расщепления, а метаболит-4 (М-IV) и метаболит-5 (М-V; карбоксипентоксифиллин) — за счет окисления основного вещества. М-l имеет такую же фармакологическую активность, как пентоксифиллин. Более 90% принятой дозы пентоксифиллина выводится через почки и 3–4% — с калом.

$T_{1/2}$ пентоксифиллина после в/в введения 100 мг составлял примерно 1,1 ч. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени $T_{1/2}$ пентоксифиллина увеличивается. Пентоксифиллин имеет большой объем распределения (168 л после 30 мин инфузии 200 мг) и высокий клиренс, составляющий примерно 4500–5100 мл/мин. Пентоксифиллин и его метаболиты не связываются с белками плазмы крови. При тяжелом нарушении функции почек выведение метаболитов замедлено.

ПОКАЗАНИЯ

- нарушения периферического кровообращения атеросклеротического генеза (например «перемежающаяся» хромота, диабетическая ангиопатия), трофические нарушения (например трофическая язва голени, гангрена); обморожения, посттромботический синдром и др. (при применении раствора для инфузий);
- нарушения мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, как, например, нарушение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти), ишемические и постинсультные состояния;
- нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза;
- отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижение слуха.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Таблетки 100 мг и 400 мг*

- повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или к любому из компонентов препарата;
- массивные кровотечения, обширные кровоизлияния в сетчатку глаза, кровоизлияния в мозг;
- острый инфаркт миокарда;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью:

- тяжелые сердечные аритмии (риск ухудшения аритмии);
- артериальная гипотензия (риск дальнейшего снижения АД, см. раздел «Способ применения и дозы»);
- хроническая сердечная недостаточность;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- нарушенная функция почек (Cl креатинина ниже 30 мл/мин) (риск аккумуляции и повышенный риск развития побочных эффектов, см. раздел «Способ применения и дозы»);
- тяжелые нарушения функции печени (риск аккумуляции и повышенный риск побочных эффектов, см. раздел «Способ применения и дозы»);
- после недавно перенесенных оперативных вмешательств;
- повышенная склонность к кровоточивости, например в результате использования антикоагулянтов или при нарушениях в системе свертывания крови (риск развития более тяжелых кровотечений).

Раствор для инфузий

- повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или к любому из компонентов препарата;
- массивные кровотечения, обширные кровоизлияния в сетчатку глаза, кровоизлияния в мозг;
- острый инфаркт миокарда;
- тяжелые аритмии;
- тяжелые атеросклеротические поражения коронарных или мозговых артерий;
- неконтролируемая артериальная гипотензия;
- беременность;

- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью:

- артериальная гипотензия (риск снижения АД);
- хроническая сердечная недостаточность;
- нарушенная функция почек (Cl креатинина ниже 30 мл/мин) (риск кумуляции и повышенный риск развития побочных эффектов);
- тяжелые нарушения функции печени (риск кумуляции и повышенный риск побочных эффектов);
- повышенная склонность к кровоточивости, в т.ч. в результате использования антикоагулянтов или при нарушениях в системе свертывания крови (риск развития более тяжелых кровотечений);
- после недавно перенесенных оперативных вмешательств.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Трентал®

Трентал® 400

Таблетки 100, 400 мг

Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного.

Внутрь, проглатывая целиком, во время или сразу после приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Обычная доза — по 1 табл. Трентала® 100 мг 3 раза в сутки с последующим медленным повышением дозы до 200 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная разовая доза — 400 мг.

Обычная доза — по 1 табл. Трентал® 400 мг 2–3 раза в сутки.

Максимальная суточная доза — 1200 мг. У пациентов с нарушенной функцией почек (Cl креатинина <30 мл/мин) дозировка может быть снижена до 1–2 табл. в сутки.

Трентал®

Раствор для инфузий

Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного.

В/в, капельно, доза и способ назначения определяются тяжестью нарушений кровообращения, а также на основе индивидуальной переносимости препарата.

Обычная доза составляет две в/в инфузии в день (утром и днем), каждая из которых содержит 200 мг пентоксифиллина (2 амп. по 5 мл) или 300 мг пентоксифиллина (3 амп. по 5 мл) в 250 мл или 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или раствора Рингера. Совместимость с другими инфузионными растворами должна тестироваться отдельно; использовать можно только прозрачные растворы.

Пентоксифиллин (100 мг) должен вводиться, по меньшей мере, в течение 60 мин. В зависимости от сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность) может возникнуть необходимость в уменьшении вводимых объемов. В таких случаях рекомендуется использовать специальный инфузатор для контролируемой инфузии.

После дневной инфузии может быть назначено дополнительно 2 табл. Трентала® 400 мг. Если 2 инфузии разделены более длительным интервалом, то 1 табл. Трентала 400 мг из дополнительно назначенных двух, может быть принята ранее (приблизительно в полдень).

Если в силу клинических условий, выполнение в/в инфузии возможно лишь 1 раз в день, дополнительно после нее может быть назначено 3 табл. Трентала® 400 мг (в полдень — 2 табл. и вечером — 1 табл.). Длительная в/в инфузия Трентала — в течение 24 ч показана в более тяжелых случаях, особенно у пациентов с сильными болями в покое, с гангреной или трофическими язвами (III–IV стадии по Фонтену).

Доза Трентала®, вводимая парентерально в течение 24 ч, как правило, не

должна превышать 1200 мг пентоксифиллина, при этом индивидуальная доза может быть подсчитана по формуле: 0,6 мг пентоксифиллина на кг массы в час. Суточная доза, подсчитанная таким образом, будет составлять 1000 мг пентоксифиллина — для больного с массой 70 кг и 1150 мг пентоксифиллина — для больного весом 80 кг. У пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин) необходимо снизить дозировку на 30–50%, что зависит от индивидуальной переносимости препарата больным.

Для всех лекарственных форм дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Уменьшение дозы, с учетом индивидуальной переносимости, необходимо у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Лечение может быть начато малыми дозами у пациентов с низким АД, а также у лиц, находящихся в группе риска ввиду возможного снижения АД (пациенты с тяжелой формой ИБС или с гемодинамически значимыми стенозами сосудов головного мозга). В этих случаях доза может быть увеличена только постепенно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Для всех лекарственных форм:*

В случаях, когда Трентал® используется в больших дозах или при высокой скорости инфузий, иногда могут возникнуть следующие побочные эффекты:

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, тревожность, нарушения сна, судороги.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: гиперемия кожи лица, приливы крови к лицу и верхней части грудной клетки, отеки, повышенная ломкость ногтей.

Со стороны пищеварительной системы: ксеростомия, анорексия, атония кишечника.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, аритмия, кардиалгия, прогрессирование стенокардии, снижение АД.

Со стороны системы гемостаза и органов кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения; панцитопения, кровотечения из сосудов кожи, слизистых оболочек, желудка, кишечника, гипофибриногенемия.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, скотома.

Аллергические реакции: зуд, гиперемия кожи, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Очень редко встречаются случаи развития асептического менингита, внутрипеченочного холестаза и повышение активности «печеночных» трансаминаз, ЩФ.

Для таблеток дополнительно:

Со стороны пищеварительной системы: чувство давления и переполнения в области желудка, тошнота, рвота, диарея.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Для всех лекарственных форм*

Пентоксифиллин способен усиливать действие средств, снижающих АД (ингибиторы АПФ, нитраты).

Пентоксифиллин может усиливать действие ЛС, влияющих на свертывающую систему крови (непрямые и прямые антикоагулянты, тромболитики), антибиотиков (в т.ч. цефалоспоринов).

Циметидин повышает концентрацию пентоксифиллина в плазме (риск возникновения побочных эффектов).

Совместное назначение с другими ксантинами может приводить к чрезмерному нервному возбуждению.

Сахароснижающее действие инсулина или пероральных антидиабетических средств может быть усилено при приеме пентоксифиллина (повышенный риск развития гипогликемии). Необходим строгий контроль за такими пациентами.

У некоторых пациентов одновременный прием пентоксифиллина и теофиллина может привести к увеличе-

нию уровня теофиллина. Это может привести к увеличению или усилению побочных действий, связанных с теофиллином.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Таблетки 100, 400 мг*

Симптомы: головокружение, позывы на рвоту, падение АД, тахикардия, аритмия, покраснение кожных покровов, потеря сознания, озноб, арефлексия, тонико-клонические судороги.

Раствор для инфузий

Симптомы: слабость, потливость, тошнота, цианоз, головокружение, снижение АД, тахикардия, обморочное состояние, сонливость или возбуждение, аритмия, гипертермия, арефлексия, потеря сознания, тонико-клонические судороги, признаки желудочно-кишечного кровотечения (рвота типа кофейной гущи).

Лечение: симптоматическое, особое внимание должно быть направлено на поддержание АД и функции дыхания. Судорожные припадки снимают введением диазепама.

При появлении первых признаков передозировки (повышенная потливость, тошнота, цианоз) немедленно прекращают прием препарата. Обеспечивают более низкое положение головы и верхней части туловища. Следят за свободной проходимостью дыхательных путей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение следует проводить под контролем АД.

У больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства, назначение больших доз может вызвать выраженную гипогликемию (требуется коррекция дозы).

При назначении одновременно с антикоагулянтами необходимо тщательно следить за показателями свертывающей системы крови.

У пациентов, недавно перенесших оперативное вмешательство, необходим систематический контроль уровня гемоглобина и гематокрита.

Вводимая доза должна быть уменьшена у больных с низким и нестабильным АД.

У пожилых людей может потребоваться уменьшение дозы (повышение биодоступности и снижение скорости выведения).

Безопасность и эффективность пентоксифиллина у детей изучены недостаточно.

Курение может снижать терапевтическую эффективность препарата.

Совместимость раствора пентоксифиллина с инфузионным раствором следует проверять в каждом конкретном случае.

При проведении в/в инфузий больной должен находиться в положении лежа.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 100 мг.* В блистере 10 шт; в пачке картонной 6 блистеров.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий. В ампулах по 5 мл. В пачке картонной 5 амп.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг. В блистере 10 шт; в пачке картонной 2 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Триамцинолон (Triamcinolonum)*

Синонимы

Полькортолон: табл. *(Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa S.A.)*. 567

ТРИДУКАРД® (TRIDUCARD®)

Триметазидин*. **668**

ЗАО «Северная звезда» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой . . . . 1 табл.

триметазидина дигидрохлорид..... ....35 мг
вспомогательные вещества: гипромеллоза (метоцель К 4М *Premium EP*) — 54 мг; МКЦ — 118 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 1 мг; магния стеарат — 1 мг
оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) — 4,628 мг; тальк — 0,357 мг; титана диоксид — 1,002 мг; макрогол (полиэтиленоксид 4000) — 1,002 мг; краситель Азорубин (кислотный красный 2С для фармацевтических целей) — 0,011 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Триметазидин оказывает антиангинальное, антигипоксическое действие. Непосредственно влияя на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, оптимизирует их метаболизм и функцию. Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот).

Поддерживает сократимость миокарда, предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ и фосфокреатинина. В условиях ацидоза нормализует функционирование ионных каналов, препятствует накоплению кальция и натрия в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточное содержание ионов калия.

Уменьшает внутриклеточный ацидоз и концентрацию фосфатов, обусловленные ишемией миокарда и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход креатинфосфокиназы из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.

При стенокардии сокращает частоту приступов (уменьшается потребление нитратов), через 2 нед лечения повышает толерантность к физической нагрузке, снижает перепады АД. Улучшает слух и результаты вестибулярных проб у пациентов, уменьшает головокружение и шум в ушах.

При сосудистой патологии глаз восстанавливает функциональную активность сетчатки глаза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема препарата внутрь триметазидин быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность — 90%. T_{max} в плазме крови — 2 ч. C_{max} после однократного приема 35 мг триметазидина — около 55 нг/мл. Легко проходит через гистогематические барьеры. $T_{1/2}$ — составляет 4,5-5 ч. Связь с белками плазмы — 16%.

Выводится из организма почками (около 60% — в неизмененном виде).

ПОКАЗАНИЯ

- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии (в комплексной терапии);
- хориоретинальные сосудистые нарушения;
- головокружение сосудистого происхождения;
- кохлеовестибулярные нарушения ишемической природы (шум в ушах, нарушение слуха).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- почечная недостаточность (Cl креатинина ниже 15 мл/мин);
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность;

- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* во время еды. Рекомендуемый режим дозирования — 2 табл. (70 мг) в сутки, в 2 приема. Курс лечения — по рекомендации врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* кожный зуд.

Со стороны ЖКТ: редко — гастралгия, тошнота, рвота.

Прочие: головная боль, ощущение сильного сердцебиения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нет сведений.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не предназначен для купирования приступов стенокардии!

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (коррекция лекарственной терапии или проведение реваскуляризации).

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг.* По 10 или 30 табл. в контурной ячейковой упаковке.

По 30, 60, 90, 120, 180, 300 табл. в банке полимерной или во флаконе полимерном.

Каждую банку или флакон, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 табл. или 1, 2, 3, 4, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 30 табл. помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТРИМЕКТАЛ® МВ (TRIMEKTAL MR)

Триметазидин*. **668**

ЗАО «ВЕРТЕКС» (Россия)

табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 35 мг, уп. контурн. яч. 20, пач. картон. 3, 6

Тримектал® МВ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, ... 1 табл.

активное вещество:

триметазидина дигидрохлорид . . . . . 35 мг

вспомогательные вещества: коллидон SR (поливинилацетат — 80%, повидон — 19%, натрия лаурилсульфат — 0,8%, кремния диоксид — 0,2%); кальция гидрофосфата дигидрат; кремния диоксид коллоидный (аэросил); магния стеарат

оболочка пленочная: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); тальк; титана диоксид; макрогол 4000 (полиэтиленоксид 4000 или полиэтиленгликоль 4000) или оболочка пленочная

Advantia Prime 390009ZA09-белая (гипромеллоза, тальк, титана диоксид, макрогол 4000)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оказывает антигипоксическое действие.

Непосредственно влияя на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, препарат оптимизирует их метаболизм и функцию. Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот).

Триметазидин поддерживает сократимость миокарда, предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ и фосфокреатина. В условиях ацидоза нормализует функционирование ионных каналов мембран, препятствует накоплению ионов кальция и натрия в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточное содержание ионов калия.

Уменьшает внутриклеточный ацидоз и повышенное содержание фосфатов, обусловленные ишемией миокарда и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход креатинфосфокиназы из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.

Триметазидин сокращает частоту приступов стенокардии, уменьшает потребность в приеме нитратов, через 2 нед приема повышает толерантность к физической нагрузке, снижает резкие колебания АД. Уменьшает головокружение и шум в ушах. При сосудистой патологии глаз улучшает функциональную активность сетчатки глаза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема препарата внутрь триметазидин быстро и практически полностью абсорбируется в ЖКТ. Биодоступность — 90%.

T_{max} в плазме крови — 3 ч.

Стабильное состояние достигается через 60 ч. V_d — 4,8 л/кг, что предполагает хорошую диффузию распределения в тканях.

Связывание с белками плазмы крови — 16%.

Триметазидин выводится из организма в основном почками (около 60% — в неизмененном виде). $T_{1/2}$ — около 7 ч, у пациентов старше 65 лет — около 12 ч.

Почечный клиренс триметазидина прямо коррелирует с клиренсом креатинина; печеночный клиренс снижается с возрастом.

Легко проникает через гистогематические барьеры.

ПОКАЗАНИЯ

- ишемическая болезнь сердца, профилактика приступов стенокардии (в составе комплексной терапии);
- кохлеовестибулярные нарушения ишемической природы: головокружение, шум в ушах, нарушение слуха;
- хориоретинальные сосудистые нарушения с ишемическими компонентами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- хроническая почечная недостаточность (Cl креатинина <15 мл/мин);
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности из-за отсутствия клини-

ческих данных о безопасности его применения. Неизвестно, проникает ли триметазидин в грудное молоко. Поэтому, при необходимости назначения препарата в период лактации, следует прекратить грудное вскармливание.

В экспериментальных исследованиях не установлено тератогенное действие триметазидина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* во время приема пищи, по 1 табл. 2 раза в сутки (утром и вечером).

Курс лечения — по рекомендации врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (кожный зуд), редко — диспепсические явления (тошнота, рвота, гастралгия). Редко — головная боль, ощущение сильного сердцебиения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В клинических исследованиях триметазидина показано, что он способствует увеличению антиишемической активности других антиангинальных препаратов. Других взаимодействий не наблюдалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не применять для купирования приступов стенокардии. Не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда.

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Тримектал® МВ не влияет на способность к вождению транспорта и выполнению работ, требующих повышенной скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг.* 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 табл., 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 20 табл. или 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 30 табл., или 1 банке по 60 табл. помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Триметазидин (Trimethazidinum)*

Синонимы

Предуктал® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. *(Servier)* 572
Тридукард®: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. *(Северная звезда)* 664
Тримектал® МВ: табл. с модиф. высвоб. п.п.о. *(ВЕРТЕКС)* 666

ТРОМБОВАЗИМ® (TROMBOVASIM)

Сибирский центр фармакологии и биотехнологии (Россия)

лиоф. д/р-ра д/инф., фл. 2000 ЕД, пач. картон. 2

Тромбовазим®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий . . . . . 1 фл.

активное вещество:

Тромбовазим® (комплекс очищенных протеолитических ферментов — субтилизинов, продуцируемых микроорганизмами рода *Bacillus*, иммобилизованных радиационным способом на макроголе 1500 (полиэтиленоксиде 1500) с добавлением декстрана) . . . . . 200 ЕД
400 ЕД
600 ЕД
1000 ЕД
2000 ЕД

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированный порошок светло-желтого или светло-коричневого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тромбовазим® является ферментным препаратом, обладающим фибринолитическим действием с комплексом эффектов, основным из которых является тромболитический. Тромболитическое действие препарата Тромбовазим® обусловлено разрушением фибрина и сохраняется в течение 2–3 ч после в/в инфузии. Механизм действия препарата Тромбовазим® отличается от действия плазмина, поскольку Тромбовазим® не разрушает лизиновые связи специфичного хромогенного субстрата. Препарат обладает прямым тромболитическим действием на тромб, не связанным с воздействием на систему фибринолиза и активацией плазминогена. В дозах 20–60 ЕД/кг препарат обладает тромболитическим, антитромботическим, кардиопротективным и противовоспалительным действием.

Восстановление кровотока при остром инфаркте миокарда развивается в среднем в течение 2 ч от начала введения при инфузии с постоянной скоростью до 70 ЕД/мин.

В рекомендуемых дозах при в/в введении не снижает уровень фибриногена в крови. Может вызывать транзиторное снижение АЧТВ, что корригируется введением гепарина.

Препарат обладает антитромботическим действием, механизм которого основан на нарушении полимеризации фибрина. В связи с этим препарат может быть использован для профилактики артериальных тромбозов. Тромбовазим® обладает противовоспалительным и кардиопротективным действием, снижая выраженность ишемических повреждений. На экспериментальной модели адреналинового миокардита отмечалось достоверное 1,5-кратное снижение объема некрозирования сердечной мышцы к концу 3-х сут лечения и 2-кратное снижение выраженности дистрофических изменений на 7-е сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Общий клиренс препарата Тромбовазим® составляет 1,2 мл/мин, константа скорости элиминации при однократном введении препарата Тромбовазим® — 0,057 мин$^{-1}$. При однократном в/в введении $T_{1/2}$ препарата (при измерении специфической активности в крови) составляет 12 мин. Не установлено связывание препарата Тромбовазим® с белками плазмы крови и форменными элементами крови.

Основной путь выведения препарата — через почки в активном виде с сохранением специфической активности, определяемой по гидролизу хромогенных белковых субстратов. При нарушении функции почек возможно увеличение $T_{1/2}$ препарата Тромбовазим®. Частично Тромбовазим® метаболизируется и выводится печенью.

Препарат не обладает кумулятивным действием при соблюдении рекомендуемых доз и кратности введения, которые учитывают $T_{1/2}$ и другие фармакокинетические показатели.

ПОКАЗАНИЯ. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в первые 12 ч.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- высокий риск кровотечений при следующих состояниях:

- перенесенное обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 10 дней;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением в течение последних 3 мес;
- внутричерепное кровоизлияние, подозрение на наличие геморрагического инсульта;
- варикозное расширение вен пищевода;
- злокачественные и доброкачественные новообразования с повышенным риском развития кровотечения;

- беременность;
- период лактации;
- детский возраст (до 18 лет).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в*, инфузионно.

Предварительно следует развести препарат в 0,9% растворе натрия хлорида. Доза препарата составляет 30 ЕД/кг. Максимальная суточная доза препарата — 60 ЕД/кг. Максимальная курсовая доза не должна превышать 10000 ЕД.

Способ применения. Растворить содержимое флакона с препаратом в 10–20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В/в введение рассчитанной дозы препарата Тромбовазим® осуществляется в течение 30–60 мин со скоростью не более 60 ЕД/мин.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При быстром в/в введении возможно снижение АД. Возникшая гипотония не требует отмены препарата и устраняется снижением скорости введения препарата Тромбовазим®, применением ГКС в обычных терапевтических дозах. В 3% случаев применения препарата отмечается возникновение реперфузионных аритмий. Для снижения риска реперфузионного синдрома вводят инсулин-глюкозо-калиевую смесь, БКК, лидокаин. При применении препарата Тромбовазим® возможны аллергические реакции, для купирования которых рекомендуется использовать ГКС. При рекомендованной скорости введения возможно с частотой до 8% транзиторное повышение температуры тела до субфебрильных цифр, озноб. Данные симптомы купируются введением ГКС в обычных терапевтических дозах. Возможно раздражающее действие препарата на венозную стенку с появлением болезненности и гиперемии по ходу вены, в которую вводят раствор. Возникновение флебитов отмечалось в 3% случаев. При возникновении симптомов флебита не рекомендуется проводить инфузии в эту вену в дальнейшем. При необходимости следует использовать для в/в введения другую вену.

Среди пациентов, получивших терапию препаратом Тромбовазим®, не было отмечено случаев геморрагических осложнений. Однако следует проявлять настороженность в отношении возможности их возникновения ввиду предполагаемой вероятности геморрагических осложнений при использовании препаратов тромболитического действия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Следует соблюдать осторожность при совместном (особенно парентеральном) применении препарата Тромбовазим® с ЛС, обладающими гипотензивным действием, ввиду возможного резкого снижения АД.

Ввиду возможной инактивации протеиназ препарата Тромбовазим®, нельзя одномоментно в/в вводить препарат с антибиотиками тетрациклинового ряда и ингибиторами протеаз (апротинин).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке возможно выраженное сниже-

ние АД, которое устраняется введением симпатомиметиков, ГКС.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 200, 400, 600, 1000, 2000 ЕД. По 200 ЕД, 400 ЕД, 600 ЕД в стеклянных флаконах вместимостью 10 $см^3$. По 1, 2, 3 флакона в пачке из картона. По 1000 ЕД, 2000 ЕД в стеклянных флаконах вместимостью 20 $см^3$. По 1, 2 флакона в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Убидекаренон (Ubidecarenonum)*

Синонимы

Валеокор-Q10®: табл. жев. *(ФАРМАСОФТ)*. 200
Кудевита®: капс. *(ПИК-ФАРМА)* 427
Кудесан®: капли для приема внутрь *(АКВИОН)*. 429

УЛЬТРАВИСТ® (ULTRAVIST®)

Йопромид*. 296

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для инъекций (водный) . . . . . 1 мл
активное вещество:
йопромид . . . . . 499 мг
(эквивалентно 240 мг йода)
вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат — 0,1 мг; трометамол — 2,42 мг; хлористоводородная кислота 10% — 5,6 мг; вода для инъекций — 755,46 мг

Раствор для инъекций (водный) . . . . . 1 мл
йопромид . . . . . 623 мг
(эквивалентно 300 мг йода)
вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат — 0,1 мг; трометамол — 2,42 мг; хлористоводородная кислота 10% — 5,6 мг; вода для инъекций — 696,78 мг

Раствор для инъекций (водный) . . . . . 1 мл
активное вещество:
йопромид . . . . . 769 мг
(эквивалентно 370 мг йода)
вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат — 0,1 мг; трометамол — 2,42 мг; хлористоводородная кислота 10% — 5,6 мг; вода для инъекций — 628,72 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный, не содержащий посторонних частиц раствор.

ХАРАКТЕРИСТИКА

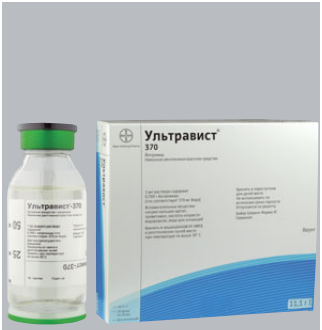
Таблица 1

Физико-химические характеристики препарата Ультравист® в зависимости от концентрации

Концентрация йода, мг/мл	240	300	370
Осмоляльность (осм/кг H_2O) при температуре 37°C	0,48	0,59	0,77
Вязкость, мПа·с при температуре 20°C	4,9	8,9	22
при температуре 37 °C	2,8	4,7	10
Плотность, г/мл при температуре 20°C	1,263	1,328	1,409
при температуре 37 °C	1,255	1,322	1,399
Значения pH	6,5–8	6,5–8	6,5–8

ФАРМАКОДИНАМИКА. Йопромид (молекулярная масса — 791,12) представляет собой неионизированное, низкоосмолярное трийодированное рентгеноконтрастное средство (производное изофталевой кислоты), которое повышает контрастность изображения за счет поглощения рентгеновских лучей йодом, входящим в его состав.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Распределение.* Ультравист после внутрисосудистого введения очень быстро распределяется в межклеточном пространстве. $T_{1/2}$ в фазу распределения составляет 3 мин.



р-р д/ин. 370 мг йода/мл, фл. 30 мл, кор. 10
Ультравист®

Связывание с белками плазмы при концентрации 1,2 мг I/мл составляет (0,9±0,2)%. Ультравист не может проникать через интактный ГЭБ, но в небольшом количестве проходит через плацентарный барьер (показано у кроликов).

Через 1–5 мин после болюсного в/в введения препарата Ультравист 300 в плазме крови обнаруживается (28±6)% от его введенного количества независимо от величины дозы. После введения под оболочки мозга C_{max} йода в плазме, составляющие 4,5% от введенной дозы, наблюдались через 3,8 ч.

Метаболизм. После введения препарата Ультравист в клинически приемлемых дозах его метаболитов не выявлено.

Выведение. Выведение йопромида у пациентов с нормально функционирующими почками характеризуется временем $T_{1/2}$, равным примерно 2 ч независимо от дозы. При использовании препарата Ультравист в дозах, рекомендованных для диагностических целей, имеет место исключительно его клубочковая фильтрация. Через 30 мин после введения препарата Ультравист почками выводится примерно 18% от введенной дозы, через 3 ч – 60%, а через 24 ч – 92% соответственно. Общий клиренс при использовании низкой (150 мг I/мл) и высокой (370 мг I/мл) дозы составляет 110 и 103 мл/мин соответственно. После поясничной миелографии Ультравист почти полностью выводится почками за 72 ч.

Нарушения функции печени и почек. У пациентов с последней стадией почечной недостаточности неионные контрастные средства могут быть элиминированы с помощью диализа. Нарушение функции печени не влияет на выведение препарата Ультравист, поскольку за 3 дня с калом выделяется только 1,5% от введенной дозы.

ПОКАЗАНИЯ. *Препарат предназначен только для целей диагностики!*

Усиление контрастности изображения при проведении компьютерной томографии (КТ), артериографии и венографии, включая внутривенную/внутриартериальную цифровую субтракционную ангиографию (ЦСА); внутривенной урографии, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХП), артрографии и исследований других полостей тела.

Раствор для инъекций 240 мг йода/мл: также при исследовании субарахноидального пространства.

Раствор для инъекций 370 мг йода/мл: имеет специальные преимущества при проведении ангиокардиографии. Растворы для инъекций 300 и 370 мг йода/мл не рекомендуется использовать для исследований субарахноидального пространства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Абсолютных противопоказаний нет

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При следующих заболеваниях:

- гиперчувствительность, особенно при наличии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний;
- нарушения функции щитовидной железы;

• пожилой возраст;
• тяжелое состояние пациента.

Приведенные предупреждения и предосторожности относятся ко всем путям введения контрастного средства, но отмеченный риск выше при его внутрисосудистом введении.

Внутрисосудистое введение

• поражение почек: нефротоксичность, вызываемая контрастными средствами, представляющая собой транзиторное нарушение функции почек, может возникать после введения препарата Ультравист. В редких случаях может развиваться острая почечная недостаточность.

Факторы риска:
- предшествующая почечная недостаточность,
- дегидратация,
- сахарный диабет,
- множественная миелома/парапротеинемия,
- повторные и/или большие дозы препарата Ультравист;

• сердечно-сосудистые заболевания: у больных с тяжелыми заболеваниями сердца или выраженным поражением коронарных артерий повышен риск развития клинически значимых изменений гемодинамики и аритмии. У пациентов с заболеваниями клапанного аппарата сердца и легочной гипертензией введение контрастного средства может привести к выраженным гемодинамическим нарушениям. Реакции, включающие ишемические изменения на ЭКГ и тяжелые формы аритмий, наиболее часто встречаются у пожилых больных и у больных с кардиальной патологией в анамнезе.

Внутрисосудистое введение контрастного средства может вызвать отек легких у больных с сердечной недостаточностью;

• заболевания ЦНС: у пациентов с судорогами в анамнезе или с другими заболеваниями ЦНС может быть повышен риск развития судорог или неврологических осложнений в связи с введением препарата Ультравист;
• феохромоцитома: у пациентов, страдающих феохромоцитомой, имеется риск развития гипертензивного криза. Рекомендуется премедикация альфа-адреноблокаторами;
• больные с аутоиммунными заболеваниями: описаны случаи возникновения тяжелых васкулитов или Стивенс–Джонсон-подобного синдрома у больных с наличием в анамнезе аутоиммунных заболеваний;
• миастения: введение йодсодержащего контрастного вещества может усилить выраженность симптомов миастении;
• алкоголизм: острая или хроническая форма алкоголизма может увеличить проницаемость ГЭБ. Облегченное проникновение контрастного вещества в ткань мозга может приводить к реакциям со стороны ЦНС.

Введение под оболочки мозга. Следует внимательно относится к пациентам с судорогами в анамнезе, т.к. у них увеличен риск возникновения судорог в связи с введением препарата Ультравист под оболочки мозга. Необходимо иметь наготове средства для лечения судорог.

Введение в другие полости тела. Перед проведением гистеросальпингографии должна быть исключена беременность.

Воспаление желчных протоков или маточных труб может увеличить риск возникновения реакций после ЭРХП или гистеросальпингографии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Соответствующие хорошо контролируемые исследования у беременных женщин проведены не были. Во время беременности следует по возможности избегать рентгенологических исследований. Польза от любого рентгенологического исследования с или без контрастного средства должна быть тщательно сопоставлена

с возможным риском. В то же время результаты исследования на животных указывают на отсутствие опасности применения йопромида с диагностической целью у людей в отношении протекания беременности, развития эмбриона/плода, родов и постнатального развития.

Безопасность препарата Ультравист у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не изучена. Экскреция Ультрависта с грудным молоком незначительна, и маловероятно, чтобы она представляла опасность для грудных детей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Общие сведения*

Перед использованием Ультравист следует подогреть до температуры тела.

Перед введением необходимо внимательно осмотреть флакон. При нарушении целостности флакона, значительном изменении цвета, обнаружении видимых частиц (включая кристаллы) — препарат нельзя применять.

Поскольку Ультравист является высококонцентрированным раствором, кристаллизация (появление молокоподобного помутнения и/или осадка или кристаллов в виде взвеси) может происходить крайне редко.

Для введения раствора контрастного средства необходимо использовать автоматический инжектор или другие специальные инструменты с сохранением стерильности. Набирать Ультравист в шприц или инфузомат следует непосредственно перед введением.

Нельзя делать более одного прокола резиновой пробки во избежание попадания в приготовленный раствор из пробки большого количества микрочастиц. Поэтому для прокалывания резиновой пробки и набора контрастного средства рекомендуется применять канюли с длинными наконечниками диаметром не более 18 G (лучше всего подходят маркированные канюли с боковым отверстием типа Nocore-Admix).

Неиспользованный после вскрытия флакона раствор препарата следует уничтожить.

Флаконы, содержащие 200 и 500 мл препарата, следует использовать только для внутрисосудистого введения. Для введения необходимо использовать автоматический инжектор или другое оборудование, обеспечивающее стерильность препарата. Необходимо следовать инструкции по применению автоматического инжектора или другого оборудования. Неиспользованный после вскрытия флакона препарат может применяться в течение 10 ч после первого вскрытия. Затем его следует уничтожить.

Картриджи следует применять в соответствии с прилагаемыми к оборудованию для использования картриджей инструкциями. Неиспользованный после использования картриджа раствор препарата следует уничтожить.

Дозы при внутрисосудистом введении

Внутрисосудистое введение контрастного средства, если это возможно, лучше осуществлять при нахождении больного в положении лежа.

У пациентов с выраженной почечной и сердечно-сосудистой недостаточностью, а также при общем плохом состоянии здоровья доза контрастного средства должна быть как можно более низкой. У таких больных рекомендуется следить за функцией почек в течение по крайней мере 3 дней после обследования.

Доза контрастного средства должна соответствовать возрасту, массе тела, решаемой клинической проблеме и методике исследования. Дозы, приводимые ниже, следует рассматривать только как рекомендуемые; они представляют собой обычные дозы для среднего взрослого человека с массой тела 70 кг. Величина доз выражена в мл для однократной инъекции или на кг массы тела.

Как правило, дозы до 1,5 г йода/кг хорошо переносятся. Между отдельными инъекциями организму следует дать

достаточное время для выхода жидкости из интерстициального пространства для нормализации повышенной осмоляльности сыворотки. При необходимости в некоторых случаях следует превысить общую дозу 300–350 мл, у взрослых показано введение воды и, возможно, электролитов.

Рекомендуемые дозы для однократных инъекций

Обычная ангиография

Вид исследования	Марка Ультрависта® (концентрация йода мг/мл)	Доза, мл
Ангиография дуги аорты	300	50–80
Селективная ангиография	300	6–15
Грудная аортография	300/370	50–80
Брюшная аортография	300	40–60
Артериография:		
верхние конечности	300	8–12
нижние конечности	300	20–30
Ангиокардиография:		
желудочки сердца	370	40–60
коронарная ангиография	370	5–8
Веногрaфия:		
верхние конечности	240	50–60
	300	15–30
нижние конечности	240	50–80
	300	30-60

Внутривенная ЦСА

Для проведения ЦСА крупных сосудов используют Ультравист растворы для инъекций, содержащие 300 или 370 мг йода/мл, в объеме 30–60 мл. Препарат вводят болюсно со скоростью 8–12 мл/с — в локтевую вену или со скоростью 10–20 мл/с — через катетер в полую вену. Время соприкосновения контрастного вещества со стенкой вены можно сократить при условии быстрого болюсного введения непосредственно после препарата Ультравист изотонического раствора хлорида натрия.

Взрослым: 30–60 мл раствора препарата Ультравист для инъекций 300 и 370 мг йода/мл.

Внутриартериальная ЦСА

При проведении внутриартериальной ЦСА, в отличие от обычной ангиографии, можно вводить меньшие количества препарата Ультравист и его меньшие концентрации.

КТ

Если возможно, Ультравист следует инъецировать в вену в виде болюса с помощью автоматического инжектора. Только при медленном сканировании примерно половину дозы следует вводить болюсно, а оставшуюся часть — в течение 2–6 мин для гарантирования относительно постоянной концентрации препарата в крови.

Спиральная КТ и, особенно, многослойная КТ позволяет получать большой объем данных при одной задержке дыхания. Для получения оптимального диагностического эффекта от в/в вводимого болюса (80–150 мл препарата Ультравист раствора для инъекций с содержанием йода 300 мг/мл) в обследуемой области (пик, время и продолжительность контрастирования) рекомендуется использовать автоматический инжектор и контролировать промежуток времени от начала введения контрастного средства до начала сканирования.

КТ всего тела

Необходимые дозы контрастного средства и скорости их введения зависят от обследуемого органа, решаемой диагностической проблемы и, особенно от различий в сканировании и продолжительности реконструкции изображения.

КТ черепа

Взрослым:

Ультравист раствор для инъекций 240 мг йода/мл: 1,0–2,5 мл/кг.

Ультравист раствор для инъекций 300 мг йода/мл: 1,0–2,0 мл/кг.
Ультравист раствор для инъекций 370 мг йода/мл: 1,0–1,5 мл/кг.

Внутривенная урография

В связи с физиологически слабой концентрационной способностью незрелых нефронов почек у детей требуются относительно высокие дозы контрастного средства.

Рекомендуются следующие дозы препарата Ультравист:

Возраст	Количество йода, мг/кг	Доза Ультрависта®, мл/кг		
		240 мг йода/мл	300 мг йода/мл	370 мг йода/мл
Новорожденные (<1 мес)	1,2	5,0	4,0	3,2
Маленькие дети (1 мес – 2 года)	1,0	4,2	3,0	2,7
Дети (2–11 лет)	0,5	2,1	1,5	1,4
Подростки и взрослые	0,3	1,3	1,0	0,8

При необходимости в отдельных случаях у взрослых возможно увеличение указанных доз.

Время выполнения снимков

Сроки выполнения снимков после введения препарата Ультравист с содержанием йода 300 или 370 мг/мл при продолжительности введения 1–2 мин (3–5 мин — в случае введения препарата Ультравист с содержанием йода 240 мг/мл) составляют: для паренхимы почек — 3–5 мин (5–10 мин в случае введения препарата Ультравист, содержащего 240 мг/мл йода); для визуализации системы почечных лоханок и мочеточников — 8–15 мин (12–20 мин в случае введения препарата Ультравист с содержанием йода 240 мг/мл) после начала введения контрастного вещества.

Чем моложе пациент, тем раньше делается снимок. Обычно следует делать первый снимок через 2–3 мин после введения контрастного средства. У новорожденных, грудных детей и пациентов с нарушенной функцией почек выполнение снимков в более поздние сроки может улучшить визуализацию мочевыводящего тракта.

Дозы при введении под оболочки мозга

Взрослым: дозировки могут в значительной степени зависеть от решаемой клинической проблемы, метода и области обследования.

При наличии оборудования, позволяющего регистрировать изображение во всех проекциях без изменения положения тела пациента и при введении контрастного средства под рентгеноскопическим контролем, могут быть достаточны меньшие объема диагностического препарата.

Рекомендуемая доза для отдельных исследований

Миелография

Количество препарата Ультравист 240 мг йода/мл составляет до 12,5 мл. Максимальная доза препарата Ультравист 240 мг йода/мл (12,5 мл) соответствует общей дозе йода 3 г, ее не следует превышать для одного исследования.

После исследования контрастное средство следует направить в поясничную область, что достигается приданием пациенту прямосидящего положения или поднятием головы на кровати на 15° в течение не менее 6 ч.

Дети: безопасность и эффективность препарата Ультравист® при проведении миелографии не изучены.

Дозы при введении в полости тела

При проведении артрографии, ЭРХП и гистеросальпингографии введение контрастного средства должно осуществляться под контролем рентгеноскопии.

Рекомендуемые дозы для отдельных исследований

Доза может сильно зависеть от возраста, массы тела, общего состояния больного, а также от решаемой клинической проблемы, используемого тех-

нического оборудования и области обследования. Ниже приведены средние дозы, рекомендованные взрослым людям в норме.

Артрография: 5–15 мл Ультравист 240, 300 или 370 мг йода/мл.

Гистеросальпингография: 10–25 мл Ультравист 240 мг йода/мл.

ЭРХП: доза зависит от решаемой клинической проблемы и размера визуализируемой структуры.

Другие полости: доза зависит от решаемой клинической проблемы и размера визуализируемой структуры.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты в случае внутрисосудистого применения йодсодержащих контрастных веществ обычно носят мягкий, умеренный и преходящий характер. Однако тяжелые и опасные для жизни реакции также имеют место.

Чаще всего при внутрисосудистом применении наблюдаются: тошнота, рвота, эритема, болевые ощущения и чувство жара.

В дополнение к побочным эффектам, перечисленным ранее, при введении неионных контрастных средств под оболочки мозга возможны дополнительно следующие нежелательные эффекты:

Система органов	Часто (>1/100)	Иногда (≥ 1/1000, <1/100)	Редко (<1/1000)
Нервная система	Невралгия		Параплегия, психоз, асептический менингизм, менингит, изменения на ЭЭГ
Общая патология и изменения в месте введения		Затрудненное мочеиспускание	Боль в спине, боль в конечностях, боль в месте введения

Головная боль, включая случаи ее тяжелой продолжительной формы, тошнота и рвота встречаются часто. Большинство побочных реакций после миелографии или контрастирования полостей тела возникает в течение нескольких часов после введения контрастного средства.

ЭРХП

В дополнение к перечисленным нежелательным эффектам при проведении ЭРХП возможно повышение уровня ферментов поджелудочной железы (часто), развитие панкреатита (редко).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Бигуаниды (метформин): у больных, принимающих бигуаниды, при внутрисосудистом введении препарата Ультравист возможна кумуляция бигуанидов и развитие лактат-ацидоза. Чтобы предупредить это осложнение, следует прекратить прием бигуанидов за 48 ч до проведения рентгеноконтрастного исследования и не возобновлять его по крайней мере в течение 48 ч после введения контрастного средства. Возобновить их прием следует только после восстановления функции почек.

Одновременное использование нейролептиков и антидепрессантов может снижать судорожный порог, увеличивая риск реакций, связанных с применением контрастного средства. Пациенты, принимающие бета-адреноблокаторы, могут быть резистентны к препаратам, обладающими бета-агонистическим действием, применяемым для лечения реакций гиперчувствительности (см. «Особые указания»).

ИЛ-2: риск развития отсроченных реакций в ответ на введение Ультрависта повышается при предварительном лечении (в течение нескольких недель) пациентов ИЛ-2.

Влияние на диагностические тесты

Радиоизотопы: в течение нескольких недель после введения препарата Ультравист происходит снижение поглощения тиреотропных изотопов щитовидной железой, что снижает их эффективность для диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При исследовании острой токсичности на животных

Таблица 2

Побочные действия для всех показаний

Системы органов	Часто (≥1/100)	Иногда (≥1/1000, <1/100)	Редко (<1/1000)
Иммунная система		Анафилактоидные реакции/гиперчувствительность	Анафилактический шок (включая фатальные случаи)
Эндокринная система			Изменения функции щитовидной железы, тиреотоксический криз
Нервная система		Головокружение, беспокойство	Парастезия/гипостезия, спутанное сознание, страх, возбуждение, амнезия, нарушение речи, сонливость, потеря сознания, кома, тремор, судороги, парез/паралич, церебральная ишемия/инфаркт, инсульт, преходящая корковая слепота
Зрительная система		Неясность зрения/нарушение зрения	Конъюнктивит, слезотечение
Органы слуха			Нарушение слуха
Нарушение функции сердца		Аритмия	Сердцебиение, боль в груди/чувство стеснения, брадикардия, тахикардия, остановка сердца, сердечная недостаточность, ишемия миокарда/инфаркт, цианоз
Сосудистая система		Расширение сосудов	Повышение АД, понижение АД, шок, спазм сосудов, тромбоэмболия
Дыхательная система		Чихание, кашель	Ринит, одышка, отек слизистых оболочек, бронхиальная астма, дисфония, отек гортани/глотки/языка/лица, бронхоспазм, спазм гортани/глотки, отек легких, дыхательная недостаточность, остановка дыхания
Желудочно-кишечная система	Тошнота	Рвота, нарушение вкуса	Раздражение глотки, дисфагия, набухание слюнных желез, боль в желудке, диарея
Кожа и подкожная ткань		Крапивница, зуд, сыпь, эритема	Сосудистый отек, слизисто-кожный синдром (например синдром Стивена-Джонсона или синдром Лайелла)
Почки и мочевыделительная система		Нарушение функции почек	Острая почечная недостаточность
Общая патология и изменения в месте введения	Ощущение тепла или боли, головная боль	Недомогание, озноб, повышенное потоотделение, обморок	Бледность, изменения температуры тела, отек, локальная боль, небольшой жар и отек, воспаление и повреждение ткани в случае экстравазального введения

не выявлено риска развития острой интоксикации после применения препарата Ультравист.

Внутрисосудистое введение

Симптомы: могут включать нарушение баланса жидкости и электролитов, почечной недостаточности, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и легких. Необходимо контролировать уровень жидкости, электролитов, функцию почек.

Лечение: должно быть направлено на поддержание жизненно важных функций организма. Ультравист может быть выведен из организма с помощью диализа. В случае ошибочного превышения дозы при внутрисосудистом введении препарата в организм

человека необходимо компенсировать потерю воды и электролитов посредством инфузии. Следует проводить наблюдение за функцией почек не менее чем в течение 3 дней.

При необходимости может быть использован гемодиализ для выведения основной части контрастного вещества из организма человека.

Введение под оболочки мозга

Симптомы: возможно развитие серьезных неврологических осложнений. Рекомендуется тщательно следить за состоянием пациента.

Лечение: для предотвращения попадания большого количества препарата Ультравист в желудочки головного мозга следует произвести насколько возможно полную аспирацию контрастного вещества. В случае ошибочного превышения дозы при введении препарата под оболочки мозга необходимо тщательно следить за проявлениями выраженных нарушений со стороны ЦНС не менее чем в течение первых 12 ч. Такими признаками могут быть нарастающее повышение рефлексов или тонико-клонические спазмы мускулатуры, в тяжелых случаях вовлечения ЦНС — генерализованные судороги, гипертермия, ступор и угнетение дыхания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Предложения по диете.* Можно придерживаться обычной диеты, но в последние 2 ч перед исследованием следует воздержаться от приема пищи.

Потребление жидкости. До и после внутрисосудистого введения Ультрависта или его введения под оболочки мозга следует потреблять адекватное количество жидкости. Особую важность это имеет для больных со множественной миеломой, сахарным диабетом, полиурией, гиперурикемией, а также для грудных детей, маленьких детей и пациентов в преклонном возрасте.

Новорожденные (<1 мес) и маленькие дети (1 мес — 2 г). Дети грудного возраста (до 1 г) и особенно новорожденные характеризуются чувствительностью к нарушению электролитного баланса и гемодинамическим расстройствам. Внимание должно быть уделено дозе контрастного средства, техническому сопровождению радиологического исследования и состоянию пациента.

Ультравист, как низкоосмолярное водорастворимое контрастное средство, используется при рутинных исследованиях ЖКТ у новорожденных, младенцев и детей более старшего возраста в связи с тем, что у данной категории больных имеется повышенный риск аспирации, кишечной непроходимости и проникновения контрастного вещества из просвета кишки в брюшную полость.

Страх. При наличии состояния волнения, страха и боли может увеличиться риск развития побочных эффектов или интенсивность реакций, вызываемых контрастным средством. Таким больным можно назначить седативные препараты.

Подогревание контрастного препарата перед использованием. Контрастное средство, подогретое перед введением до температуры тела, лучше переносится и его легче вводить вследствие снижения вязкости раствора. Подогревать в термостате до 37 °С следует только то количество препарата, которое предположительно будет использовано. При защите от дневного света нагревание в течение более длительного срока не изменяет химической чистоты препарата, но срок более 3 мес не следует превышать.

Проведение предварительного теста. Использование небольшого количества контрастного средства для проведения теста на чувствительность не рекомендуется, т.к. он не имеет прогностического значения. Более того, проведение такого тестирования само по себе может привести к серьезным побочным реакциям.

Гиперчувствительность. Иногда после применения неионных рентгеноконтрастных средств типа Ультравист

наблюдаются аллергоподобные реакции гиперчувствительности (см. «Побочные действия») или другие проявления идиосинкразии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы и кожи. Обычно эти реакции, выраженность которых может быть от умеренной до тяжелой, включая шок, возникают в течение 1 ч после введения контрастного средства. Однако в редких случаях могут развиваться отсроченные реакции (от часов до дней).

У пациентов с известной гиперчувствительностью к Ультрависту или какому-либо из его компонентов или с ранее имевшей место реакцией гиперчувствительности к какому-либо другому йодсодержащему контрастному средству, имеется повышенный риск развития реакций гиперчувствительности, что требует особенно тщательно взвесить соотношение польза/риск.

Пациенты с гиперчувствительностью или с ранее имевшими место реакциями на йодсодержащие контрастные средства имеют повышенный риск к развитию тяжелых реакций. Однако такие реакции редки и непредсказуемы.

Риск развития аллергических реакций повышается в следующих случаях:

- при наличии ранее имевших место реакций на йодсодержащие контрастные средства;
- при наличии в анамнезе бронхиальной астмы или других аллергических заболеваний.

У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями имеется повышенный риск развития тяжелых или даже фатальных побочных эффектов.

В связи с возможностью развития тяжелых реакций гиперчувствительности после введения контрастного средства после окончания процедуры необходимо наблюдать за состоянием пациента.

Во всех случаях необходимо быть готовым при необходимости оказать экстренную помощь пациенту.

При возникновении реакций гиперчувствительности (см. «Побочные действия») введение контрастного средства следует немедленно прекратить и при необходимости начать адекватную терапию, предпочтительно внутривенно. Поэтому для в/в введения контрастного средства целесообразно использовать гибкий катетер. Чтобы в неотложных случаях суметь принять экстренные меры, необходимо иметь наготове соответствующие ЛС, эндотрахеальную интубационную трубку и аппарат для искусственной вентиляции легких. Следует учитывать, что пациенты, принимающие бета-адреноблокаторы, могут быть резистентны к лечению реакций гиперчувствительности препаратами, обладающими бета-агонистическим действием. Необходима осторожность при применении йодсодержащих контрастных средств у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы.

При проведении премедикации рекомендуется использовать ГКС.

Нарушения функции щитовидной железы. Особенно тщательно взвешивать соотношение риск/польза следует у пациентов с установленным или подозреваемым гипертиреозом или зобом, так как йодсодержащие контрастные средства могут вызывать у них гипертиреоз или тиреотоксический криз. Следует рассмотреть необходимость оценки функции щитовидной железы до введения препарата Ультравист и/или назначить в профилактических целях тиреостатическую терапию у больных с установленным или подозреваемым гипертиреозом.

Возраст. Сосудистая патология и неврологические нарушения, обычно имеющиеся у пожилых людей, повышают риск развития побочных реакций на йодсодержащие контрастные средства.

Тяжелое состояние пациента. Необходимость проведения исследования должна быть особенно тщательно оценена у пациентов с тяжелым общим состоянием.

Поражение почек. У всех пациентов, которым вводят Ультравист, следует

обеспечивать адекватную гидратацию до введения контрастного средства, предпочтительно с помощью внутрисосудистой инфузии до и после процедуры, пока контрастное средство не будет выведено почками. До выведения контрастного средства почками необходимо исключить дополнительную нагрузку на почки в виде нефротоксических лекарственных средств, пероральных холецистографических средств, ограничения артериального кровотока в почках, ангиопластики почечных артерий, обширных хирургических вмешательств и т.д.

Следует отложить новое исследование с введением контрастного средства до восстановления функции почек до исходного уровня.

У пациентов, находящихся на диализе, вводимые контрастные средства выводятся из организма в процессе диализа.

Заболевания ЦНС. Наличие внутричерепных опухолей или метастазов, а также эпилепсии может способствовать увеличению частоты возникновения судорожных эпизодов после введения контрастного препарата. Неврологические осложнения чаще возникают при проведении церебральной ангиографии или подобных исследований.

Алкоголизм. Необходимо соблюдать осторожность при проведении исследования у больных алкоголизмом и наркоманией в связи с возможностью снижения судорожного порога.

Ангиография. Одним из свойств неионных контрастных веществ является их крайне малое воздействие на нормальные физиологические функции организма. Именно поэтому неионные контрастные вещества обладают меньшей антикоагулянтной активностью *in vitro*, чем ионные. Ряд факторов, помимо свойств самого контрастного средства, таких как продолжительность исследования, число инъекций, свойства катетера и шприца, состояние болезни и проводимое лечение, может влиять на развитие тромбоэмболических осложнений. Поэтому при проведении катетеризации сосуда необходимо учитывать эти факторы и уделять повышенное внимание выполнению техники ангиографии, а также промывать катетер физиологическим раствором (при необходимости с добавлением гепарина) и максимально сократить сроки проведения этой процедуры, чтобы свести к минимуму риск возникновения тромбозов и эмболии.

Использование пластиковых шприцов вместо стеклянных может уменьшить, но не ликвидировать вероятность свертывания крови *in vitro*.

Необходима осторожность при исследовании больных с гомоцистинурией из-за опасности тромбозов и эмболии.

Введение под оболочки мозга. Большинство побочных реакций после проведения миелографии развивается в течение нескольких часов после введения контрастного средства. В этот период следует наблюдать за состоянием пациента. Больные, с эпилепсией в анамнезе или получающие противосудорожную терапию, должны продолжить лечение соответствующими препаратами во время проведения исследования с введением контрастного средства под оболочки мозга.

Необходима осторожность при исследовании больных алкоголизмом и наркоманией в связи с возможностью снижения судорожного порога.

Миелография. Чем больше пациент двигается или напрягает свои мышцы после введения контрастного средства, тем скорее оно смешивается с биологическими жидкостями других областей, не относящимся к обследуемой области. Вследствие этого плотность контрастирования уменьшается быстрее обычного.

Для исключения дискомфорта, вызванного потерей спинно-мозговой жидкости, пациенту нужно отдыхать около 18 ч. В этот период следует следить за возможностью развития побочных реакций. Больные со сниженным

порогом судорожной активности должны находится под особенно тщательным наблюдением в течение нескольких часов.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций, 240 мг йода/мл.* По 10 или 50 мл во флаконах нейтрального стекла (Евр. Фарм.), укупоренных резиновыми пробками (Евр. Фарм.), закатанных алюминиевыми колпачками и закрытых пластмассовыми крышками. 10 флаконов помещают в картонную пачку.

Раствор для инъекций, 300 мг йода/мл. По 10, 20 или 50 мл во флаконах нейтрального стекла (Евр. Фарм.), укупоренных резиновыми пробками (Евр. Фарм.), закатанных алюминиевыми колпачками и закрытых пластмассовыми крышками. 10 флаконов помещают в картонную пачку.

Раствор для инъекций, 370 мг йода/мл. По 30, 50 или 100 мл во флаконах нейтрального стекла (Евр. Фарм.), укупоренных резиновыми пробками (Евр. Фарм.), закатанных алюминиевыми колпачками и закрытых пластмассовыми крышками. 10 флаконов помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Урапидил (Urapidilum)*

Синонимы

Эбрантил®: капс. пролонг., р-р для в/в введ. *(Takeda)* 707

Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат + Мятное масло + Хмелевое масло (Phenobarbitalum + Aethylii bromisovalerianas + Oleum Menthae piperitae + Oleum Humuli lupuli)

Синонимы

Валокордин®: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* 202

ФЛОГЭНЗИМ (PHLOGENZYM®)

Mucos Pharma GmbH & Co, KG (Германия)

табл. п.о. раствор./кишечн., бл. 20, кор. 2

Флогэнзим

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

♣**Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой . . . . 1 табл.**

активные вещества:

бромелаин . . . . . 450 ЕД (FIP)

трипсин . . . . . 1440 ЕД (FIP) (24 μkat)

рутин (рутозид) . . . . . 100 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 148,58 мг; кукурузный крахмал — 24 мг; стеарат магния — 12,72 мг; стеариновая кислота — 11,28 мг; вода очищенная — 6,6 мг; кремния диоксид коллоидный — 6,36 мг; тальк — 2,46 мг

оболочка: метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1) — 11,89 мг; макрогол 6000 — 0,67 мг; тальк — 4,08 мг; триэтилцитрат — 1,2 мг; ванилин — 0,15 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки двояковыпуклые круглой формы, покрытые оболочкой с гладкой поверхностью зеленовато-желтого цвета, характерным запахом; допускаются незначительные отклонения от однородности окраски: мраморность рисунка, точечные вкрапления.

Ядро таблетки на поперечном разрезе светло-желтого цвета, бугристое, оболочка — светло-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. ФЛОГЭНЗИМ представляет собой лекарственный препарат новой генерации, состоящий из комбинации высокоактивных протеолитических энзимов (ферментов) растительного и животного происхождения, — бромелаина и трипсина в сочетании с рутином. В комбинации энзимы оказывают плейотропное (множественное) действие, обладая разнообразными фармакологическими действиями на патофизиологические и биохимические процессы. Энзимы препарата реализуют свои лечебные эффекты через *противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиагрегантное, фибринолитическое, тромболитическое, противоотечное и вторичное анальгезирующее действия*. Таблетки препарата, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, транзиторно проходят верхние отделы ЖКТ, не травмируя желудок, всасываются в тонком кишечнике путем резорбции интактных молекул (эндоцитоз, пиноцитоз). Протеазы препарата, связываясь с транспортными белками крови (α-2-макроглобулин и α-1-антитрипсин), образуют обратимый комплекс протеаза-антипротеаза, в котором замаскированы антигенные детерминанты экзогенных протеаз препарата, что предотвращает аллергические реакции. В результате образования комплекса с энзимами антипротеаза (α-2-макроглобулин) переходит в активную форму, которая выполняет функцию внеклеточного регулятора провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их перенос, клиренс и элиминацию.

Образование активного комплекса протеаза-антипротеаза позволяет безопасно перемещать протеолитические энзимы по сосудистому руслу к очагу воспаления и к месту травмы, независимо от места локализации в организме. Комплекс удерживает и замедляет выведение протеолитических энзимов препарата из организма, увеличивает время их циркуляции в сосудистом русле и соответственно терапевтический эффект. Попадая в очаг воспаления и раны, протеолитические энзимы расщепляют (гидролизуют) поврежденные белки, ткани и элиминируют (выводят) клеточные обломки (детрит), способствуя ускорению очищения и заживления раны.

Препарат положительно воздействует на ход воспалительного процесса, модулирует защитные реакции организма, что способствует физиологическому течению воспаления на разных стадиях. Протеолитические энзимы препарата ускоряют распад медиаторов воспаления, расщепляют иммунные комплексы и мембранные депозиты, повышают активность фагоцитов, естественных киллерных клеток, стимулируют интерферонogенез. Протеазы препарата снижают уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ-γ, ФНО-α) и способствуют повышению продукции противовоспалительных цитокинов (в т.ч. ИЛ-4, ИЛ-10), регулируют уровень Ig и антител крови. Энзимы препарата ограничивают патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, восстанавливают иммунологическую реактивность организма.

Протеазы препарата снижают уровень трансформирующего фактора роста β, повышение которого приводит к избыточному рубцеванию. Протеолитические энзимы оказывают регулятор-

ное воздействие на синхронизацию процессов образования базальной мембраны (ламинина), модуляцию раневого процесса и экспрессию факторов ангиогенеза (васкулоэндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов и ряда других факторов). Таким образом энзимы препарата способствуют улучшению репаративных процессов, предупреждению образования гипертрофических и келоидных рубцов, развитию спаечной болезни после оперативных вмешательств на брюшной полости.

Энзимы препарата расщепляют и удаляют поврежденные ткани, ускоряют рассасывание гематом и отеков за счет нормализации проницаемости стенок сосудов, уменьшения инфильтрации интерстиция плазматическими белками, увеличения элиминации белкового детрита и депозитов фибрина, улучшения микроциркуляции и трофических процессов в зоне повреждения. Оптимизация протеолитическими энзимами воспалительного процесса за счет уменьшения онкотического давления и отека тканей, снижения давления на нервные окончания, устранения ишемии и нормализации микроциркуляции, прямого протеолиза медиаторов воспаления дает возможность протеазам оказывать вторичное анальгезирующее действие. Одновременно протеолитические энзимы обеспечивают стимуляцию процессов заживления и репарации, снижают риск тромбоэмболических осложнений при длительной иммобилизации, предупреждают развитие трофических нарушений и гнойных осложнений.

Энзимы препарата положительно влияют на улучшение микроциркуляции, повышение доставки кислорода и питательных веществ в рану, уменьшение воспаления в очаге повреждения, поддержание физиологического процесса регенерации и ускорение восстановления функции органов и тканей.

Препарат улучшает реологические свойства крови (вязкость и текучесть) за счет положительного воздействия на функциональное состояние клеток крови и сосудистой стенки, пластичности (деформабельность) эритроцитов, стабилизации проницаемости эндотелия, повышения фибринолитической активности сыворотки крови, уменьшения плотности адгезивных молекул, снижения агрегации (слипания) тромбоцитов.

Протеолитические энзимы уменьшают количество активированных форм тромбоцитов (сфероэхиноцитов) и микро- и макроагрегатов, т.о. уменьшая риск тромбообразования в сосудах, и одновременно участвуют в лизисе образовавшихся тромбов. Протеолитические энзимы уменьшают уровень атерогенных липидов, способствуя повышению ЛПВП, снижению риска развития атеросклероза и сосудистых нарушений.

Препарат улучшает кровоснабжение бронхов и легочной ткани при хронических заболеваниях дыхательных путей, в т.ч. обусловленных курением, улучшает вязкостные свойства бронхиального секрета, функцию мерцательного эпителия, восстанавливает дренажную функцию бронхов, разжижает мокроту, что облегчает дыхание и уменьшает кашель.

Протеолитические энзимы препарата повышают эффективность антибиотиков, одновременно снижая нежелательные эффекты антибиотикотерапии (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника). Протеазы улучшают расщепление субстратов, оптимизируют баланс микробиоты, способствуют восстановлению эндоэкологии кишечника.

ПОКАЗАНИЯ. В комплексной терапии и профилактике следующих заболеваний и состояний:

- *хирургия* — послеоперационное восстановление и реабилитация больных (улучшение репаративных

процессов и регенерации), послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения, предупреждение развития спаечной болезни и образования келоидного рубца, снижение риска тромбоэмболических осложнений при длительной иммобилизации;
- *травматология* — переломы костей, повреждения сухожилий и связок, ушибы и гематомы мягких тканей, спортивные травмы, ожоги, улучшение интеграции эндопротезов, остеосинтез;
- *ангиология* — острые тромбозы глубоких вен, тромбофлебиты поверхностных вен, посттромботическая болезнь, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и другие хронические ангиопатии, нарушения микроциркуляции, лимфатические отеки (лимфедема);
- *урология* — острые и хронические воспаления мочеполового тракта (цистит, уретрит, цистопиелит, простатит);
- *гинекология* — острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза (аднексит, сальпингоофорит), сосудистые осложнения климактерического периода, снижение частоты и выраженности осложнений заместительной гормональной терапии;
- *кардиология* — ИБС, профилактика приступов стенокардии, снижение риска сосудистых катастроф и повторных инфарктов;
- *гастроэнтерология* — гепатиты;
- *ревматология* — ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, реактивный артрит, ревматическое поражение мягких тканей;
- *неврология* — ишемический инсульт, рассеянный склероз;
- *пульмонология* — пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких;
- *стоматология* — предупреждение осложнений в послеоперационный период при экстракции зубов, гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, реабилитация и восстановление после хирургических вмешательств на челюстно-лицевой области, улучшение интеграции имплантатов, остеосинтез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови;
- детский возраст.

С осторожностью: проведение гемодиализа (после консультации с врачом).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Прием препарата с осторожностью после консультации с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Принимать не менее чем за 30 мин до еды, не раскусывая, запивая водой (200 мл). После операции препарат рекомендуется принимать со 2–3-го дня.

Лечение. Препарат принимают после травм и операций или остром воспалении для расщепления и удаления поврежденных тканей, рассасывания гематом, улучшения трофики тканей и репаративных процессов, уменьшения воспаления и отека, снижения риска осложнений — тромбоза, развития спаечной болезни, образования келоидного рубца и нагноения раны: по 3 табл. 3 раза в день в течение 2 нед. В случае необходимости для улучшения восстановления и заживления курс приема препарата может быть продлен до 4 нед и более по 2 табл. 3 раза в день.

Предупреждение осложнений. Для предупреждения отдаленных последствий после операции — тромбоэмболических осложнений, развития спаечной болезни брюшной полости, трофических нарушений при длительном постельном режиме и иммобилизации больного: препарат рекомендуется принимать продолжительным

курсом в дозировке по 2 табл. 3 раза в день в течение 4 нед и более или на весь срок иммобилизации.

Применение с антибиотиками. При назначении антибиотиков препарат применяется для повышения эффективности антибиотикотерапии и уменьшения нежелательных эффектов антибиотиков. Препарат рекомендуется принимать в течение всего курса антибиотикотерапии по 2 табл. 3 раза в день.

Применение с гормонами. При назначении длительных курсов гормонов препарат рекомендуется принимать для снижения риска развития осложнений (тромбозов) по 2 табл. 3 раза в день в течение всего курса приема гормональных препаратов. При назначении заместительной гормональной терапии для снижения риска тромбоза вен нижних конечностей препарат рекомендуется принимать по 2 табл. 3 раза в день повторными курсами по 2 нед с перерывами по 3 недели 3–4 раза в год.

Профилактика. Для предупреждения тромбоза вен нижних конечностей и снижения риска сосудистых катастроф (инфаркта) препарат рекомендуется принимать по 2 табл. 3 раза в день курсом не менее 3–4 нед, повторяя курсы приема препарата 3–4 раза в год.

Изменение курса и дозировок препарата рекомендуется после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат хорошо переносится пациентами. В отдельных случаях может наблюдаться учащение стула, изменение консистенции и запаха стула, которые быстро купируются при временном снижении дозировки препарата. Изредка может возникать аллергическая реакция (кожная сыпь, зуд), которая исчезает после снижения дозы или отмены препарата. При нарушении условий применения препарата возможно возникновение тошноты, вздутия и болей в животе, головной боли, головокружения, экзантемы, общей слабости, ощущения переполненности кишечника. Данные состояния исчезают после снижения дозировки или временной отмены препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Случаев несовместимости с другими ЛС не отмечалось. Применение препарата совместно с антибиотиками повышает эффективность антибиотикотерапии. При применении с гормонами препарат снижает риск тромбообразования.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки препарата неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *В случае инфекционных процессов ФЛОГЭНЗИМ не заменяет антибиотики.*

В случае обострения основного заболевания при приеме препарата рекомендуется временное снижение дозы препарата или временная отмена препарата после консультации с врачом.

Пациентам, страдающим сахарным диабетом, следует учитывать, что каждая таблетка препарата содержит 0,015 ХЕ.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не является допингом, не оказывает негативного влияния на вождение автомобиля и выполнение работ, требующих высокой скорости психических и физических реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой:* в блистерах ПВХ/фольга алюминиевая по 20 шт.; во флаконах из ПЭВД по 800 шт.; в пачке картонной 2, 5 или 10 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Флудрокортизон (Fludrocortisonum)*

Синонимы

Кортинефф: табл.
(Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa S.A.). 397

ХАРТИЛ® (HARTIL®)

Рамиприл*. 605*

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

табл. 10 мг, бл. 7, пач. картон. 4
Хартил®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
активное вещество:
рамиприл . . . . 2,5 мг
5 мг
10 мг
вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат — 2,5/5/10 мг; лактозы моногидрат — 155/94/193,2 мг; крахмал прежелатинизированный 1500 — 30/19,5/39 мг; натрия кроскармеллоза — 4/2,6/5,2; натрия стеарил фумарат — 2/1,3/2,6 мг
табл. 2,5 мг также содержат: Pigment Blend PB-24877 (лактозы моногидрат — 3,8 мг, железа оксид желтый — 0,2 мг)
табл. 5 мг также содержат: Pigment Blend PB-22960 (лактозы моногидрат — 2,47 мг, железа оксид красный — 0,09 мг, железа оксид желтый — 0,04 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки 2,5 мг: желтые или светло-желтые, возможно с мраморной поверхностью, плоские овальные таблетки с фаской, с риской и гравировкой «R2» — на одной стороне таблетки, и рисками на боковых поверхностях.
Таблетки 5 мг: светло-розовые или оранжево-розовые, возможно с мраморной поверхностью, плоские овальные таблетки с фаской, с риской и гравировкой «R3» — на одной стороне таблетки, и рисками на боковых поверхностях.
Таблетки 10 мг: белые или почти белые плоские овальные таблетки с фаской, с риской и гравировкой «R4» — на одной стороне таблетки, и рисками на боковых поверхностях.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Рамиприл ингибирует АПФ, в результате чего (независимо от активности ренина плазмы) развивается гипотензивный эффект (в положении больного «лежа» и «стоя») без компенсаторного увеличения ЧСС.
Подавление активности АПФ уменьшает уровень ангиотензина II, что ведет, в свою очередь, к снижению секреции альдостерона. В результате уменьшения концентрации ангиотензина II, за счет устранения отрицательной обратной связи, происходит повышение активности ренина плазмы. Рамиприл действует на АПФ, циркулирующий в крови и находящийся в тканях, в т.ч. сосудистой стенке. Уменьшает ОПСС или постнагрузку, давление в легочных капиллярах (преднагрузку); повышает сердечный выброс и увеличивает толерантность к физической нагрузке.
При длительном применении рамиприл способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией.
Рамиприл уменьшает частоту аритмий при реперфузии миокарда, улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Рамиприл препятствует распаду брадикинина и стимулирует образование оксида азота (NO) в эндотелии.

Антигипертензивный эффект начинается через 1–2 ч после приема препарата внутрь, максимальный эффект развивается в течение 3–6 ч и сохраняется в течение 24 ч. При ежедневном применении антигипертензивный эффект увеличивается в течение 3–4 нед и сохраняется при длительном лечении (1–2 года).

Антигипертензивная эффективность не зависит от пола, возраста и массы тела пациента. У пациентов с острым инфарктом миокарда рамиприл ограничивает зону распространения некроза, улучшает прогноз жизни; уменьшает летальность в ранний и отдаленный периоды инфаркта миокарда, частоту возникновения повторных инфарктов; уменьшает выраженность проявлений сердечной недостаточности, замедляет ее прогрессирование. При длительном приеме (не менее 6 мес) редуцирует степень легочной гипертензии у пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца.

Рамиприл понижает давление в портальной вене при портальной гипертензии; тормозит микроальбуминурию (в начальных стадиях) и ухудшение почечной функции у пациентов с выраженной диабетической нефропатией. При недиабетической нефропатии, сопровождающейся протеинурией (свыше 3 г/сут) и почечной недостаточностью, замедляет дальнейшее ухудшение функции почек, уменьшает протеинурию, риск повышения уровня креатинина или развития терминальной почечной недостаточности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается в течение 1 ч. Степень всасывания — не менее 50–60% введенной дозы. Почти полностью метаболизируется (в основном, в печени) с образованием активных и неактивных метаболитов.

Активный метаболит — рамиприлат — подавляет активность АПФ примерно в 6 раз сильнее, чем рамиприл. C_{max} рамиприлата в плазме крови достигается через 2–4 ч. Среди известных неактивных метаболитов — дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновая кислота, а также глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

Связывание рамиприла и рамиприлата с белками плазмы крови составляет примерно 73 и 56% соответственно. При приеме обычных доз 1 раз в сутки равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается к 4-му дню приема препарата.

$T_{1/2}$ для рамиприла — 5,1 ч, для рамиприлата — 13–17 ч. Рамиприл имеет многофазный фармакокинетический профиль. После приема внутрь 60% дозы выводится с мочой (в основном, в форме метаболитов), а примерно 40% — с калом. Примерно 2% введенной дозы выделяется с мочой в неизмененном виде.

Выведение рамиприла, рамиприлата и неактивных метаболитов с мочой снижается при почечной недостаточности (что повышает концентрацию рамиприлата).

Снижение ферментативной активности в печени при нарушении ее функции приводит к замедлению преобразования рамиприла в рамиприлат, что может вызвать повышение уровня рамиприла.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой;
- диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия);
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или «коронарной смерти» у пациентов с ИБС, включая пациентов, перенесших

инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аорто-коронарное шунтирование.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к рамиприлу или любому другому компоненту препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе, в т.ч. и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ;
- гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика;
- беременность;
- период лактации;
- первичный гиперальдостеронизм;
- почечная недостаточность (Cl креатинина <20 мл/мин).

С осторожностью: гемодинамически значимый аортальный или митральный стеноз (риск чрезмерного снижения АД с последующим нарушением функции почек); тяжелая первичная злокачественная артериальная гипертензия; тяжелые поражения коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД); нестабильная стенокардия, тяжелые желудочковые нарушения ритма, терминальная стадия ХСН, декомпенсированное «легочное» сердце; заболевания, требующие назначения ГКС и иммунодепрессантов (отсутствие клинического опыта), в т.ч. системные заболевания соединительной ткани; тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность; гиперкалиемия, гипонатриемия (в т.ч. на фоне диуретиков и диеты с ограничением потребления Na^+); начальные или выраженные проявления дефицита жидкости и электролитов; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота); сахарный диабет; угнетение костномозгового кроветворения; состояние после пересадки почки; пожилой возраст; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (примерно 1 стакан), независимо от времени приема пищи.

Дозировку следует установить для каждого больного индивидуально, с учетом терапевтического эффекта и переносимости. Таблетки можно разделять пополам, разламывая по риске.

Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная доза — 2,5 мг 1 раз в день (ежедневно по 1 табл. Хартил® 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2–3 нед. Обычная поддерживающая доза составляет 2,5–5 мг в день (1 табл. Хартил® 2,5 мг или 1 табл. 5 мг). Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая начальная доза — 1,25 мг 1 раз в день (ежедневно по 1/2 табл. Хартила® 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2–3 нед. При необходимости приема более 2,5 мг препарата, эту дозу можно принимать сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

Лечение после инфаркта миокарда. Прием препарата рекомендуется начинать на 3–10-й день после острого инфаркта миокарда. Рекомендуемая начальная доза, в зависимости от состояния больного и времени, прошедшего после острого инфаркта миокарда, составляет по 2,5 мг 2 раза в сутки (1 табл. Хартила® 2,5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта, начальную дозу можно удвоить до 5 мг (2 табл. Хартила® 2,5 мг или 1 табл. Хартила® 5 мг) 2 раза в сутки. Максимальная суточная

доза не должна превышать 10 мг. При непереносимости препарата следует снизить дозу.

Недиабетическая или диабетическая нефропатия. Рекомендуемая начальная доза — 1,25 мг 1 раз в сутки (ежедневно по 1/2 табл. Хартила® 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2–3 нед. При необходимости приема более 2,5 мг препарата, эту дозу можно принимать сразу или разделить на два приема. Рекомендуемая максимальная суточная доза — 5 мг.

Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений. Рекомендуемая начальная доза — 2,5 мг 1 раз в день. В зависимости от переносимости препарата, через 1 нед приема дозу следует повысить вдвое по сравнению с начальной. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 нед приема. Рекомендуемая поддерживающая доза — 10 мг 1 раз в день.

Особые группы пациентов

Пожилые больные. Применение рамиприла у пожилых больных, принимающих диуретики и/или с сердечной недостаточностью, а также нарушениями функции печени или почек, требует особого внимания. Дозировку следует устанавливать индивидуальным подбором доз в зависимости от реакции на препарат.

Больные с почечной недостаточностью. При умеренном нарушении функции почек (Cl креатинина от 20 до 50 мл/мин в расчете на 1,73 м^2) начальная доза обычно составляет 1,25 мг 1 раз в сутки (1/2 табл. Хартил® 2,5 мг в сутки). Максимальная суточная доза не должна превышать 5 мг.

Если клиренс креатинина не измерен, его можно вычислить по уровню креатинина сыворотки крови с применением уравнения Кокрофта (Cockroft):

Для мужчин: клиренс креатинина (мл/мин) = [масса тела, кг ·(140–возраст)/72·креатинин сыворотки (мг/дл)].

Для женщин: результат вычисления по приведенному выше уравнению умножить на 0,85.

Нарушения функции печени. При нарушениях функции печени может одинаково часто наблюдаться сниженный или повышенный эффект на прием препарата Хартил®, поэтому на ранних стадиях лечения больные с нарушениями функции печени нуждаются в тщательном медицинском наблюдении. Максимальная суточная доза в таких случаях не должна превышать 2,5 мг.

У больных, получающих диуретическую терапию, из-за риска значительного снижения АД следует рассмотреть возможность временной отмены или хотя бы снижения дозы диуретиков, не менее чем за 2–3 дня (или больший срок, в зависимости от продолжительности действия диуретиков) до начала приема препарата Хартил®. Для больных, ранее получавших диуретики, обычно начальная доза составляет 1,25 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ССС:* снижение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия; редко — аритмия, усиление нарушения кровообращения органов, вызванного сужением кровеносных сосудов. При чрезмерном снижении АД, в основном, у больных с ИБС и клинически значимым сужением сосудов головного мозга, может развиться ишемия миокарда (стенокардия или инфаркт миокарда) и ишемия головного мозга (возможно с динамическим нарушением мозгового кровообращения или инсультом).

Со стороны мочеполовой системы: развитие или усиление почечной недостаточности, усиление существующей протеинурии, уменьшение объема мочи (в начале приема препарата), снижение либидо.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, слабость, сонливость,

парестезии, нервная возбудимость, беспокойство, тремор, мышечный спазм, нарушения настроения; при использовании в высоких дозах — бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания, обмороки.

Со стороны органов чувств: вестибулярные нарушения, нарушения вкуса (например металлический вкус), обоняния, слуха и зрения, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея или запор, боль в эпигастральной области, сухость во рту, жажда, снижение аппетита, стоматит, повышенная чувствительность или воспаление слизистой оболочки щек, панкреатит; редко — гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени с развитием острой печеночной недостаточности.

Со стороны дыхательной системы: сухой кашель, бронхоспазм (у пациентов с повышенной возбудимостью кашлевого рефлекса), одышка, ринорея, ринит, синусит, бронхит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, конъюнктивит, фотосенсибилизация; редко — ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани, эксфолиативный дерматит, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пузырчатка (пемфигус), серозит, онихолизис, васкулит, миозит, миалгия, артралгия, артрит, эозинофилия.

Со стороны органов кроветворения: анемия, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Возможно снижение числа эритроцитов, депрессия костного мозга.

Прочие: судороги, алопеция, гипертермия, потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, повышение уровня азота мочевины, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперкалиемия, гипонатриемия; крайне редко — повышение титра антинуклеарного фактора.

Влияние на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденного, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация черепа, гипоплазия легких.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Аллопуринол, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, вызывающие изменения крови:* повышение риска нарушений со стороны системы кроветворения.

Противодиабетические препараты (инсулин или производные сульфанилмочевины): чрезмерное снижение уровня сахара крови. Этот феномен может быть связан с тем, что ингибиторы АПФ могут повышать чувствительность тканей к инсулину.

Антигипертензивные средства (например диуретики) или другие средства, обладающие антигипертензивным действием (например нитраты, трициклические антидепрессанты и анестетики): возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Соли калия и калийсберегающие диуретики, гепарин: не рекомендуется одновременный прием с рамиприлом из-за риска развития гиперкалиемия.

Соли лития: повышение уровня лития в сыворотке крови увеличивает риск кардио- и нефротоксичности.

НПВС и соли натрия: снижение эффективности ингибиторов АПФ.

Мембраны с высокой гидравлической проницаемостью и сульфат декстрана: имеются сообщения об угрожающих жизни анафилактоидных реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактоидные реакции также от-

мечались у пациентов, подвергнутых аферезу ЛПНП с поглощением сульфатом декстрана.

При десенсибилизирующей терапии, проводимой для снижения аллергической реакции на укусы насекомых (например пчел и ос) во время приема ингибиторов АПФ может возникнуть тяжелая, угрожающая жизни анафилактоидная реакция (падение АД, нарушение дыхания, рвота, кожные реакции). Поэтому ингибиторы АПФ нельзя давать больным, получающим десенсибилизирующую терапию.

Алкоголь: рамиприл может усилить действие алкоголя.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного баланса, острая почечная недостаточность.

Лечение: в случае легкой передозировки — промывание желудка, введение адсорбентов и сульфата натрия (желательно в течение 30 мин после приема).

При острой передозировке: контроль и поддержание жизненно-важных функций в условиях отделения интенсивной терапии; при снижении АД — введение катехоламинов и ангиотензина II. Больного следует уложить на спину с возвышенным положением ног; показано введение дополнительных количеств жидкости и натрия.

Неизвестно, ускоряют ли выведение рамиприла форсированный диурез, гемофильтрация и коррекция pH мочи. Это следует учитывать при рассмотрении возможности гемодиализа и гемофильтрации (см. раздел «Противопоказания»).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время лечения препаратом Хартил® необходим регулярный медицинский контроль.

После приема первой дозы, а также при увеличении дозировки диуретика и/или препарата Хартил® больные должны находиться в течение 8 ч под врачебным наблюдением во избежание развития неконтролируемой гипотензивной реакции, рекомендуется многократное измерение АД.

По возможности следует скорректировать дегидратацию, гиповолемию, снижение числа эритроцитов до начала приема препарата. Если эти нарушения носят тяжелый характер, прием рамиприла не следует начинать или продолжать до принятия мер, предупреждающих чрезмерное падение АД и нарушение функции почек.

Тщательное наблюдение требуется больным с поражением почечных сосудов (например клинически незначимым стенозом почечной артерии или гемодинамически значимым стенозом артерии единственной почки), нарушением функции почек, при выраженном снижении АД, в основном у больных с сердечной недостаточностью, а также после трансплантации почки.

Нарушение функции почек можно выявить по повышенным уровням мочевины и креатинина сыворотки крови, особенно если пациент принимает диуретики.

Из-за снижения синтеза ангиотензина II и секреции альдостерона, в сыворотке крови может снизиться уровень натрия и повыситься уровень калия. Гиперкалиемия чаще встречается при нарушении функций почек (например при диабетической нефропатии) или одновременном приеме с калийсберегающими диуретиками.

В случае чрезмерного снижения АД больного следует уложить и приподнять нижние конечности; также может потребоваться введение жидкости и другие меры.

Изменения крови более вероятны у пациентов с нарушенной функцией почек и сопутствующим заболеванием соединительной ткани (например системной красной волчанкой и склеродермией), а также в случае применения других средств, влияющих на кроветворную и иммунную системы.

Уровень натрия в сыворотке крови следует также регулярно проверять у больных, принимающих диуретики

одновременно с препаратом Хартил®. Следует также регулярно проверять количество лейкоцитов во избежание развития лейкопении. Контроль должен быть более частым в начале терапии и у пациентов, принадлежащих к любой группе риска.

При недостаточности лактазы, галактоземии или синдроме нарушения всасывания глюкозы/лактозы следует учитывать, что каждая таблетка препарата Хартил® содержит следующие количества лактозы: таблетки по 2,5 мг — 158,8 мг, таблетки по 5 мг — 96,47 мг, таблетки по 10 мг — 193,2 мг.

Мембраны с высокой гидравлической проницаемостью и сульфат декстрана: имеются сообщения об угрожающих жизни анафилактоидных реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактоидные реакции также отмечались у пациентов, подвергнутых аферезу ЛПНП с поглощением сульфатом декстрана.

Опыт применения рамиприла у детей, больных с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 20 мл/мин/1,73 м^2) и у больных во время диализа ограничен.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В начале лечения снижение АД может повлиять на способность концентрации внимания. В этом случае пациентам рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничения определяется для каждого пациента индивидуально.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг.* По 7 табл. в блистере. 2 или 4 блистера (по 14 или 28 табл.) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХАРТИЛ®-Д (HARTIL®-D)

Гидрохлоротиазид + **Рамиприл****..... 245

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

табл. 5 мг + 25 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Хартил®-Д

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки

(2,5 мг + 12,5 мг) . . . . 1 табл.
активное вещество:
рамиприл ..... 2,5 мг
гидрохлоротиазид ..... 12,5 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 25 мг; гипромеллоза — 4 мг; кросповидон — 4 мг; МКЦ — 30,4 мг; натрия стеарилфумарат — 1,6 мг

Таблетки (5 мг + 25 мг) . . . 1 табл.
активное вещество:
рамиприл ..... 5 мг
гидрохлоротиазид ..... 25 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 50 мг; гипромеллоза — 8 мг; кросповидон — 8

мг; МКЦ — 60,8 мг; натрия стеарилфумарат — 3,2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 2,5 мг + 12,5 мг:* белые овальные таблетки с фаской, с риской на обеих сторонах, на одной стороне таблетки — гравировка «2.5» и «12.5» по разные стороны от риски. *Таблетки 5 мг + 25 мг:* белые овальные таблетки с фаской, с риской на обеих сторонах, на одной стороне таблетки — гравировка «5» и «25» по разные стороны от риски.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Таблетки рамиприла/гидрохлоротиазида обладают антигипертензивным и диуретическим эффектами. Рамиприл и гидрохлоротиазид используются в отдельности или вместе при лечении повышенного АД. Антигипертензивные эффекты обоих компонентов дополняют друг друга (аддиция), а гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида снижается рамиприлом.

Рамиприл

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

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

Использование рамиприла приводит к выраженному снижению периферического сосудистого сопротивления. Обычно не наблюдается существенных изменений скорости почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Прием таблеток рамиприла пациентами с артериальной гипертензией снижает АД в положении «стоя» и «лежа» без компенсаторного учащения ЧСС. У большинства больных антигипертензивный эффект проявляется спустя 1–2 ч после приема одной дозы. Степень выраженности эффекта достигает максимума через 3–6 ч после приема.

Как правило, антигипертензивный эффект после однократного приема сохраняется на протяжении 24 ч. При продолжительном лечении рамиприлом максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается через 2–4 нед. Показано, что при долгосрочной терапии антигипертензивный эффект удается поддерживать в течение 2 лет. Резкое прекращение приема рамиприла не приводит к быстрому и чрезмерному повышению АД.

Гидрохлоротиазид

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

Выведение электролитов и воды начинается примерно через 2 ч после приема, максимальный эффект достигается за 3–6 ч и сохраняется в течение 6–12 ч. Антигипертензивный эффект достигается за 3–4 дня лечения и длится в течение 1 нед после завершения приема препарата. При длительном лечении снижение АД достигается при использовании меньших доз, чем необходимые для диу-

ретического эффекта. Снижение АД сопровождается небольшим повышением скорости клубочковой фильтрации, сосудистого сопротивления почечного русла и активности ренина в плазме крови.

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Рамиприл*

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

Рамиприл является пролекарством, подвергается метаболизму при «первом прохождении» через печень, в результате чего образуется (за счет гидролиза, главным образом в печени) единственный активный метаболит — рамиприлат. Помимо превращения в активный метаболит рамиприлат, рамиприл конъюгирует с глюкуроновой кислотой и превращается в дикетопиперазиновый сложный эфир рамиприла. Рамиприлат также подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой и превращается в дикетопиперазин-рамиприлат (кислоту). Благодаря активации/метаболизму рамиприла биодоступность после приема внутрь составляет примерно 20%. После приема внутрь 2,5–5 мг рамиприла биодоступность рамиприлата составляет примерно 45% биодоступности, зарегистрированной после в/в введения таких же доз рамиприла.

C_{max} рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 ч после приема внутрь, рамиприлата — в течение 2–4 ч после приема рамиприла внутрь. $T_{1/2}$ рамиприла — примерно 1 ч. После в/в введения, объем распределения рамиприла — примерно 90 л (1,2 л/кг), а рамиприлата — 500 л (6,7 л/кг). Связывание с белками плазмы крови составляет для рамиприла и рамиприлата примерно 73 и 56% соответственно. Эксперименты на лактирующих животных показали, что рамиприл выводится с грудным молоком.

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

После приема внутрь 10 мг меченого рамиприла около 40% радиоактивности выделяется через кишечник и 60% — почками. После в/в введения рамиприла примерно 50–60% дозы определяется в моче (в виде рамиприла и его метаболитов); по-видимому, примерно 50% выводится, минуя почки. После в/в введения рамиприлата примерно 70% вещества и его метаболитов определяются в моче, из чего следует, что около 30% рамиприлата выводится, минуя почки. В течение 24

ч после приема внутрь 5 мг рамиприла пациентами с катетером, выводящим образующуюся желчь, обнаружены равные величины выведения рамиприла и его метаболитов почками и желчью. Примерно 80–90% метаболитов, выделяющихся почками и желчью, было представлено рамиприлатом и препаратами его дальнейшего метаболизма. На долю глюкуронида и дикетопиперазинового производного рамиприла приходилось примерно 10–20%, а неметаболизированный рамиприл составлял примерно 2% от общего количества рамиприла.

Фармакокинетика рамиприла и рамиприлата у здоровых добровольцев мало зависит от возраста (не обнаружено отличий между молодыми людьми и лицами в возрасте от 65 до 75 лет). У пациентов с нарушением функции почек выведение рамиприлата почками снижается.

Почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина и коррелирует с ним. За счет этого концентрация рамиприлата в плазме крови бывает выше, а его выведение осуществляется в течение более продолжительного времени, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Если рамиприл вводится в высоких дозах (10 мг), нарушение функции печени замедляет активацию рамиприла (превращение в рамиприлат) и приводит к увеличению его концентрации в плазме крови. Выведение рамиприлата замедляется.

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

Гидрохлоротиазид

Примерно 70% гидрохлоротиазида всасывается после приема внутрь, и его биодоступность также составляет 70%. После приема внутрь 12,5 мг гидрохлоротиазида концентрация в плазме крови достигает максимума (70 нг/мл) в течение 1,5–4 ч; 25 мг гидрохлоротиазида концентрация в плазме крови достигает максимума (142 нг/мл) через 2–5 ч; 50 мг гидрохлоротиазида концентрация в плазме достигает максимума (260 нг/мл) через 2–4 ч. Примерно 40% гидрохлоротиазида связывается с белками плазмы крови. Гидрохлоротиазид в небольших количествах выводится с грудным молоком.

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

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

Согласно результатам последних исследований, гидрохлоротиазид частично выводится с желчью. Значимых изменений фармакокинетики при циррозе печени не наблюдается. У пациентов с сердечной недостаточностью фармакокинетика не исследовалась.

Рамиприл и гидрохлоротиазид

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

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к рамиприлу и другим ингибиторам

АПФ, тиазидам или производным сульфонамида, а также к любому из вспомогательных веществ препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе, в т.ч. связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ;
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- выраженные нарушения функции почек (Cl креатинина <30 мл/1,73 м^2), анурия;
- выраженные нарушения функции печени и/или холестаз;
- первичный альдостеронизм;
- артериальная гипотензия (см. «Особые указания»);
- гемодиализ;
- состояние после трансплантации почек (отсутствие опыта применения);
- непереносимость галактозы, наследственный дефицит лактазы или синдром нарушения всасывания глюкозы-галактозы (из-за содержания в препарате лактозы);
- беременность и период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: тяжелые поражения коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД); нестабильная стенокардия; тяжелые желудочковые нарушения ритма сердца; хроническая сердечная недостаточность IV стадии; декомпенсированное «легочное сердце»; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота); системные заболевания соединительной ткани; сахарный диабет; угнетение костномозгового кроветворения; пожилой возраст; аортальный и митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; подагра; гиперкалиемия; гипонатриемия (в т.ч. на фоне приема диуретиков и диеты с ограничением потребления соли); гипокалиемия; гиперкальциемия; ИБС; почечная и/или печеночная недостаточность; цирроз печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность*

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

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

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

Женщинам, принимавшим Хартил®-Д во время беременности (начиная со II триместра), необходимо пройти УЗИ для проверки состояния почек и черепа у плода.

Период лактации

Хартил®-Д противопоказан в период кормления грудью. И рамиприл и гидрохлоротиазид выделяются в грудное молоко. Снижение и прекращение выделения молока связывают с приемом тиазидов в период грудного вскармливания. Могут наблюдаться реакции повышенной чувствительности к ЛС группы сульфонами-

дов, гиперкалиемия и ядерная желтуха. Из-за возможности серьезных побочных эффектов у грудных детей необходимо рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* однократно ежедневно утром, запивая достаточным количеством жидкости. Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи. Таблетки не предназначены для разделения на части.

Взрослые

Назначать комбинированный препарат Хартил®-Д рекомендуется только после индивидуального подбора доз каждого из компонентов. Дозу можно увеличивать с интервалом не менее 3 нед. Обычная начальная доза — 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида. Обычная поддерживающая доза — 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида или 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида. Рекомендуемая максимальная суточная доза — 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Пожилые пациенты и пациенты с нарушением функции почек

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

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

Хартил®-Д противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек, т.е., когда Cl креатинина <30 мл/мин/1,73 м^2.

Нарушение функции печени

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

Не допускается прием препарата Хартил®-Д пациентами с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. «Противопоказания»).

Дети и подростки (в возрасте до 18 лет)

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

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

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

Частота определяется следующим образом: часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), в т.ч. в единичных случаях.

Нарушения системы крови и лимфы: редко — снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, лейкопения, тромбоцитопения; очень редко — агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Нарушения метаболизма и питания: часто — гипокалиемия, повышение уровня мочевой кислоты, мочевины и креатинина в крови, гипергликемия,

подагра; нечасто — гиперкалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперхлоремия, гиперкальциемия; редко — нарушения водно-электролитного баланса (особенно у пациентов с заболеванием почек), гипохлоремия, метаболический алкалоз; очень редко — увеличение уровня триглицеридов в сыворотке крови, гиперхолестеринемия, повышение уровня сывороточной амилазы, декомпенсация сахарного диабета.

Нарушения психики: нечасто — апатия, нервозность; редко — чувство страха, спутанность сознания, нарушение сна.

Нарушения со стороны нервной системы: часто — головокружение, утомляемость, головная боль, слабость; нечасто — сонливость; редко — беспокойство, нарушение обоняния, равновесия, парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто: конъюнктивит, блефарит; редко — преходящая близорукость, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха: редко — звон в ушах.

Нарушения со стороны ССС: выраженное снижение АД; нечасто — отек лодыжек; редко — обморок, тромбоэмболические осложнения; очень редко — стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии, сердцебиение, тахикардия, динамическое нарушение мозгового кровообращения, кровоизлияние в мозг, обострение течения болезни Рейно, васкулит, заболевания вен, тромбоз, эмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы: сухой кашель, бронхит; редко — одышка, синусит, ринит, фарингит, глоссит, бронхоспазм, аллергическая интерстициальная пневмония; очень редко — ангионевротический отек с летальной обструкцией дыхательных путей [1], отек легких вследствие повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду.

Нарушения со стороны органов пищеварения: тошнота, боль в животе, рвота, диспепсия; нечасто — спазмы в эпигастральной области, жажда, запор, диарея, потеря аппетита; редко — сухость во рту, рвота, нарушение вкуса, воспаление слизистых оболочек рта и языка, сиаладенит, глоссит; очень редко — непроходимость кишечника, геморрагический панкреатит.

Нарушения со стороны печени: редко — повышение активности печеночных ферментов и/или билирубина [2]; очень редко — холестатическая желтуха [2], гепатит, холецистит (на фоне желчекаменной болезни), некроз печени.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки [3]: нечасто — фотосенсибилизация, кожный зуд, крапивница; редко — приливы крови к лицу, усиленное потоотделение, периферические отеки; очень редко — многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции типа псориатических или пемфигоидных, системная красная волчанка, алопеция, обострение псориаза, онихолиз.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: редко — мышечный спазм, миалгия, артралгия, мышечная слабость, артрит; очень редко — паралич.

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

Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочных желез: нечасто — снижение либидо; редко — импотенция.

Общие нарушения: очень редко — анафилактические реакции, ангионевротический отек [1].

[1] Ангионевротический отек чаще развивается у лиц негроидной расы. У

X

небольшой группы пациентов возникновение ангионевротического отека лица и орофарингеальной области связывается с приемом ингибиторов АПФ.

[2)] В случае желтухи или повышения активности печеночных ферментов пациента необходимо взять под медицинское наблюдение.

[3)] Если кожные реакции ярко выражены, необходима срочная консультация врача.

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

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

Рамиприл

Диуретики. Назначение диуретика пациенту, принимающему рамиприл, обычно приводит к суммации антигипертензивного эффекта.

У пациентов, которые уже принимают диуретики, особенно тех, кому диуретики назначены недавно, добавление рамиприла может иногда вызывать чрезмерное снижение АД. Вероятность симптомов артериальной гипотензии под влиянием рамиприла снижается, если прекратить принимать диуретик перед началом лечения рамиприлом (см. «Особые указания»).

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты (нейролептики)/анестетики. Прием некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств на фоне ингибиторов АПФ может усилить артериальную гипотензию (см. «Особые указания»).

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

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

Тромболитики и/или бета-адреноблокаторы. Рамиприл можно применять на фоне приема тромболитиков и бета-адреноблокаторов.

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

НПВС, в т.ч. ацетилсалициловая кислота (3 г/сут). Рамиприл можно применять на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (в небольших дозах под наблюдением врача). Длительный прием НПВС может ослабить гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Эффекты НПВС и ингибиторов АПФ на повышение уровня калия в сыворотке крови суммируются, что может привести к нарушению функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. В редких случаях может наблюдаться острая почечная недостаточность, особенно при нарушении функции почек, например у пожилых или обезвоженных пациентов.

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

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

Ловастатин. Одновременный прием ингибиторов АПФ и ловастатина повышает риск гиперкалиемии.

Прокаинамид, цитостатики и иммунодепрессанты. Прием этих препаратов одновременно с ингибиторами АПФ может повышать риск лейкопении.

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

Гидрохлоротиазид

Амфотерицин В (парентерально), карбеноксолон, кортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) или слабительные стимулирующего действия. Гидрохлоротиазид может вызвать электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию.

Соли кальция. При одновременном приеме этих препаратов с тиазидными диуретиками снижение выведения ионов кальция может повысить уровень кальция в сыворотке крови.

Сердечные гликозиды. Повышается риск отравления препаратами наперстянки и тиазидной гипокалиемии.

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

Недеполяризующие миорелаксанты (в т.ч. тубокурарина хлорид). Гидрохлоротиазид может усиливать действие этих ЛС.

ЛС, вызывающие тахикардию типа «пируэт». Риск гипокалиемии вынуждает соблюдать осторожность при одновременном приеме гидрохлоротиазида и препаратов, вызывающих тахикардию типа «пируэт», например некоторых антипсихотических и других средств.

Соталол. На фоне тиазидной гипокалиемии повышается риск аритмии вследствие приема соталола.

Рамиприл/гидрохлоротиазид

Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики или калийсодержащие солезаменители. Хотя уровень калия в сыворотке крови при клинических исследованиях ингибиторов АПФ обычно оставался в пределах нормы, у некоторых пациентов все же развивалась гиперкалиемия. Риск гиперкалиемии связывают с рядом факторов, к числу которых относятся почечная недостаточность, сахарный диабет и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), а также калийсодержащих пищевых добавок или солезаменителей. Использование калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителей может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Во время приема рамиприла на фоне калийвыводящих диуретиков, гипокалиемия, вызванная их приемом, может быть ослаблена.

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

уровня лития в сыворотке крови (см. «Особые указания»).

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

Пероральные гипогликемические средства (например производные сульфомочевины и бигуанидины, такие как метформин) и инсулин. Возможно, гидрохлоротиазид ослабляет гипогликемический эффект этих средств, в то время как рамиприл потенцирует его.

Натрия хлорид. Ослабление антигипертензивного эффекта фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида.

Лечение высокими дозами салицилатов (>3 г/сут). Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое воздействие салицилатов на ЦНС.

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

Лечение: лечение при передозировке или отравлении зависит от способа и длительности приема препарата, а также типа и степени выраженности симптомов. Помимо общих мер (предотвращение всасывания путем промывания желудка и приема активированного угля, ускорение прохождения через кишечник с помощью сульфата натрия) необходимы наблюдение и поддерживающая (иногда интенсивная) терапия. Рамиприл может быть полностью удален из организма путем диализа (обратите внимание на «Особые указания»; рамиприл — *Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе*).

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

Если ангионевротический отек носит угрожающий жизни характер и охватывает язык, голосовую щель и/или гортань, рекомендуется принять следующие неотложные меры:

- немедленное п/к введение 0,3–0,5 мг эпинефрина (адреналина) или медленное в/в введение адреналина, в сочетании с контролем ЭКГ и АД;
- в/в или в/м введение глюкокортикоидов;
- также рекомендуется ввести антигистаминные средства;
- в дополнение к адреналину можно ввести C_1-инактиватор, если известно, что у пациента дефицит C_1-инактиватора (белка, подавляющего связывание C_1-компонента комплемента иммунным комплексом; его недостаточность приводит к неконтролируемой активации ранних компонентов комплемента и образованию кининоподобного фактора, вызывающего повышение сосудистой проницаемости и приводящего к развитию ангионевротического отека).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Рамиприл*

Симптомы артериальной гипотензии. У больных неосложненной артериальной гипертензией симптомы артериальной гипотензии наблюдаются редко. У больных артериальной гипертензией, принимающих рамиприл, вероятность развития артериальной гипотензии возрастает при уменьшении ОЦК (например в результате лечения диуретиками, ограничения потребления с пищей соли, проведения диализа, диареи или рвоты), а также при тяжелых формах ренин-зависимой артериальной гипертензии. Симптомы арте-

риальной гипотензии наблюдались у пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от того, сочетается ли она с почечной недостаточностью. Это наиболее часто наблюдается у больных с более тяжелой сердечной недостаточностью, вынужденных принимать высокие дозы «петлевых» диуретиков, у которых наблюдается гипонатриемия или функциональная почечная недостаточность. Пациенты с повышенным риском артериальной гипотензии нуждаются в пристальном наблюдении в начальном периоде лечения и при подборе дозы. Это также относится к пациентам с ИБС или заболеванием сосудов мозга, у которых значительное падение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения. В случае артериальной гипотензии пациента необходимо положить на спину, ноги приподнять и при необходимости сделать в/в вливание раствора натрия хлорида. Преходящая гипотензивная реакция не является противопоказанием для последующего приема препарата. У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих нормальное или низкое АД, рамиприл может вызвать дополнительное снижение сАД. Этот эффект можно предвидеть, поэтому он обычно не является основанием для прекращения лечения. Если артериальная гипотензия проявляется симптомами, может возникнуть необходимость уменьшить дозу или прекратить лечение.

Аортальный и митральный стенозы/гипертрофическая кардиомиопатия. Как и прочие ингибиторы АПФ, рамиприл требует осторожности при назначении пациентам с аортальным стенозом или затруднением выброса из левого желудочка (например при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии). В отдельных случаях гемодинамическая картина может сделать недопустимым прием фиксированного сочетания рамиприла и гидрохлоротиазида.

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

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

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

У некоторых больных артериальной гипертензией без явного заболевания сосудов почек прием рамиприла, особенно на фоне диуретиков, вызывает повышение уровня мочевины и креатинина в крови; эти изменения, как правило, бывают незначительными и преходящими.

Вероятность их возникновения выше у больных, уже страдающих нарушением функции почек. В таких случаях может возникнуть необходимость

в снижении дозы и/или прекращении приема диуретика и/или рамиприла.
Состояние после трансплантации почки. В связи с отсутствием опыта применения рамиприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, рамиприл не рекомендуется принимать таким пациентам.
Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани редко развивается у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, в т.ч. рамиприл. В период лечения ангионевротический отек может развиться в любое время. В этом случае прием рамиприла следует немедленно прекратить, провести соответствующее лечение и установить наблюдение за пациентом; прежде чем отпустить пациента, следует убедиться в том, что все симптомы отека ликвидированы. Даже в тех случаях, когда отек ограничивается только языком и признаки нарушения дыхания отсутствуют, пациенты могут нуждаться в длительном наблюдении, поскольку лечение ангистаминными средствами и кортикостероидами может оказаться недостаточным. В редких случаях зарегистрирована смерть пациентов вследствие ангионевротического отека гортани или языка.
Если отек распространяется на язык, голосовые связки или гортань, весьма вероятно перекрытие дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на органах дыхания. В таких случаях необходимо принять меры неотложной терапии (см. «Передозировка»). Она может включать введение эпинефрина (адреналина) и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением вплоть до полного и стойкого исчезновения симптоматики.
У пациентов, имеющих в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека в ответ на прием ингибитора АПФ.
Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе. Имеются сообщения об анафилактоидных реакциях у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например AN69) при одновременном применении ингибиторов АПФ. В таких случаях следует рассмотреть возможность использования другого типа мембран или антигипертензивных средств другого класса.
Анафилактоидные реакции при аферезе ЛПНП. В редких случаях у пациентов, принимающих ингибитор АПФ на фоне афереза ЛПНП с помощью декстрана сульфата, развиваются угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Таких реакций можно избежать, если временно воздерживаться от приема ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.
Десенсибилизация. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ на фоне десенсибилизирующей терапии (например при интоксикации ядом перепончатокрылых), развиваются длительные анафилактоидные реакции. Если такие пациенты воздерживались от приема ингибиторов АПФ на время десенсибилизации, реакций не наблюдалось, однако случайное введение АПФ провоцировало анафилактоидную реакцию.
Печеночная недостаточность. С приемом ингибиторов АПФ связывают развитие редкого синдрома, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и переходит в скоротечный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома не ясен. Если у пациентов, принимающих рамиприл, развивается желтуха или значительно повышается активность печеночных ферментов, препарат необходимо отменить, оставляя пациента под на-

блюдением врача до исчезновения симптомов.

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

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

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

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

Хирургическое вмешательство/общая анестезия.

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

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

Больные сахарным диабетом. У больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень сахара крови в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ (см. «Взаимодействие»).

Литий. Обычно не рекомендуется сочетать прием лития и рамиприла (см. «Взаимодействие»).

Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики или калийсодержащие солезаменители. Хотя уровень калия в сыворотке крови при

клинических исследованиях ингибиторов АПФ обычно оставался в пределах нормы, у некоторых пациентов все же развивалась гиперкалиемия.

Риск развития гиперкалиемии связывают с рядом факторов, к числу которых относятся почечная недостаточность, сахарный диабет и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), а также калийсодержащих пищевых добавок или солезаменителей. Использование калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителей может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Во время приема рамиприла на фоне калийвыводящих диуретиков, гипокалиемия, вызванная их приемом, может быть ослаблена.

Гидрохлоротиазид

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

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

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

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

Нарушения водно-электролитного баланса. Любому пациенту, получающему лечение диуретиками, необходимо периодически определять содержание электролитов в сыворотке крови.

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

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

погоду возможно развитие гипонатриемии у пациентов с периферическими отеками. Недостаток хлоридов обычно бывает незначительным и не нуждается в лечении. Тиазиды могут снижать выведение ионов кальция с мочой, приводя к незначительному периодическому повышению уровня кальция в крови даже в отсутствие явных нарушений кальциевого метаболизма. Явная гиперкальциемия может указывать на скрытый гиперпаратиреоз. Прием тиазидов следует прекратить до получения результатов исследования функции паращитовидных желез. Было показано, что тиазиды увеличивают почечную экскрецию магния, что может привести к снижению уровня магния в крови.

Нейтропения/агранулоцитоз. Следует прекратить прием комбинации фиксированных доз рамиприла и гидрохлоротиазида в случае возникновения или подозрения на возникновение нейтропении (количество нейтрофилов <1000/мм^3).

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

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

Непереносимость лактозы. Данный лекарственный препарат содержит лактозы моногидрат.

Его не следует назначать пациентам с редким наследственным нарушением толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактазы или синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

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

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 2,5 мг + 12,5 мг, 5 мг + 25 мг.* По 14 табл. в блистере из ПВХ/ПХТФЭ/алюминиевой фольги. 2 блистера упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Хинаприл (Chinaprilum)*

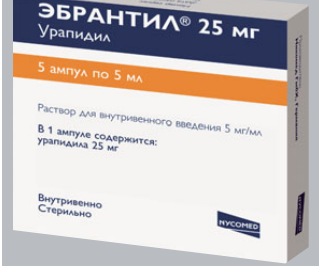
Синонимы

Аккупро®: табл. п.п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 60

ЭБРАНТИЛ® (EBRANTIL®)

Урапидил* 682

Takeda



р-р для в/в введ. 5 мг/мл, амп. 5 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Эбрантил®

Э

р-р для в/в введ. 5 мг/мл, амп. 10 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Эбрантил®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения . . . . . . **. . . . 1 мл**
активное вещество:
урапидила гидрохлорид. . . 5,47 мг (соответствует 5 мг урапидила)
вспомогательные вещества: пропиленгликоль; натрия гидрофосфата дигидрат; натрия дигидрофосфата дигидрат; вода для инъекций

Капсулы пролонгированного действия . . . . . . **. . 1 капс.**
активное вещество:
урапидил. . . . . 30 мг
вспомогательные вещества: сахарная крупка — 62,43 мг; метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:2) — 0,62 мг; тальк — 1,18 мг; диэтилфталат — 0,06 мг; фумаровая кислота — 8,88 мг; гипромеллоза — 11,28 мг; этилцеллюлоза — 1,75 мг; стеариновая кислота — 0,47 мг; гипромеллозы фталат — 0,72 мг
оболочка капсулы: желатин — 32,707 мг; титана диоксид (Е171) — 1,2 мг; краситель железа оксид желтый — 0,293 мг; вода очищенная — 5,8 мг
чернила черные очищенные для маркировки: (шеллак, краситель железа оксид черный (Е172), пропиленгликоль) — не более 0,19мг
сахарная крупка: сахароза — 80–91,5%; кукурузный крахмал — 8,5–20%; вода очищенная — не более 1,5%

Капсулы пролонгированного действия . . . . . . **. . 1 капс.**
активное вещество:
урапидил. . . . . 60 мг
вспомогательные вещества: сахарная крупка — 124,86 мг; метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:2) — 1,24 мг; тальк — 2,35 мг; диэтилфталат — 0,12 мг; фумаровая кислота — 17,77 мг; гипромеллоза — 22,55 мг; этилцеллюлоза — 3,51 мг; стеариновая кислота — 0,95 мг; гипромеллозы фталат — 1,43 мг
оболочка капсулы: желатин — 52,071 мг; титана диоксид (Е171) — 1,764 мг; индигокармин — 0,03 мг; вода очищенная — 9,135 мг
сахарная крупка: сахароза — 80–91,5%; кукурузный крахмал — 8,5–20%; вода очищенная — не более 1,5%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Раствор для в/в введения: прозрачный бесцветный.
Капсулы 30 мг: желатиновые твердые (№4) с непрозрачными корпусом и крышечкой желтого цвета, с нанесенной на корпус надписью черного цвета «Ebr 30».
Капсулы 60 мг: желатиновые твердые (№2) с непрозрачными корпусом и светло-голубой крышечкой.
Содержимое капсул: гранулы желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Раствор Эбрантил® относится к препаратам, блокирующим постсинаптические

α_1-адренорецепторы, благодаря чему снижается периферическое сопротивление. Кроме того, препарат Эбрантил® регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса и обладает слабым β-адреноблокирующим действием. ЧСС, сердечный выброс при его введении не меняются. Низкий сердечный выброс может повышаться за счет снижения сосудистого сопротивления. Ортостатических явлений, как правило, препарат Эбрантил® не вызывает. Блокирует вазоконстрикцию, вызываемую α_2-адренорецепторами, и не вызывает рефлекторной тахикардии, обусловленной вазодилатацией.

Препарат Эбрантил® сбалансированно снижает сАД и дАД, уменьшая периферическое сопротивление.

Урапидил снижает пред- и постнагрузку на сердце, повышает эффективность сердечного сокращения, тем самым, при отсутствии аритмии, препарат увеличивает сниженный минутный объем сердца.

Механизм действия. Препарат Эбрантил® имеет центральный и периферический механизмы действия.

Преимущественно блокирует периферические постсинаптические α_1-адренорецепторы, т.о. препарат блокирует сосудосуживающее действие катехоламинов.

В ЦНС урапидил влияет на активность сосудодвигательного центра, что проявляется в предотвращении рефлекторного изменения тонуса симпатической нервной системы.

Урапидил не влияет на показатели углеводного обмена, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержки жидкости в организме.

Капсулы

Урапидил имеет центральный и периферический механизм действия. Блокирует постсинаптические α_1-адренорецепторы, благодаря чему снижается ОПСС.

Регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса за счет стимуляции серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов сосудодвигательного центра (предотвращает рефлекторное увеличение тонуса симпатической нервной системы).

ЧСС и сердечный выброс не меняются. Низкий сердечный выброс может повышаться за счет снижения ОПСС.

Стимулирует пресинаптические α_2-адренорецепторы.

Снижает сАД и дАД, не вызывает рефлекторной тахикардии.

Снижает пред- и постнагрузку на сердце, повышает эффективность сердечного сокращения, т.о. (при отсутствии аритмии) увеличивает сниженный минутный объем сердца.

Не влияет на показатели углеводного обмена, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержки жидкости в организме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Раствор*

После в/в введения 25 мг урапидила наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата: сначала — быстрое снижение (α-фаза), а затем — медленное (β-фаза).

Период распределения препарата составляет около 35 мин.

V_d — 0,8 л/кг (0,6–1,2 л/кг). Бóльшая часть урапидила метаболизируется в печени. Основной метаболит — гидроксилированное в 4-м положении бензольного кольца производное, которое практически не обладает антигипертензивной активностью.

О-деметилированный метаболит образуется в очень малых количествах и практически также активен, как урапидил. 50–70% урапидила и его метаболитов (15% — в виде активного препарата) выводится почками, остальное выводится через кишечник в виде метаболитов (в основном в виде неактивного парагидроксилированного урапидила).

$T_{1/2}$ после в/в болюсного введения составляет 2,7 ч (1,8–3,9 ч). Связывание с белками плазмы крови — 80%.

Относительно низкая степень связывания с белками плазмы крови минимизирует вероятность взаимодействия урапидила с ЛС, сильно связывающимися с белками плазмы крови.

У пожилых пациентов, а также у пациентов с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью V_d и клиренс урапидила снижены, а $T_{1/2}$ увеличен.

Урапидил проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Капсулы

После приема внутрь 80–90% урапидила всасывается в ЖКТ. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 80%, а V_d — 0,77 л/кг.

C_{max} в плазме крови достигается через 4–6 ч после приема препарата внутрь; $T_{1/2}$ составляет примерно 4,7 ч (3,3–7,6 ч).

Метаболизируется преимущественно в печени. Основной метаболит — гидроксилированное производное (в 4-м положении бензольного кольца), которое практически не обладает антигипертензивной активностью. О-деметилированный метаболит образуется в очень малых количествах и практически так же активен, как урапидил.

50–70% урапидила и его метаболитов (15% — в виде активного вещества) выводится почками, остальное выводится через кишечник в виде метаболитов (в основном в виде неактивного парагидроксилированного урапидила).

У пожилых и у пациентов с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью V_d и клиренс снижены, а $T_{1/2}$ увеличен.

Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Относительная биодоступность капсул пролонгированного действия, по сравнению с раствором урапидила для приема внутрь, составляет 92% (83–103%).

ПОКАЗАНИЯ. *Раствор*

- гипертонический криз;
- рефрактерная гипертензия или тяжелая степень ее выраженности;
- управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции.

Капсулы

Артериальная гипертензия тяжелой степени (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Раствор*

- повышенная чувствительность к препарату;
- аортальный стеноз;
- открытый Боталлов проток;
- беременность;
- период лактации (эффективность и безопасность не установлены);
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: пожилой возраст, нарушение функции печени и/или почек, гиповолемия.

Капсулы

- повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность, период лактации;
- непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы.

С осторожностью: нарушение функции печени, средняя/тяжелая степень почечной недостаточности, хроническая сердечная недостаточность, стеноз аортального или митрального клапана, эмболия легочной артерии, нарушение сократимости миокарда вследствие заболевания сердечной сумки (в т.ч. тампонада, хронический перикардит), одновременное применение с циметидином, пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Капсулы*

Эбрантил® не следует применять во время беременности и в период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по его применению.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Раствор, в/в.*

Вводят струйно или путем длительной инфузии в положении больного лежа.

Гипертонический криз, тяжелая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия

1. *В/в:* 10–50 мг препарата Эбрантил® медленно вводят под контролем АД. Снижение АД ожидается в течение 5 мин после введения. В зависимости от терапевтического эффекта, возможно повторное введение препарата Эбрантил®.

2. *В/в капельная или непрерывная инфузия* с помощью перфузионного насоса. Поддерживающая доза — в среднем 9 мг/ч, т.е. 250 мг препарата Эбрантил® (10 амп. по 5 мл или 5 амп. по 10 мл) в 500 мл раствора для инфузий (1 мг = 44 капли = 2,2 мл).

Максимальное допустимое соотношение — 4 мг препарата Эбрантил® на 1 мл раствора для инфузий.

Рекомендуемая максимальная начальная скорость — 2 мг/мин.

Скорость капельного введения зависит от показателей АД пациента.

Раствор для капельной инфузий, предназначенный для поддержания АД, готовится следующим образом.

Обычно 250 мг препарата (10 амп. по 5 мл или 5 амп. по 10 мл) препарата Эбрантил® добавляют к 500 мл раствора для инфузий, например физиологического раствора, 5 или 10% раствора декстрозы (глюкозы).

Если для введения поддерживающей дозы используется перфузионный насос, то 100 мг (4 ампулы по 5 мл или 2 ампулы по 10 мл) препарата Эбрантил® вводят в шприц перфузионного насоса и разводят до 50 мл физиологическим раствором, 5 или 10% раствором декстрозы (глюкозы).

Управляемое (контролируемое) снижение АД при его повышении во время и/или после хирургической операции.

Непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью в/в введения.

Схема дозирования представлена на рисунке.

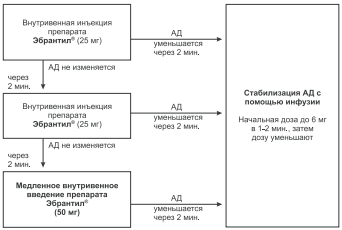


Рисунок. Схема дозирования препарата Эбрантил®.

Примечания:

- если ранее использовались другие гипотензивные средства, то препарат Эбрантил®, можно вводить только через промежуток времени, достаточный, чтобы подействовал(и) ранее введенный(е) препарат(ы); дозу препарата Эбрантил® следует соответственно скорректировать;
- при использовании гипотензивных средств у пожилых пациентов необходимо соблюдать осторожность; начальная доза должна быть снижена по сравнению с рекомендуемой, поскольку чувствительность у пожилых пациентов к препаратам такого ряда часто изменена (V_d снижен, а $T_{1/2}$ увеличен).

Введение препарата может быть однократным или многократным. Инъекционное введение препарата можно сочетать с последующей капельной инфузией. Парентеральную терапию можно повторить при новом повышении АД.

Капсулы, внутрь.

Принимают утром и вечером, одновременно с приемом пищи, запивая небольшим количеством воды.

Дозу препарата необходимо подбирать индивидуально.

По 1 капс. 30 мг препарата Эбрантил® 2 раза в день. При необходимости доза препарата Эбрантил® может

быть увеличена до 120 мг (по 2 капс. 30 мг или по 1 капс. 60 мг 2 раза в день).

Максимальная суточная доза составляет 180 мг, разделенная на два приема.

Применение у пожилых пациентов, а также пациентов с нарушением функции печени и/или тяжелой и средней степенью тяжести почечной недостаточностью. При применении препарата Эбрантил® у данной категории пациентов может потребоваться уменьшение дозы в зависимости от показателей АД и лабораторных показателей функции печени и/или почек.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Раствор*

Большинство из следующих побочных эффектов обусловлены резким падением АД, однако опыт клинического применения показывает, что они исчезают в течение нескольких минут даже после проведения капельной инфузии препарата Эбрантил®. При тяжелых побочных эффектах может потребоваться прекращение лечения.

Перечень побочных явлений с указанием частоты их развития представлен в таблицах.

Капсулы

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное действие урапидила может усиливаться при совместном приеме с α-адреноблокаторами или другими гипотензивными средствами, а также при гиповолемии (тошнота, рвота) и при приеме этанола.

При одновременном приеме циметидина C_{max} урапидила в плазме крови может увеличиваться на 15%.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Раствор*

Симптомы: головокружение, ортостатический коллапс, утомляемость, заторможенность.

Таблица 1

Побочные эффекты препарата Эбрантил® (раствор для в/в введения)

Система органов	Частота			
	Часто (≥ 1:100, <1:10)	Иногда (≥1:1000, < 1:100)	Редко (≥1:10000, <1:1000)	Очень редко (<1:10000)
Со стороны сердечно-сосудистой системы		Сердцебиение; тахикардия; брадикардия; чувство сдавления в груди; одышка; аритмии		
Со стороны ЖКТ	Тошнота	Рвота		
Со стороны лабораторных показателей				Тромбоцитопения
Со стороны ЦНС	Головокружение; головная боль; утомляемость			Чувство беспокойства
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Приапизм	
Со стороны мочевыделительной системы	Протеинурия		Нефропатия, нефротический синдром	
Со стороны кожных покровов		Повышенное потоотделение	Аллергические реакции (кожный зуд, покраснение кожи, экзантема)	

Таблица 2

Побочные эффекты препарата Эбрантил (капсулы пролонгированного действия)

Система органов	Частота		
	Часто (≥ 1:100, <1:10)	Иногда (≥1:1000, < 1:100)	Очень редко (<1:10000)
Со стороны ССС		Ощущение сердцебиения, тахикардия, брадикардия, чувство сдавления или боли в груди (симптомы, типичные для приступа стенокардии), ортостатическая гипотензия	
Со стороны ЖКТ	Тошнота	Рвота, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта	
Лабораторные показатели			Обратимое повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения*
Со стороны ЦНС	Головокружение, головная боль		
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Приапизм
Со стороны мочевыделительной системы			Генерализованные отеки, учащенное мочеиспускание и учащение случаев недержания мочи
Со стороны кожных покровов		Аллергические реакции (кожный зуд, сухость кожи, экзантема)	
Со стороны дыхательной системы		Заложенность носа	

* В очень редких случаях наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов при применении урапидила, однако невозможно было установить какую-либо причинную связь с терапией препаратом Эбрантил® (например посредством иммуногематологических исследований).

Лечение: при резком падении АД необходимо приподнять пациенту ноги и начать инфузионную терапию для увеличения ОЦК. При неэффективности этих мер можно начать инфузию вазоконстрикторов под контролем АД. В очень редких случаях необходимо в/в введение катехоламинов (0,5–1 мг эпинефрина (адреналина), разведенного в 10 мл физиологического раствора).

Капсулы

Симптомы: выраженное снижение АД, головокружение, повышенная утомляемость, заторможенность, коллапс.

Лечение: в течение первых 4 ч после передозировки возможно промывание желудка и применение активированного угля. При выраженном снижении АД — пациенту придать горизонтальное положение, ноги приподнять, проводить мероприятия по увеличению ОЦК; симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Раствор*

Возможно одновременное применение с другими назначаемыми внутрь гипотензивными средствами.

Нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет.

Капсулы
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В период терапии препаратом Эбрантил® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для в/в введения, 5 мг/мл:* в ампулах нейтрального бесцветного стекла (тип I, Европейская фармакопея) с точкой разлома и двумя маркирующими полосками, по 5 мл; в ампулах нейтрального бесцветного стекла (тип I, Европейская фармакопея) с точкой разлома и одной маркирующей полосками, по 10 мл; в упаковках контурных ячейковых пластиковых по 5 шт.; в пачке картонной 1 упаковка.
Капсулы пролонгированного действия 30 и 60 мг: во флаконах из ПЭ, укупоренных навинчивающимся ПЭ крышками с полостями, содержащими силикагель, и кольцами, обеспечивающими контроль первого вскрытия, по 30, 50 или 100 шт.; в пачке картонной 1 флакон.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭГИЛОК® (EGILOK®)

Метопролол*. **476**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
активное вещество:
метопролола тартрат . . . . . 25 мг
50 мг
100 мг
вспомогательные вещества: МКЦ — 41,5/83/166 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 7,5/15/30 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 2/4/8 мг; повидон (К90) — 2/4/8 мг; магния стеарат — 2/4/8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 25 мг:* белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с крестообразной разделительной линией и двойным скосом (форма «двойной снеп») на одной стороне и с гравировкой «Е 435» — на другой, без запаха.
Таблетки 50 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и с гравировкой «Е 434» — на другой, без запаха.
Таблетки 100 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и с гравировкой «Е 432» — на другой, без запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*
Метопролол подавляет влияние повышенной активности симпатической системы на сердце, а также вызывает быстрое снижение частоты сердечного ритма, сократимости, сердечного выброса и АД.
При *артериальной гипертензии* метопролол снижает АД у пациентов в

табл. 50 мг, бан. темн. стекл. 60, пач. картон. 1
Эгилок®

положении стоя и лежа. Длительный антигипертензивный эффект препарата связан с постепенным снижением ОПСС.

При артериальной гипертензии длительное применение препарата приводит к статистически значимому снижению массы левого желудочка и улучшению его диастолической функции. У мужчин с мягкой или умеренной степенью артериальной гипертензии метопролол снижает смертность от сердечно-сосудистых причин (прежде всего внезапная смерть, смертельный и несмертельный инфаркт и инсульт).

Как и другие бета-адреноблокаторы, метопролол снижает потребность миокарда в кислороде за счет снижения системного АД, ЧСС и сократимости миокарда. Снижение ЧСС и соответствующее удлинение диастолы при приеме метопролола обеспечивают улучшение кровоснабжения и усвоения кислорода миокардом с нарушенным кровотоком. Поэтому при стенокардии препарат снижает число, продолжительность и тяжесть приступов, а также бессимптомных проявлений ишемии и улучшает физическую работоспособность пациента.

При инфаркте миокарда метопролол снижает показатель смертности, уменьшая риск внезапной смерти. Этот эффект прежде всего связан с предупреждением эпизодов желудочковой фибрилляции. Снижение показателя смертности можно также наблюдать при применении метопролола как в ранней, так и в поздней фазе инфаркта миокарда, а также у пациентов группы высокого риска и больных сахарным диабетом. Применение препарата после инфаркта миокарда снижает вероятность несмертельного повторного инфаркта.

При хронической сердечной недостаточности на фоне идиопатической гипертрофической обструктивной кардиомиопатии метопролола тартрат, начиная с низких доз (2×5 мг/сут) с постепенным повышением дозы, значительно улучшает работу сердца, качество жизни и физическую выносливость пациента.

При суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии метопролол снижает частоту желудочковых сокращений и число желудочковых экстрасистол.

В терапевтических дозах периферические вазоконстрикторные и бронхоконстрикторные эффекты метопролола менее выражены, чем такие же эффекты неселективных бета-адреноблокаторов.

По сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами, метопролол меньше влияет на продукцию инсулина и углеводный обмен. Он не увеличивает продолжительность приступов гипогликемии.

Метопролол вызывает небольшое повышение концентрации триглицеридов и небольшое снижение концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови. Наблюдается значительное снижение общей концентрации холестерина сыворотки крови после нескольких лет приема метопролола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Метопролол быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Для препарата характерна линейная фармакокинетика в терапевтическом диапазоне доз.

C_{max} в плазме крови достигается через 1,5–2 ч после приема внутрь. После всасывания метопролол в значительной степени подвергается метаболизму первичного прохождения через печень. Биодоступность метопролола составляет примерно 50% при однократном и примерно 70% при регулярном приеме. Прием одновременно с пищей может повысить биодоступность метопролола на 30–40%. Метопролол незначительно (~5–10%) связывается с белками плазмы крови. V_d составляет 5,6 л/кг. Метопролол метаболизируется в печени изофермента-

ми цитохрома Р450. Метаболиты не обладают фармакологической активностью. $T_{1/2}$ в среднем — 3,5 ч (от 1 до 9 ч). Общий клиренс составляет примерно 1 л/мин. Примерно 95% введенной дозы выделяется почками, 5% — в виде неизмененного метопролола. В некоторых случаях это значение может достигать 30%.

Существенных изменений фармакокинетики у пожилых пациентов не выявлено.

Нарушение функции почек не влияет на системную биодоступность или выведение метопролола. Однако в этих случаях наблюдается снижение экскреции метаболитов. При тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации менее 5 мл/мин) наблюдается значительное накопление метаболитов. Однако такое накопление метаболитов не усиливает степень бета-адренергической блокады.

Нарушение функции печени незначительно влияет на фармакокинетику метопролола. Однако при тяжелом циррозе печени и после наложения портокавального шунта биодоступность может возрасти, а общий клиренс из организма снизиться. После портокавального шунтирования общий клиренс препарата из организма составляет примерно 0,3 л/мин, а AUC увеличивается примерно в 6 раз по сравнению с таковой у здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в монотерапии или (при необходимости) в сочетании с другими гипотензивными препаратами);
- ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда (вторичная профилактика — комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии;
- нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия);
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- гипертиреоз (комплексная терапия);
- профилактика приступов мигрени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метопрололу или любому другому компоненту препарата, а также другим бета-адреноблокаторам;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II или III степени;
- синоатриальная блокада;
- синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- синдром слабости синусного узла;
- кардиогенный шок;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных);
- одновременное в/в введение верапамила;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- феохромоцитома без одновременного применения альфа-адреноблокаторов.

В связи с недостаточностью клинических данных Эгилок® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся ЧСС ниже 45 уд./мин, с интервалом PQ более 240 мс и сАД ниже 100 мм рт. ст.

С осторожностью: сахарный диабет, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), почечная/печеночная недостаточность, миастения, феохромоцитома (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами), тиреотоксикоз, AV блокада I степени, депрессия (в т.ч. в анамнезе), псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); беременность, период лактации, пожилой возраст, пациенты с отягощенным аллергологическим

диагнозом (возможно снижение ответа при применении адреналина).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата не рекомендуется во время беременности. Применение препарата возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Если прием препарата необходим, следует тщательно следить за плодом, а затем и за новорожденным в течение нескольких дней (48–72 ч) после родов, т.к. возможны развитие брадикардии, угнетение дыхания, снижение АД и гипогликемия.

Несмотря на то что при приеме терапевтических доз метопролола лишь небольшие количества препарата выделяются в грудное молоко, новорожденного следует держать под наблюдением (возможна брадикардия). Применение препарата в период лактации не рекомендуется. При необходимости применения препарата в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, Эгилок® таблетки можно принимать с пищей или вне зависимости от приема пищи. При необходимости таблетку можно разломить пополам.

Дозу следует подобрать постепенно и индивидуально во избежание чрезмерной брадикардии. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Рекомендуемые дозы

Артериальная гипертензия. При мягкой или умеренной степени артериальной гипертензии начальная доза – 25–50 мг два раза в день (утром и вечером). При необходимости суточную дозу можно постепенно повысить до 100–200 мг/сут или добавить другое гипотензивное средство.

Стенокардия. Начальная доза – 25–50 мг от двух до трех раз в сутки. В зависимости от эффекта, эту дозу можно постепенно повысить до 200 мг в сутки или добавить другой антиангинальный препарат.

Поддерживающая терапия после инфаркта миокарда. Обычная суточная доза – 100–200 мг/сут, разделенная на два приема (утром и вечером).

Нарушения ритма сердца. Начальная доза – от 25 до 50 мг два или три раза в день. При необходимости суточную дозу можно постепенно повысить до 200 мг/сут или добавить другое противоаритмическое средство.

Гипертиреоз. Обычная суточная доза составляет 150–200 мг в сутки за 3–4 приема.

Функциональные расстройства сердца, сопровождающиеся ощущением сердцебиения. Обычная суточная доза составляет 50 мг 2 раза в день (утром и вечером); при необходимости ее можно повысить до 200 мг в два приема.

Профилактика приступов мигрени. Обычная суточная доза составляет 100 мг/сут в два приема (утром и вечером); при необходимости ее можно повысить до 200 мг/сут в 2 приема.

Особые группы пациентов

При нарушении функции почек изменение режима дозирования не требуется.

При циррозе печени обычно не требуется изменение дозы в связи с низким связыванием метопролола с белками плазмы крови (5–10%). При тяжелой печеночной недостаточности (например после операции портокавального шунтирования) может возникнуть необходимость в снижении дозы препарата Эгилок®.

У пожилых больных коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Эгилок® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты обычно слабые и обратимые. Перечисленные ниже побочные эффекты зарегистрированы в клинических испытаниях и при терапевтическом применении метопролола. В некоторых случаях связь нежелательного явления с применением пре-

парата достоверно не установлена. Перечисленные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: очень часто (≥10%); часто (1–9,9%); нечасто (0,1–0,9%); редко (0,01–0,09%); очень редко, включая отдельные сообщения (≤0,01%).

Со стороны нервной системы: очень часто — повышенная утомляемость; часто — головокружение, головная боль; редко — повышенная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; нечасто — парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения; очень редко — амнезия/нарушение памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны ССС: часто — брадикардия, ортостатическая гипотензия (в некоторых случаях возможны синкопальные состояния), похолодание нижних конечностей, ощущение сердцебиения; нечасто — временное усиление симптомов сердечной недостаточности, кардиогенный шок у пациентов с инфарктом миокарда, AV блокада I степени; редко — нарушения проводимости, аритмия; очень редко — гангрена (у пациентов с нарушениями периферического кровообращения).

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, боль в животе, запор или диарея; нечасто — рвота; редко — сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: нечасто — крапивница, повышенное потоотделение; редко — алопеция; очень редко — фотосенсибилизация, обострение течения псориаза.

Со стороны дыхательной системы: часто — одышка при физическом усилии; нечасто — бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой; редко — ринит.

Со стороны органов чувств: редко — нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко — звон в ушах, нарушение вкусовых ощущений.

Прочие: нечасто — увеличение массы тела; очень редко — артралгия, тромбоцитопения.

Прием препарата Эгилок® следует прекратить, если какой-либо из перечисленных выше эффектов достигает клинически значимой интенсивности, а его причину достоверно установить невозможно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивные эффекты препарата Эгилок® и других гипотензивных средств при совместном применении обычно усиливаются. Во избежание артериальной гипотензии необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими комбинации таких средств. Однако суммацией эффектов антигипертензивных препаратов можно при необходимости пользоваться для достижения эффективного контроля АД.

Одновременное применение метопролола и БКК типа дилтиазема и верапамила может привести к усилению отрицательного инотропного и хронотропного эффектов. Следует избегать в/в введения БКК типа верапамила пациентам, получающим бета-адреноблокаторы.

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме со следующими средствами

Пероральные антиаритмические препараты (типа хинидина и амиодарона) — риск брадикардии, AV блокады.

Сердечные гликозиды (риск брадикардии, нарушений проводимости; метопролол не влияет на положительный инотропный эффект сердечных гликозидов).

Другие гипотензивные препараты (особенно группы гуанетидина, резерпина, альфа-метилдопы, клонидина и гуанфацина) — из-за риска гипотензии и/или брадикардии.

Прекращение одновременного приема метопролола и клонидина следует

обязательно начинать, отменяя метопролол, а затем (через несколько дней) клонидин; если сначала отменить клонидин, может развиться гипертонический криз.
Некоторые препараты, действующие на ЦНС, например снотворные, транквилизаторы, три- и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики и этанол, повышают риск артериальной гипотензии.
Средства для наркоза (риск угнетения сердечной деятельности).
Альфа- и бета-симпатомиметики (риск артериальной гипертензии, значительной брадикардии; возможность остановки сердца).
Эрготамин (усиление вазоконстрикторного эффекта).
Бета$_1$-симпатомиметики (функциональный антагонизм).
НПВС (например индометацин) — могут ослаблять антигипертензивный эффект.
Эстрогены (возможно снижение антигипертензивного эффекта метопролола).
Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин (метопролол может усилить их гипогликемические эффекты и маскировать симптомы гипогликемии).
Курареподобные миорелаксанты (усиление нервно-мышечной блокады).
Ингибиторы микросомальных ферментов печени (например циметидин, этанол, гидралазин; избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, например пароксетин, флуоксетин и сертралин) — усиление эффектов метопролола вследствие повышения его концентрации в плазме крови.
Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин и барбитураты): эффекты метопролола могут снижаться вследствие повышения печеночного метаболизма.
Одновременное применение средств, блокирующих симпатические ганглии, или других бета-адреноблокаторов (например глазные капли), или ингибиторов МАО, требует тщательного медицинского наблюдения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, синусовая брадикардия, предсердно-желудочковая блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, асистолия, тошнота, рвота, бронхоспазм, цианоз, гипогликемия, потеря сознания, кома.
Перечисленные выше симптомы могут усилиться при одновременном приеме этанола, гипотензивных препаратов, хинидина и барбитуратов.
Первые признаки передозировки появляются через 20 мин — 2 ч после приема препарата.
Лечение: необходимо тщательное наблюдение за пациентом (контроль АД, ЧСС, частоты дыхания, функции почек, концентрации глюкозы в крови, электролитов сыворотки крови) в условиях отделения интенсивной терапии.
Если препарат был принят недавно, промывание желудка с применением активированного угля может снизить дальнейшее всасывание препарата (если промывание невозможно, можно вызвать рвоту, если больной в сознании).
В случае чрезмерного снижения АД, брадикардии и угрозы сердечной недостаточности — в/в, с интервалом в 2–5 мин назначаются бета-адреномиметики — до достижения желаемого эффекта или в/в вводится 0,5–2 мг атропина. При отсутствии положительного эффекта — допамин, добутамин или норэпинефрин (норадреналин); установка временного водителя ритма. При гипогликемии — введение 1–10 мг глюкагона. При бронхоспазме следует ввести бета$_2$-адреномиметики. При судорогах — медленное в/в введение диазепама. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Контроль больных, принимающих бета-адреноблокаторы, включает регулярное измерение ЧСС и АД, концентрации глюкозы крови у больных сахарным

диабетом. При необходимости, для больных сахарным диабетом дозу инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь следует подобрать индивидуально. Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд./мин. При приеме дозы выше 200 мг в сутки уменьшается кардиоселективность.

При сердечной недостаточности лечение препаратом Эгилок® начинают только после достижения стадии компенсации сердечной функции.

Возможно усиление выраженности реакций повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от введения обычных доз эпинефрина (адреналина) у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Анафилактический шок может протекать тяжелее у больных, принимающих Эгилок®.

Может усилить симптомы нарушения периферического артериального кровообращения.

Следует избегать резкого прекращения приема препарата Эгилок®. Препарат следует отменять постепенно, путем снижения доз в течение примерно 14 дней. Резкая отмена может усилить симптомы стенокардии и повысить риск коронарных нарушений. Особое внимание при отмене препарата необходимо уделить пациентам с заболеванием коронарных артерий. При стенокардии напряжения подобранная доза препарата Эгилок® должна обеспечивать ЧСС в покое в пределах 55–60 уд./мин, при нагрузке — не более 110 уд./мин.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения бета-адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

Эгилок® может маскировать некоторые клинические проявления гипертиреоза (например тахикардию). Резкая отмена у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.

При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы крови до нормального уровня. В случае назначения препарата Эгилок® больным сахарным диабетом следует контролировать концентрацию глюкозы крови и при необходимости корригировать дозу инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь (см. «Взаимодействие»).

При необходимости назначения пациентам с бронхиальной астмой, в качестве сопутствующей терапии используют бета$_2$-адреностимуляторы; при феохромоцитоме — альфа-адреноблокаторы.

При необходимости проведения хирургического вмешательства необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о проводимой терапии (выбор средства для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием), отмена препарата не рекомендуется.

Препараты, снижающие запасы катехоламинов (например резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания препаратов, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления чрезмерного снижения АД или брадикардии.

У пожилых пациентов рекомендуется регулярно осуществлять контроль функции печени. Коррекция режима дозирования требуется только в случае появления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), выраженного снижения АД (сАД ниже 100 мм рт. ст.), AV блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени; иногда необ-

ходимо прекратить лечение. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется осуществлять контроль функции почек.

Следует проводить особый контроль состояния больных с депрессивными расстройствами, принимающих метопролол; в случае развития депрессии, вызванной приемом бета-адреноблокаторов, рекомендуется прекратить терапию.

При возникновении прогрессирующей брадикардии следует снизить дозу или прекратить прием препарата.

Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных препарат не рекомендуется применять у детей.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и сложной техникой. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 25 мг:* по 60 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ крышкой с амортизатором-гармошкой, с контролем первого вскрытия. 1 фл. упакован в картонную пачку. Или по 20 табл. в блистере из ПВХ//ПВДХ//алюминиевая фольга. 3 блистера упакованы в картонную пачку.

Таблетки, 50 мг: по 60 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ крышкой с амортизатором-гармошкой, с контролем первого вскрытия. 1 фл. упакован в картонную пачку. Или по 15 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ//алюминиевая фольга. 4 блистера упакованы в картонную пачку.

Таблетки, 100 мг: по 30 или 60 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ крышкой с амортизатором-гармошкой, с контролем первого вскрытия. 1 фл. упакован в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭГИЛОК® С (EGILOK® S)

Метопролол*..... 476

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

табл. п.п.о. пролонг. 25 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Эгилок® С

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой... ..1 табл.

активное вещество:
метопролола сукцинат. . . 23,75 мг
47,5 мг
95 мг
190 мг
(соответствует 25, 50, 100 и 200 мг метопролола тартрата)

вспомогательные вещества: МКЦ РН 101— 73,9/147,8/295,6/591,2 мг; метилцеллюлоза 15 мПа.с — 11,87/23,75/47,5/95 мг; глицерол — 0,24/0,48/0,95/1,9 мг; крахмал кукурузный — 1,94/3,87/ 7,75/15,5 мг; этилцеллюлоза 100 мПа.с — 11,43/22,85/45,7/91,4 мг; магния стеарат — 1,87/3,75/ 7,5/15 мг

Э

оболочка пленочная (покрытие Сепифилм LP 770 белый – 3,75/7,5/15/30): МКЦ 20 мкм (5–15%) – 0,19–0,56/0,38–1,13/0,75–2,25/1,5–4,5 мг, гипромеллоза 5/15 мПа.с (60–70%) – 2,25–2,63/ 4,5–5,25/9–10,5/18–21 мг, кислота стеариновая (8–12%) – 0,3–0,45/0,6–0,9/1,2–1,8/2,4–3,6 мг, титана диоксид (Е171) (10–20%) – 0,38–0,75/0,75–1,5/1,5–3/3–6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 25, 50, 100 и 200 мг:* овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Метопролол – бета$_1$-адреноблокатор, блокирующий бета$_1$-рецепторы в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования бета$_2$-рецепторов.

Метопролол обладает незначительным мембраностабилизирующим эффектом и не проявляет активности частичного агониста.

Метопролол снижает или ингибирует агонистическое действие, которое оказывают на сердечную деятельность катехоламины, выделяющиеся при нервных и физических стрессах. Это означает, что метопролол обладает способностью препятствовать увеличению ЧСС, минутного объема и усилению сократимости сердца, а также повышению АД, вызываемых резким выбросом катехоламинов.

В отличие от обычных таблетированных лекарственных форм селективных бета$_1$-адреноблокаторов (включая метопролола тартрат), при применении препарата метопролола сукцината пролонгированного действия наблюдается постоянная концентрация препарата в плазме крови и обеспечивается устойчивый клинический эффект (бета$_1$-блокада) в течение более чем 24 ч. Вследствие отсутствия значимых C_{max} в плазме крови препарат характеризуется более высокой бета$_1$-селективностью по сравнению с обычными таблетированными формами метопролола. Кроме того, в значительной степени уменьшается потенциальный риск побочных эффектов, наблюдаемых при максимальных концентрациях препарата в плазме крови, например брадикардия и слабость в ногах при ходьбе. Пациентам с симптомами обструктивных заболеваний легких при необходимости можно назначать метопролола сукцинат пролонгированного действия в сочетании с бета$_2$- адреномиметиками. При совместном применении с бета$_2$-адреномиметиками метопролола сукцинат пролонгированного действия в терапевтических дозах в меньшей степени влияет на вызываемую бета$_2$-адреномиметиками бронходилатацию, чем неселективные бета-адреноблокаторы. Метопролол в меньшей степени, чем неселективные бета-адреноблокаторы, влияет на продукцию инсулина и углеводный метаболизм. Влияние препарата на ССС в условиях гипогликемии значительно менее выражено по сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами.

Применение препарата при артериальной гипертензии приводит к значительному снижению АД в течение более чем 24 ч, как в положении лежа и стоя, так и при физической нагрузке. В начале терапии метопрололом отмечается увеличение сосудистого сопротивления. Однако при длительном приеме возможно снижение АД вследствие уменьшения сосудистого сопротивления при неизменном сердечном выбросе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В каждой таблетке препарата метопролола сукцината пролонгированного действия содержится большое количество микрогранул (пеллет), позволяющих осуществлять контролируемое высвобождение метопролола сукцината.

Снаружи каждая микрогранула (пеллета) покрыта полимерной оболочкой, что позволяет обеспечить контролируемое высвобождение лекарственного вещества.

Действие пролонгированных таблеток наступает быстро. В ЖКТ таблетка дезинтегрируется на отдельные микрогранулы (пеллеты), которые действуют как самостоятельные единицы и обеспечивают равномерное контролируемое высвобождение метопролола (кинетика нулевого порядка) в течение более 20 ч. Скорость высвобождения активного вещества зависит от кислотности среды. Длительность терапевтического эффекта после приема препарата в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия составляет более 24 ч. $T_{1/2}$ свободного метопролола составляет в среднем 3,5–7 ч.

Препарат полностью абсорбируется после приема внутрь. Системная биодоступность после приема внутрь однократной дозы составляет приблизительно 30–40%. Метопролол подвергается окислительному метаболизму в печени. Три основных метаболита метопролола не обнаруживали клинически значимого бета-адреноблокирующего эффекта. Около 5% дозы для приема внутрь выводится почками в неизмененном виде, остальная часть препарата выводится в виде метаболитов. Связь с белками плазмы крови низкая, примерно 5–10%.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- стенокардия;
- стабильная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с наличием клинических проявлений (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) и нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению хронической сердечной недостаточности);
- снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда;
- нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах;
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- профилактика приступов мигрени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метопрололу, другим компонентам препарата или другим бета-адреноблокаторам;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, пациенты, получающие длительную или курсовую терапию инотропными средствами и ЛС, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин), синдром слабости синусного узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения с угрозой развития гангрены, артериальная гипотензия (сАД менее 90 мм рт.ст.), феохромоцитома без одновременного приема альфа-адреноблокаторов;
- подозрение на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 уд/мин, интервал PQ более 0,24 с, сАД менее 100 мм рт.ст.;
- одновременное применение ингибиторов МАО (за исключением МАО-В ингибиторов);
- внутривенное введение БКК типа верапамила;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: атриовентрикулярная блокада I степени, стенокардия Принцметала, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тяже-

лая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, метаболический ацидоз, одновременное применение с сердечными гликозидами, миастения, феохромоцитома (с одновременным приемом альфа-адреноблокаторов), тиреотоксикоз, депрессия, псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно), пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Поскольку хорошо контролируемых исследований по применению метопролола во время беременности не проводилось, то применение препарата Эгилок® С при лечении беременных женщин возможно только в том случае, если польза для матери превышает риски для эмбриона/плода.

Как и другие гипотензивные средства, бета-адреноблокаторы могут вызывать побочные эффекты, например брадикардию у плода, новорожденного или ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Количество метопролола, выделяющееся в грудное молоко, и бета-блокирующее действие у ребенка, находящегося на грудном вскармливании (при приеме матерью метопролола в терапевтических дозах), являются незначительными. Несмотря на то, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, при назначении терапевтических доз препарата риск развития побочных эффектов невысок (исключение составляют дети с метаболическими нарушениями), необходимо тщательно следить за появлением у них признаков блокады бета-адренорецепторов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Эгилок® С предназначен для ежедневного приема один раз в сутки, рекомендуется принимать препарат утром. Таблетку Эгилок® С следует проглатывать, запивая жидкостью. Таблетки (или таблетки, разделенные пополам) не следует разжевывать или крошить. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При подборе дозы необходимо избегать развития брадикардии.

Артериальная гипертензия: 50–100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки или добавить другое гипотензивное средство, предпочтительнее диуретик и БКК. Максимальная суточная доза при АГ — 200 мг/сут.

Стенокардия: 100–200 мг Эгилок® С один раз в сутки. При необходимости к терапии может быть добавлен другой антиангинальный препарат.

Стабильная хроническая сердечная недостаточность с наличием клинических проявлений и нарушением систолической функции левого желудочка. Пациенты должны находиться на стадии стабильной хронической сердечной недостаточности без эпизодов обострения в течение последних 6 нед и без изменений в основной терапии в течение последних 2 нед.

Терапия хронической сердечной недостаточности бета-адреноблокаторами иногда может привести к временному ухудшению течения ХСН. В некоторых случаях возможно продолжение терапии или снижение дозы, в ряде случаев может возникнуть необходимость отмены препарата.

Стабильная хроническая сердечная недостаточность, II функциональный класс. Рекомендуемая начальная доза препарата Эгилок® С первые 2 нед — 25 мг один раз в сутки. После 2 нед терапии доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки и далее удваиваться каждые 2 нед.

Поддерживающая доза для длительного лечения — 200 мг препарата Эгилок® С один раз в сутки.

Стабильная хроническая сердечная недостаточность, III–IV функциональный класс. Рекомендуемая начальная доза первые 2 нед — 12,5 мг препарата Эгилок® С (1/2 табл. по 25 мг) один раз в сутки. Доза подбирается индивидуально. В период увеличе-

ния дозы пациент должен находиться под наблюдением, т.к. у некоторых пациентов симптомы хронической сердечной недостаточности могут прогрессировать.

Через 1–2 нед доза может быть увеличена до 25 мг препарата Эгилок® С один раз в сутки. Затем, через 2 нед, доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки. Пациентам, которые хорошо переносят препарат, можно удваивать дозу каждые 2 нед до достижения максимальной дозы 200 мг препарата Эгилок® С один раз в сутки. В случае артериальной гипотензии и/или брадикардии может понадобиться коррекция доз основной терапии или снижение дозы препарата Эгилок® С. Артериальная гипотензия в начале терапии не обязательно указывает, что данная доза препарата Эгилок® С не будет переноситься при дальнейшем длительном лечении. Однако увеличение дозы возможно только после стабилизации состояния пациента. Может потребоваться контроль функции почек.

Нарушения ритма сердца: 100–200 мг один раз в сутки.

Поддерживающее лечение после инфаркта миокарда. Целевая доза — 100–200 мг/сут, в один (или два) приема.

Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией: 100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки.

Профилактика приступов мигрени: 100–200 мг один раз в сутки.

Нарушение функции почек. Нет необходимости корректировать дозу у пациентов с нарушением функции почек.

Нарушение функции печени. Обычно из-за низкой степени связи с белками плазмы крови коррекция дозы препарата не требуется. Однако при тяжелом нарушении функции печени (у пациентов с тяжелой формой цирроза печени или портокавальным анастомозом) может потребоваться снижение дозы.

Пожилой возраст. Нет необходимости корректировать дозу у пациентов пожилого возраста.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми.

Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%); часто (1–9,9%); нечасто (0,1–0,9%); редко (0,01–0,09%) и очень редко (<0,01%).

Со стороны ССС: часто — брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающиеся обмороком), похолодание конечностей, сердцебиение; нечасто — периферические отеки, боли в области сердца, временное усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени; кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда; редко — другие нарушения сердечной проводимости, аритмии; очень редко — гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения.

Со стороны ЦНС: очень часто — повышенная утомляемость; часто — головокружение, головная боль; нечасто — парестезии, судороги, депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко — повышенная нервная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; очень редко — амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, боли в области живота, диарея, запор; нечасто — рвота; редко — сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны печени: редко — нарушения функции печени; очень редко — гепатит.

Со стороны кожных покровов: нечасто — сыпь (в виде крапивницы), повышенное потоотделение; редко —

выпадение волос; очень редко — фотосенсибилизация, обострение течения псориаза.

Со стороны органов дыхания: часто — одышка при физическом усилии; нечасто — бронхоспазм; редко — ринит.

Со стороны органов чувств: редко — нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко — звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений.

Со стороны скелетно-мышечной системы: очень редко — артралгия.

Со стороны обмена веществ: нечасто — увеличение массы тела.

Со стороны крови: очень редко — тромбоцитопения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Метопролол является субстратом изофермента CYP2D6, в связи с чем препараты, ингибирующие изофермент CYP2D6 (хинидин, тербинафин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, целекоксиб, пропафенон и дифенгидрамин), могут влиять на плазменную концентрацию метопролола.

Следует избегать совместного применения препарата Эгилок® С со следующими ЛС

Производные барбитуровой кислоты: барбитураты (исследование проводилось с пентобарбиталом) усиливают метаболизм метопролола вследствие индукции ферментов.

Пропафенон: при назначении пропафенона четырем пациентам, получавшим лечение метопрололом, отмечалось увеличение плазменной концентрации метопролола в 2–5 раз, при этом у двух пациентов отмечались побочные эффекты, характерные для метопролола. Вероятно, взаимодействие обусловлено ингибированием пропафеноном, подобно хинидину, метаболизма метопролола посредством изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450. Принимая во внимание тот факт, что пропафенон обладает свойствами бета-адреноблокатора, совместное назначение метопролола и пропафенона не рекомендуется.

Верапамил: комбинация бета-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол и пиндолол) и верапамила может вызывать брадикардию и приводить к снижению АД. Верапамил и бета-адреноблокаторы имеют взаимодополняющий ингибирующий эффект на AV проводимость и функцию синусного узла.

Комбинация препарата Эгилок® С со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы

Амиодарон: совместное применение амиодарона и метопролола может приводить к выраженной синусовой брадикардии. Принимая во внимание крайне длительный $T_{1/2}$ амиодарона (50 дней), следует учитывать возможное взаимодействие спустя продолжительное время после отмены амиодарона.

Антиаритмические средства I класса: антиаритмические средства I класса и бета-адреноблокаторы могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта, который может приводить к серьезным гемодинамическим побочным эффектам у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Также следует избегать подобной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусного узла и нарушением AV проводимости.
Взаимодействие описано на примере дизопирамида.

НПВС: НПВС ослабляют антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Данное взаимодействие документировано для индометацина. Вероятно, описанное взаимодействие не будет отмечаться при взаимодействии с сулиндаком. Отрицательное взаимодействие было отмечено в исследованиях с диклофенаком.

Дифенгидрамин: дифенгидрамин уменьшает метаболизм метопролола до α-гидроксиметопролола в 2,5 раза. Одновременно наблюдается усиление действия метопролола.

Дилтиазем: дилтиазем и бета-адреноблокаторы взаимно усиливают ингибирующий эффект на AV проводимость и функцию синусного узла. При комбинации метопролола с дилтиаземом отмечались случаи выраженной брадикардии.

Эпинефрин: сообщалось о 10 случаях выраженной артериальной гипертензии и брадикардии у пациентов, принимавших неселективные бета-адреноблокаторы (включая пиндолол и пропранолол) и получавших эпинефрин. Взаимодействие отмечено и в группе здоровых добровольцев. Предполагается, что подобные реакции могут наблюдаться и при применении эпинефрина совместно с местными анестетиками при случайном попадании в сосудистое русло. Предполагается, что этот риск гораздо ниже при применении кардиоселективных бета-адреноблокаторов.

Фенилпропаноламин: фенилпропаноламин (норэфедрин) в разовой дозе 50 мг может вызывать повышение дАД до патологических значений у здоровых добровольцев. Пропранолол в основном препятствует повышению АД, вызываемому фенилпропаноламином. Однако бета-адреноблокаторы могут вызывать реакции парадоксальной артериальной гипертензии у пациентов, получающих высокие дозы фенилпропаноламина. Сообщалось о нескольких случаях развития гипертонического криза на фоне приема фенилпропаноламина.

Хинидин: хинидин ингибирует метаболизм метопролола у особой группы пациентов с быстрым гидроксилированием (в Швеции примерно 90% населения), вызывая главным образом значительное увеличение плазменной концентрации метопролола и усиление бета-адреноблокады. Полагают, что подобное взаимодействие характерно и для других бета- адреноблокаторов, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2D6 цитохрома P450.

Клонидин: гипертензивные реакции при резкой отмене клонидина могут усиливаться при совместном приеме бета-адреноблокаторов. При совместном применении, в случае отмены клонидина, прекращение приема бета-адреноблокаторов следует начинать за несколько дней до отмены клонидина.

Рифампицин: рифампицин может усиливать метаболизм метопролола, уменьшая плазменную концентрацию метопролола.

Пациенты, одновременно принимающие метопролол и другие бета-адреноблокаторы (в лекарственной форме глазных капель) или ингибиторы МАО, должны находиться под тщательным наблюдением. На фоне приема бета-адреноблокаторов ингаляционные анестетики усиливают кардиодепрессивное действие. На фоне приема бета- адреноблокаторов пациентам, получающим гипогликемические средства для приема внутрь, может потребоваться коррекция дозы последних.

Плазменная концентрация метопролола может повышаться при приеме циметидина или гидралазина.

Сердечные гликозиды при совместном применении с бета-адреноблокаторами могут увеличивать время AV проводимости и вызывать брадикардию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при передозировке метопролола наиболее серьезными являются симптомы со стороны ССС, однако иногда, особенно у детей и подростков, могут преобладать симптомы со стороны ЦНС и подавление легочной функции, брадикардия, AV блокада I–III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабая периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок; угнетение функции легких, апноэ, а также повышенная утомляемость, нарушение сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезии, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен эзофагиальный спазм, ги-

погликемия (особенно у детей) или гипергликемия, гиперкалиемия; нарушение функции почек; транзиторный миастенический синдром; сопутствующий прием алкоголя, гипотензивных средств, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Первые признаки передозировки могут наблюдаться через 20 мин — 2 ч после приема препарата.

Лечение: назначение активированного угля, в случае необходимости промывание желудка.

Атропин (0,25–0,5 мг в/в для взрослых, 10–20 мкг/кг для детей) должен быть назначен до промывания желудка (из-за риска стимулирования блуждающего нерва). При необходимости поддержание проходимости дыхательных путей (интубация) и адекватная вентиляция легких. Восполнение ОЦК и инфузии глюкозы. Контроль ЭКГ. Атропин 1–2 мг в/в, при необходимости повторяют введение (особенно в случае вагусных симптомов). В случае (подавления) депрессии миокарда показано инфузионное введение добутамина или допамина. Можно также применять глюкагон 50–150 мкг/кг в/в с интервалом в 1 мин. В некоторых случаях может быть эффективно добавление к терапии эпинефрина (адреналина). При аритмии и обширном желудочковом (QRS) комплексе инфузионно вводят 0,9% раствор натрия хлорида или натрия гидрокарбоната. Возможна постановка искусственного водителя ритма. При остановке сердца вследствие передозировки могут понадобиться реанимационные мероприятия в течение нескольких часов. Для купирования бронхоспазма может применяться тербуталин (инъекционно или с помощью ингаляций). Проводится симптоматическое лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, не следует вводить в/в ББК типа верапамила.

Пациентам с обструктивной болезнью легких не рекомендуется назначать бета- адреноблокаторы. В случае плохой переносимости других гипотензивных средств или их неэффективности можно назначать метопролол, поскольку он является селективным препаратом. Необходимо назначать минимально эффективную дозу, при необходимости возможно назначение бета$_2$-адреномиметика.

Не рекомендуется назначать неселективные бета-адреноблокаторы пациентам со стенокардией Принцметала. Данной группе пациентов селективные бета-адреноблокаторы следует назначать с осторожностью.

При применении бета$_1$-адреноблокаторов риск их влияния на углеводный обмен или возможность маскирования симптомов гипогликемии значительно меньше, чем при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

У больных с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации необходимо добиться стадии компенсации как до, так и во время лечения препаратом Эгилок® С.

Очень редко у пациентов с нарушением AV проводимости может наступать ухудшение (возможный исход — AV блокада). Если на фоне лечения развилась брадикардия, дозу препарата Эгилок® С необходимо уменьшить или следует постепенно отменить препарат.

Метопролол может ухудшать симптомы нарушения периферического кровообращения в основном вследствие снижения АД.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, при метаболическом ацидозе, совместном назначении с сердечными гликозидами.

У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, анафилактический шок протекает в более тяжелой форме. Применение адреналина в терапевтических дозах не всегда приво-

дит к достижению желаемого клинического эффекта на фоне приема метопролола. Пациентам с феохромоцитомой, параллельно с препаратом Эгилок® С, следует назначать альфа-адреноблокатор.

В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает Эгилок® С. Пациентам, которым предстоит хирургическое вмешательство, прекращать лечение бета-адреноблокаторами не рекомендуется.

Данные клинических исследований по эффективности и безопасности у пациентов с тяжелой стабильной сердечной недостаточностью (IV класс по классификации NYHA) ограничены.

Пациенты с симптомами сердечной недостаточности в сочетании с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией исключались из исследований, на основании которых определялись показания к назначению. Эффективность и безопасность препарата для данной группы пациентов не описана. Применение при сердечной недостаточности в стадии декомпенсации противопоказано.

Резкая отмена бета-адреноблокатора может привести к усилению симптомов ХСН и повышению риска инфаркта миокарда и внезапной смерти, особенно у пациентов группы высокого риска, в связи с чем ее следует избегать. При необходимости отмены препарата ее следует проводить постепенно, в течение по крайней мере 2 нед, с двукратным снижением дозы препарата на каждом этапе, до достижения конечной дозы 12,5 мг (1/2 табл. по 25 мг), которую следует принимать как минимум 4 дня до полной отмены препарата. При появлении симптомов рекомендуется более медленный режим отмены препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, из за риска развития головокружения и повышенной утомляемости при применении препарата Эгилок® С.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг.* По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ//алюминиевой фольги. 3 или 10 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭГИТРОМБ (EGITROMB®)

Клопидогрел*..... ....**317**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

табл. п.п.о. 75 мг,
уп. контурн. яч. 7, пач. картон. 4
Эгитромб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:
клопидогрела гидросульфат .....97,86 мг
(эквивалентно 75 мг клопидогрела)

вспомогательные вещества: целлюлоза кремниевая микрокрис-

Э

таллическая (МКЦ – 194,236 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 3,964 мг) – 198,2 мг; гипролоза (с низкой степенью замещения (L-HPC B1)) – 12 мг; касторовое масло гидрогенизированное – 12 мг
оболочка: Opadry белый Y-I-7000 (гипромеллоза – 6,25 мг, титана диоксид – 3,125 мг, макрогол 400 – 0,625 мг); масса таблетки, покрытой оболочкой – 330,06 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Е 181» – на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антиагрегантное средство. Специфический ингибитор агрегации тромбоцитов. Избирательно уменьшает связывание АДФ с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов GPIIb/IIIa под действием АДФ, ослабляя таким образом агрегацию тромбоцитов.

Уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, не влияет на активность фосфодиэстеразы (ФДЭ). Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней).

Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) развивается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 50–100 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней).

При наличии атеросклеротического поражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза независимо от локализации сосудистого процесса (цереброваскулярные, кардиоваскулярные или периферические поражения).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Клопидогрел быстро всасывается после неоднократного приема по 75 мг в день. Биодоступность – высокая. Однако концентрация исходного вещества в плазме низкая и уже через 2 ч не достигает предела измерения (0,025 мкг/л). Связь с белками плазмы – 94–98%. Метаболизируется в печени. Основной метаболит – неактивное производное карбоксиловой кислоты, T_{max} которого после повторных пероральных доз 75 мг равно 1 ч (C_{max} – около 3 мг/л).

Выводится почками – 50% и через кишечник с каловыми массами – 46% (в течение 120 ч после введения). $T_{1/2}$ основного метаболита после разового и повторного приема – 8 ч.

Концентрации выделяемых почками метаболитов – 50%.

Концентрация основного метаболита в плазме после приема 75 мг/сут ниже у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (Cl креатинина – 5–15 мл/мин) по сравнению с пациентами с заболеваниями почек средней тяжести (Cl креатинина – 30–60 мл/мин) и здоровыми лицами.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий;
- для профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК): с подъемом сегмента ST при возможности проведения тромболитической терапии; без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q), в т.ч. у больных, подвергающихся стентированию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному или любому вспомогательному компоненту препарата;

- тяжелая печеночная недостаточность;
- активное патологическое кровотечение (пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние);
- беременность и период лактации (см. раздел «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны).

С осторожностью: умеренная печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, операции), одновременный прием АСК, НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Из-за отсутствия клинических данных по применению препарата у беременных не следует назначать клопидогрел во время беременности.

Сведений о выделении в грудное молоко у человека нет, поэтому применение препарата в период лактации противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи.

Взрослым и пожилым пациентам клопидогрел следует принимать по 75 мг 1 раз в день.

Лечение следует начинать в сроки от нескольких до 35 дней у больных после инфаркта миокарда и от 7 дней до 6 мес — у больных после ишемического инсульта.

При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) прием клопидогрела следует начинать с однократной ударной дозы 300 мг, а затем продолжать прием по 75 мг 1 раз в день в сочетании с АСК (в дозе 75–325 мг/сут). Поскольку более высокие дозы АСК связаны с повышенным риском кровотечения, рекомендуется назначать ее в дозах не выше 100 мг. Данные клинических испытаний свидетельствуют о возможности применения препарата до 12 мес, а максимальное клиническое преимущество отмечается через 3 мес.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Клопидогрел следует принимать по 75 мг 1 раз в день; лечение следует начать с ударной дозы и сочетать с приемом АСК и тромболитиков или без них. Пациентам старше 75 лет курс клопидогрела следует назначать без первоначальной ударной дозы. Комбинированная терапия должна начинаться как можно раньше после развития симптомов и продолжаться не менее 4 нед.

Опыт применения у детей отсутствует.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Кровотечение — наиболее частая реакция, чаще всего она встречается на протяжении первого месяца приема препарата. Случаи сильного кровотечения зарегистрированы у пациентов, принимающих клопидогрел одновременно с АСК или клопидогрел с АСК и гепарином (см. раздел «Особые указания»).

Частота побочных эффектов определена следующим образом: часто — >1/100–<1/10; нечасто — >1/1000–<1/100; редко — >1/10000–<1/1000; очень редко — <1/10000. В пределах каждого класса частот нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Со стороны ЦНС: нечасто — головная боль, головокружение и парестезия; редко — системное головокружение; очень редко — спутанность сознания, галлюцинации, расстройства вкусовых ощущений.

Со стороны ЖКТ: часто — желудочно-кишечные кровотечения, диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто — геморрагический инсульт, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, тошнота, рвота, запор, вздутие кишечника; очень ред-

ко — панкреатит, колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит.

Со стороны ССС и системы кроветворения: часто — гематома; нечасто — увеличение времени кровотечения и снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения), лейкопения, нейтропения и эозинофилия; очень редко — васкулит, гипотензия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (1/200000 пациентов, принимающих препарат) (см. раздел «Особые указания»), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9$/л), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия/панцитопения, анемия.

Со стороны кожных покровов: нечасто — аллергические реакции (кожная сыпь), кожный зуд; очень редко — ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), эритематозная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай.

Со стороны органов дыхания: очень редко — бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Прочие: очень редко — артралгия, артрит, миалгия, анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, повышение температуры, нарушения функциональных проб печени, повышение уровня креатинина крови, гломерулонефрит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает антиагрегантный эффект АСК, гепарина, тромболитиков, непрямых антикоагулянтов, НПВС, повышает риск развития кровотечений из ЖКТ, поэтому одновременное применение этих средств требует осторожности.

Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут иметь риск усиленного кровотечения при травме или хирургическом вмешательстве в случае одновременного приема ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

Одновременное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется, т.к. оно может усилить кровотечение (см. также раздел «Особые указания»).

Не обнаружено клинически значимых фармакодинамических взаимодействий в случаях одновременного применения клопидогрела с атенололом, нифедипином или сочетанием атенолола с нифедипином. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении фенобарбитала, циметидина или эстрогенов.

Фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась при одновременном введении клопидогрела. Антацидные препараты не влияют на всасывание клопидогрела.

Исследование печеночных микросом человека показало, что метаболит клопидогрела, относящийся к карбоновым кислотам, может подавлять активность цитохрома P4502C9. Это может повысить уровни в плазме крови таких препаратов, как фенитоин, толбутамид и НПВС, которые метаболизируются цитохромом P4502C9. Фенитоин и толбутамид можно безопасно применять совместно с клопидогрелом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* передозировка клопидогрела может удлинить время кровотечения и привести к осложнениям, связанным с кровотечением.

Лечение: при обнаружении кровотечения следует назначить соответствующее лечение. При необходимости быстрого сокращения удлиненного времени кровотечения переливание тромбоцитов может устранить эффекты клопидогрела. Не обнаружено антидотов фармакологической активности клопидогрела.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза

(АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.

Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов с риском усиленного кровотечения при травме, хирургическом вмешательстве, у пациентов, имеющих повреждения, предрасполагающие к кровотечению (особенно желудочно-кишечные и внутриглазные), а также у пациентов, получающих АСК, НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. За пациентами необходимо тщательно наблюдать для выявления любых признаков кровотечения, в т.ч. скрытого, особенно на протяжении первых недель применения препарата и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургических операций. Одновременное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется, т.к. оно может усилить кровотечение. В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.

Больных следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения клопидогрела (в сочетании с АСК или без нее) кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства, и до приема любого нового препарата.

После приема клопидогрела ТТП обнаруживалась очень редко, иногда после кратковременного применения. Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, нарушением функции почек или лихорадкой. ТТП — потенциально смертельное состояние, требующее немедленного лечения, в т.ч. с применением плазмафереза.

Из-за отсутствия данных клопидогрел нельзя рекомендовать при острых (менее 7 дней) ишемических инсультах.

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому этим больным клопидогрел следует назначать с осторожностью.

При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза, опыт применения препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Клопидогрел не влияет или незначительно влияет на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.* По 7 табл. в боистере из комбинированной пленки «cold» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)/алюминиевая фольга). По 2 или 4 блистера упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭЛЬКАР® (ELCAR)

Э

Левокарнитин* **431**

ООО «ПИК-ФАРМА» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для приема внутрь . . . . . 1 мл

активное вещество: левокарнитин (карнифит) . . . . . 300 мг

вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат — 1,2 мг; метилпарагидроксибензоат — 0,5 мг; пропилпарагидрокси-

р-р для приема внутрь 300 мг/мл, фл. темн. стекл. 100 мл [с мерн. стак.], фл.-кап. темн. стекл. 50 мл [с мерн. ложкой], фл.-кап. темн. стекл. 25 мл; пач. картон. 1
Элькар®

бензоат — 0,2 мг; воды очищенной — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость. Допускается наличие специфического запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. L-карнитин — природное вещество, родственное витаминам группы В.

Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β-окисления с образованием аденозинтрифосфорной кислоты и ацетил-КоА. Улучшает белковый и жировой обмен, повышает секрецию и ферментативную активность желудочного и кишечного соков, улучшает усвоение пищи, снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в мышцах. Повышает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза, способствует экономному расходованию гликогена и увеличивает его запасы в печени и мышцах.

Оказывает анаболическое и липолитическое действие. Нормализует повышенный основной обмен при гипертиреозе: является периферическим (косвенным) антагонистом действия тиреоидных гормонов, а не прямым ингибитором функции щитовидной железы. Улучшает обмен веществ и энергообеспечение тканей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Хорошо всасывается в кишечнике, концентрация в плазме крови достигает максимума через 3 ч и сохраняется в терапевтическом диапазоне в течение 9 ч. Легко проникает в печень, миокард, медленнее — в мышцы. Выводится почками, преимущественно в виде ацильных эфиров.

ПОКАЗАНИЯ. В составе комплексной терапии:

- интенсивные физические и психоэмоциональные нагрузки для повышения работоспособности, выносливости, снижения утомляемости, в т.ч. у пожилых лиц;
- в период реабилитации после перенесенных заболеваний и хирургических вмешательств, травм, в т.ч. для ускорения регенерации тканей;
- комплексная терапия хронического гастрита и хронического панкреатита с пониженной секреторной функцией;
- комплексная терапия кожных заболеваний (псориаз, себорейная экзема, очаговая склеродермия и дискоидная красная волчанка);
- гипертиреоз легкой степени;
- неврологические проявления при сосудистых, токсических и травматических поражениях головного мозга;
- синдром нервной анорексии;
- заболевания, сопровождающиеся недостатком карнитина или его повышенной потерей (миопатия, кардиомиопатия, митохондриальные заболевания, наследственные заболевания с сопутствующей митохон-

дриальной недостаточностью), — для восполнения его дефицита, в составе комплексной терапии;
- в педиатрической практике (лечение детей до 3 лет, под наблюдением врача): при выхаживании недоношенных младенцев, новорожденных, перенесших родовую травму или асфиксию; дети с вялым сосательным рефлексом и низкой прибавкой массы тела; сниженным мышечным тонусом, при недостаточном развитии двигательных и психических функций, а также с целью профилактики этих нарушений у детей «группы риска»; при задержке роста и недостатке массы тела у детей и подростков до 16 лет;
- у взрослых в спортивной медицине и при интенсивных тренировках (в период тренировочного процесса при отработке аэробной производительности): для улучшения скоростно-силовых показателей и координации движений, для увеличения мышечной массы и редукции жировой массы тела, для профилактики посттренировочного синдрома (ускорения восстановительных процессов после физических нагрузок), при травматических повреждениях с целью ускорения регенерации мышц.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В связи с отсутствием исследований применение при беременности и в период лактации не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат применяется в составе комплексной терапии.

Внутрь, за 30 мин до еды, дополнительно разбавляя жидкостью.

При длительных физических и психоэмоциональных нагрузках: от 0,75 г (1/2 мерной ложки или 2,5 мл) 3 раза в день до 2,25 г (1,5 мерной ложки или 7,5 мл) 2–3 раза в день.

При нервной анорексии, а также в период реабилитации после перенесенных заболеваний и хирургических вмешательств и травм: по 1,5 г (1 мерная ложка или 5 мл) 2 раза в день. Курс лечения — в течение 1–2 мес.

В комплексной терапии хронического гастрита и хронического панкреатита с пониженной секреторной функцией: по 0,375 г (1/4 мерной ложки или 1,25 мл) 2 раза в день. Курс лечения — в течение 1–1,5 мес.

Для лечения кожных заболеваний: по 0,75 г (1/2 мерной ложки или 2,5 мл). Курс лечения — в течение 2–4 нед.

При гипертиреозе легкой степени: по 0,25 г (13 капель) 2–3 раза в день. Курс лечения — 20 дней. Курс лечения повторяют после 1–2 мес перерыва или назначают в течение 3 мес без перерыва.

При сосудистых, токсических и травматических поражениях головного мозга: по 0,75 г (1/2 мерной ложки или 2,5 мл) в сутки. Курс лечения — в течение 3–5 дней. При необходимости через 12–14 дней назначают повторный курс.

При заболеваниях, сопровождающихся недостатком карнитина (первичная и вторичная карнитиновая недостаточность): до 50–100 мг/кг (2–5 капель/кг) массы тела с кратностью приема 2–3 раза в день. Курс лечения — в течение 3–4 мес.

Детям назначают в виде добавки к сладким блюдам (кисель, компот, сок). Детям до 3-х лет доза определяется лечащим врачом. От 3 до 6 лет — в разовой дозе 0,1 г (5 капель) 2–3 раза в день, в суточной дозе 0,2–0,3 г (11–16 капель). Курс лечения — 1 мес. Детям от 6 до 12 лет — в разовой дозе 0,2–0,3 г (11–16 капель) 2–3 раза в день, в суточной дозе 0,4–0,9 г (22–48 капель). Курс лечения — не менее 1 мес.

При задержке роста: по 0,25 г (13 капель) 2–3 раза в день. Курс лечения — 20 дней. Курс лечения повторяют по-

сле 1–2 мес перерыва или назначают в течение 3 мес без перерыва.
В спортивной медицине и при интенсивных тренировках: по 2,5 г 1–3 раза в день (суточная доза 2,5–7,5 г); в случае использования с лечебной целью — 70–100 мг/кг/сут (5–7,5 г/сут). Курс приема — 3–4 нед в предсоревновательный период. В период тренировочного процесса — до 6–8 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции, гастралгия, диспепсия, миастения (у пациентов с уремией).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. ГКС способствуют накоплению препарата в тканях (кроме печени), другие анаболики усиливают эффект.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* диспепсические расстройства, миастенические расстройства (у пациентов с уремией).
Лечение: промывание желудка, прием активированного угля.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение детей в возрасте до 3-х лет осуществлять под наблюдением врача. Препарат не оказывает влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора и т.п.).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для приема внутрь, 300 мг/мл.*
100 мл стеклянный флакон. По 100 мл во флаконах темного стекла, укупоренных крышками с контрольным кольцом первого вскрытия. На флакон надевается мерный стаканчик объемом 20 мл. Каждый флакон помещают в пачку из картона.
50 мл стеклянный флакон. По 50 мл во флаконах темного стекла, укупоренных крышками с капельницами с контрольным кольцом первого вскрытия. Каждый флакон вместе с мерной ложкой номинальным объемом 5 мл с рисками с маркировкой «1/4» и «1/2» (что соответствует 1, 25 и 2,5 мл) помещают в пачку из картона.
25 мл стеклянный флакон. По 25 мл во флаконах темного стекла, укупоренных крышками с капельницами с контрольным кольцом первого вскрытия. Каждый флакон помещают в пачку из картона.
25 мл пластиковый флакон. По 25 мл во флаконах пластиковых, укупоренных крышками с контрольным кольцом первого вскрытия. 10 или 20 пластиковых флаконов помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Эналаприл (Enalaprilum)*

Синонимы

Энап®: табл. *(KRKA)* 736

ЭНАП® (ENAP®)

Эналаприл* **736**

KRKA (Словения)

табл. 10 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 2
Энап®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

1 таблетка содержит:

активное вещество:	2,5 мг	5 мг	10 мг	20 мг
эналаприла малеат	2,5 мг	5 мг	10 мг	20 мг
вспомогательные вещества:				
натрия гидрокарбонат	1,3 мг	2,6 мг	5,1 мг	10,2 мг
лактозы моногидрат	64,9 мг	129,8 мг	124,6 мг	117,8 мг
крахмал кукурузный	11,2 мг	22,4 мг	21,4 мг	13,9 мг
гипролоза	1,25 мг	2,5 мг	–	–
тальк	3 мг	6 мг	6 мг	6 мг
магния стеарат	0,85 мг	1,7 мг	1,7 мг	1,7 мг
краситель железа оксид красный (Е172)	–	–	1,2 мг	0,1 мг
краситель железа оксид желтый (Е172)	–	–	–	0,3 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 2,5 мг*. Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской.

Таблетки 5 мг. Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской.

Таблетки 10 мг. Таблетки красно-коричневого цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской. На поверхности и в массе таблетки допускаются белые и бордовые вкрапления.

Таблетки 20 мг. Таблетки светло-оранжевого цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской. На поверхности и в массе таблетки допускаются белые и коричнево-бордовые вкрапления.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эналаприл — антигипертензивное средство, механизм действия которого связан с угнетением активности АПФ, приводящего к уменьшению образования ангиотензина II.

Эналаприл является «пролекарством»: в результате его гидролиза образуется эналаприлат, который и ингибирует АПФ. Механизм его действия связан с уменьшением образования из ангиотензина I ангиотензина II, снижение содержания которого ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. При этом снижается ОПСС, сАД и дАД, пост- и преднагрузка на миокард.

Расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного повышения ЧСС не отмечается. Уменьшает деградацию брадикинина, увеличивает синтез ПГ.

Антигипертензивный эффект более выражен при высоком уровне ренина плазмы крови, чем при нормальном или сниженном его уровне. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение. Кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении уменьшает гипертрофию левого желудочка и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Снижает агрегацию тромбоцитов.

Обладает некоторым диуретическим эффектом.

Время наступления антигипертензивного эффекта при приеме внутрь — 1 ч, достигает максимума через 4–6 ч и сохраняется до 24 ч. Некоторым пациентам для достижения оптимального уровня АД необходима терапия на протяжении нескольких недель. При сердечной недостаточности заметный клинический эффект наблюдается при длительном применении — 6 мес и более.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь всасывается около 60%

эналаприла. Прием пищи не влияет на всасывание. В печени подвергается метаболизму с образованием активного метаболита — эналаприлата, который является более активным ингибитором АПФ, чем эналаприл. Связь с белками плазмы крови эналаприлата — 50–60%. C_{max} эналаприлата в сыворотке крови наблюдаются через 3–4 ч, эналаприла — через 1 ч. Стабильные концентрации в сыворотке крови достигаются через 4 дня. Эналаприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая ГЭБ, небольшое количество проникает через плаценту и в грудное молоко.

$T_{1/2}$ эналаприлата — 11 ч. Выводится преимущественно почками — 60% (20% — в виде эналаприла и 40% — в виде эналаприлата), через кишечник — 33% (6% — в виде эналаприла и 27% — в виде эналаприлата).

Удаляется при гемодиализе (скорость — 62 мл/мин) и перитонеальном диализе.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);
- профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомным нарушением функции левого желудочка (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эналаприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим применением ингибиторов АПФ, наследственный ангионевротический отек Квинке или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- порфирия;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, первичный гиперальдостеронизм, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз и/или митральный стеноз (с нарушением гемодинамики), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, состояния со сниженным ОЦК, системные заболевания соединительной ткани (склеродермия, системная красная волчанка и др.), ишемическая болезнь сердца, угнетение костномозгового кроветворения, цереброваскулярные заболевания (например недостаточность мозгового кровообращения и др.), сахарный диабет, почечная недостаточность (протеинурия — более 1 г/сут), печеночная недостаточность, пациенты, соблюдающие диету с ограничением поваренной соли или находящиеся на гемодиализе, одновременный прием с иммунодепрессантами и салуретиками, возраст старше 65 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Применение при беременности

Применение ингибиторов АПФ, в т.ч. препарата Энап®, в первом триместре беременности не рекомендуется.

Применение ингибиторов АПФ, в т.ч. препарата Энап®, во втором и третьем триместрах беременности противопоказано.

Эпидемиологические данные о риске тератогенных эффектов ингибиторов АПФ во время беременности не дают возможность сделать окончательные выводы. Тем не менее, нельзя исключить вероятность риска их развития. В случае необходимости применения ингибиторов АПФ, пациентку необходимо перевести на терапию другим, разрешенным антигипертензивным

препаратом с доказанным профилем безопасности для беременных.
Прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах может вызвать реакции фетотоксичности (нарушение функции почек, олигогидрамнион, задержку оссификации костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).
Если ингибитор АПФ принимался во втором и третьем триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.
Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под наблюдением из-за возможной артериальной гипотензии.
Применение в период грудного вскармливания
Эналаприл секретируется в грудное молоко, поэтому, при необходимости применения препарата Энап®, грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, запивая небольшим количеством жидкости. Таблетки можно принимать до, во время или после еды, регулярно, в одно и то же время суток.
Если прием препарата Энап® пропущен, следует принять пропущенную дозу. Если до применения следующей по схеме дозы остается несколько часов, пропущенную дозу препарата Энап® принимать не следует. Дозу никогда не следует удваивать.
Лечение препаратом Энап® требует проведения регулярных медицинских обследований, особенно в начале лечения и/или при подборе оптимальной дозы.
Доза препарата Энап® корректируется в зависимости от уровня АД.
Артериальная гипертензия
Начальная доза составляет от 5 до 10 мг 1 раз в сутки, в зависимости от степени артериальной гипертензии.
После приема начальной дозы больные должны находиться под медицинским наблюдением в течение 2 ч и дополнительно 1 ч, пока не стабилизируется уровень АД.
При отсутствии терапевтического эффекта дозу препарата Энап® увеличивают через 1–2 нед на 5 мг. Обычно поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости и при достаточно хорошей переносимости, дозу препарата Энап® можно увеличить до 40 мг в сутки.
Максимальная суточная доза — 40 мг.
Реноваскулярная гипертензия
Поскольку у пациентов этой группы АД и почечная функция могут быть особенно чувствительны к ингибированию АПФ, терапию начинают с начальной дозы 2,5 мг. Затем доза подбирается в соответствии с потребностями пациента.
Максимальная суточная доза — 20 мг.
Следует соблюдать осторожность при применении препарата Энап® у пациентов, которые незадолго до этого получали лечение диуретиками.
Сопутствующее лечение артериальной гипертензии диуретиками
У пациентов, которые получают лечение диуретиками, на фоне первого приема препарата Энап® возможно снижение АД. Следует с осторожностью применять препарат Энап® из-за возможности развития дефицита жидкости или натрия. Лечение диуретиками необходимо прекратить за 2–3 дня до начала применения препарата Энап®.
Хроническая сердечная недостаточность и профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомным нарушением функции левого желудочка (в составе комбинированной терапии)
Начальная доза составляет 2,5 мг однократно, затем дозу увеличивают на 2,5–5 мг через каждые 3–4 дня до поддерживающей дозы — 20 мг в сутки.
Максимальная суточная доза — 40 мг/сут однократно или в 2 приема.

Подбор дозы должен проводиться в течение 2–4 нед.

Неделя	Доза в мг/сут
Неделя 1	1–3 день: 2,5 мг/сут в один прием
	4–7 день: 5 мг/сут в два приема
Неделя 2	10 мг в один или два приема
Неделя 3 и 4	20 мг в один или два приема

Нарушение функции почек
У пациентов с нарушением функции почек должны быть увеличены интервалы между применением и/или уменьшена доза препарата Энап®.

Клиренс креатинина	Начальная доза, мг/сут
Клиренс креатинина от 80 мл/мин до 30 мл/мин	5–10 мг
Клиренс креатинина от 30 мл/мин до 10 мл/мин	2,5–5 мг
Клиренс креатинина менее 10 мл/мин	2,5 мг в дни диализа

Пациенты, находящиеся на гемодиализе: в день проведения гемодиализа рекомендуемая доза — 2,5 мг в сутки, в остальные дни необходима коррекция дозы в соответствии с уровнем АД.
Пожилые пациенты
У пожилых пациентов доза устанавливается в зависимости от функции почек.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (>1/10); часто (>1/100 и <1/10); нечасто (>1/1000 и <1/100); редко (>1/10000 и <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.
Со стороны системы кроветворения: редко — нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания; очень редко — анемия (включая апластическую и гемолитическую).
Со стороны обмена веществ: нечасто — обострение течения подагры, гипогликемия.
Со стороны нервной системы: очень часто — головокружение, слабость; часто — головная боль, астения, депрессия; нечасто — бессонница, сонливость, парестезии, повышенная возбудимость; редко — необычные сновидения, нарушения сна; очень редко — спутанность сознания, бессонница.
Со стороны органов чувств: часто — изменения вкуса; нечасто — шум в ушах, нечеткость зрения.
Со стороны ССС: часто — выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, обморок, загрудинная боль, нарушения ритма сердца (предсердная бради- или тахикардия, мерцание предсердий), тахикардия, стенокардия; нечасто — ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда или инсульт (вследствие выраженного снижения АД); редко — тромбоэмболия ветви легочной артерии, синдром Рейно.
Со стороны дыхательной системы: очень часто — кашель; часто — одышка; нечасто — ринорея, боль в горле и охриплость и бронхоспазм; редко — инфильтраты в легких, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.
Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота; часто — диарея, боль в животе, метеоризм; нечасто — илеит, кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, запор, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, пептическая язва; редко — нарушение функции печени и желчевыделения, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), холестатическая желтуха, фульминантный некроз печени, стоматит/афтозные язвы, глоссит; очень редко — интестинальный ангионевротический отек.
Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь; нечасто — мульти-

формная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка. эритродермия, обильное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция, фотосенсибилизация.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, снижение потенции, снижение либидо; редко — олигурия, гинекомастия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — мышечные спазмы; нечасто — артралгия.

Лабораторные показатели: часто — гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; нечасто — гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови; редко — повышение активности печеночных трансаминаз и концентрации билирубина.

Аллергические реакции: нечасто — синдром Стивенса-Джонсона; редко — ангионевротический отек лица, губ, языка, глотки, гортани, конечностей.

Прочие: описан симптомокомплекс, который может включать лихорадку, миалгию и артралгию, серозит, васкулит, повышение СОЭ, лейкоцитоз и эозинофилию, кожную сыпь, положительный тест на антинуклеарные антитела.

Также описан симптомокомплекс, который включает гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию и может развиться при одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат) в/в.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Калийсберегающие диуретики и препараты калия*

Не рекомендуется одновременное применение эналаприла и калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например гепарин).

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики)

Усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Диуретики (тиазидные и «петлевые»)

Применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии (за счет уменьшения ОЦК), а добавление к терапии эналаприла — к выраженному снижению АД.

Литий

При одновременном применении эналаприла с препаратами лития — замедление выведения лития (усиление кардиотоксического и нейротоксического действия лития). Необходим контроль концентрации лития в плазме крови.

Другие гипотензивные средства

Одновременное применение эналаприла и бета-адреноблокаторов, альфа-адреноблокаторов, ганглиоблокирующих средств, метилдопы или БКК может дополнительно снижать АД.

Аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития лейкопении.

Циклоспорин

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития гиперкалиемии.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Одновременное применение НПВС (в т.ч. селективных ингибиторов ЦОГ-2) может ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. НПВС и ингибиторы АПФ оказывают аддитивный эффект в отношении повышения содержания калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции по-

чек, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Этот эффект обратим.

Антациды

Антациды могут уменьшать биодоступность ингибиторов АПФ.

Симпатомиметики могут уменьшать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Эпидемиологические исследования дают основания предполагать, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств может приводить к развитию гипогликемии. Чаще гипогликемия развивается в первые недели терапии у пациентов с нарушенной функцией почек. Длительные и контролируемые клинические исследования эналаприла не подтверждают эти данные и не ограничивают применение эналаприла у пациентов с сахарным диабетом. Тем не менее, такие пациенты должны находиться под регулярным медицинским наблюдением.

Препараты золота

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат) в/в описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Этанол

Этанол может усиливать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-адреноблокаторы

Эналаприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и бета-адреноблокаторами.

Ослабляет действие лекарственных препаратов, содержащих теофиллин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД вплоть до развития коллапса, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или тромбоэмболических осложнений, судороги, ступор.

Лечение: больного переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем. В легких случаях показаны промывание желудка и прием внутрь активированного угля, в более серьезных случаях — мероприятия, направленные на нормализацию АД, в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида, плазмозаменителей, при необходимости — в/в введение ангиотензина II; скорость выведения эналаприлата при гемодиализе — 62 мл/мин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Артериальная гипотензия

В случае возникновения артериальной гипотензии необходимо уложить пациента на спину с низким изголовьем и при необходимости скорректировать объем ОЦК путем инфузии раствора 0,9% натрия хлорида. Артериальная гипотензия, возникшая после первой дозы, не является противопоказанием для дальнейшего лечения.

Требуется соблюдать осторожность у пациентов с ИБС, выраженными цереброваскулярными заболеваниями, аортальным стенозом или идиопатическим гипертрофическим обструктивным субаортальным стенозом, препятствующим оттоку крови из левого желудочка, выраженным атеросклерозом, у пожилых пациентов в результате риска развития артериальной гипотензии и ухудшения кровоснабжения сердца, головного мозга и почек.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Одновременное применение препарата Энап® и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей поваренной соли не рекомендуется.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®)

были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Стеноз аортального и/или митрального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)

Препарат Энап®, как и другие ингибиторы АПФ, следует с особой осторожностью применять у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка и избегать его применения в случае кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции выносящего тракта левого желудочка.

Трансплантация почек

Опыт применения препарата Энап® у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почек, отсутствует.

Нарушения водно-электролитного баланса

Необходим регулярный контроль сывороточной концентрации электролитов в период лечения для выявления возможного дисбаланса и своевременного принятия необходимых мер. Определение сывороточной концентрации электролитов обязательно для пациентов с длительной диареей, рвотой.

У пациентов, принимающих препарат Энап®, необходимо выявлять признаки нарушения водно-электролитного баланса, такие как сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, сонливость, повышенная возбудимость, миалгия и судороги (преимущественно икроножных мышц), снижение АД, тахикардия, олигурия, а также тошнота и рвота.

Аллергические реакции/Ангионевротический отек

При возникновении ангионевротического отека лица обычно бывает достаточно отмены терапии и назначения пациенту антигистаминных средств.

Ангионевротический отек языка, глотки или гортани может оказаться летальным. При ангионевротическом отеке языка, глотки или гортани, который может привести к обструкции дыхательных путей, необходимо немедленно ввести эпинефрин (0,3–0,5 мл раствора эпинефрина (адреналина) п/к в соотношении 1:1000) и поддерживать проходимость дыхательных путей (интубация или трахеостомия).

Среди пациентов негроидной расы, получающих терапию ингибитором АПФ, частота возникновения ангионевротического отека выше, чем среди пациентов другой расовой принадлежности.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с ингибиторами АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека при приеме любого ингибитора АПФ.

Вследствие повышения риска анафилактических реакций не следует назначать препарат Энап® пациентам, находящимся на гемодиализе с использованием высокопроточных полиакрилонитриловых мембран (AN69®), подвергающихся аферезу ЛПНП с декстран сульфатом и непосредственно перед процедурой десенсибилизации ядом гименоптеры.

Хирургические вмешательства/ общая анестезия

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

Во время хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии с использованием средств, вызывающих артериальную гипотензию, ингибиторы АПФ могут блокировать образование ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина. Если при этом развивается выраженное снижение АД, обусловленное подобным механизмом, его можно корректировать увеличением объема циркулирующей крови.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне применения ингибиторов АПФ возникает хо-

лестатическая желтуха, при прогрессировании которой развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных трансаминаз на фоне применения ингибиторов АПФ применение препарата Энап® следует прекратить.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, были отмечены случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко. Энап® необходимо с очень большой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями соединительной ткани (в т.ч. системной красной волчанкой, склеродермией), одновременно получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, а также с сочетанием этих факторов, особенно при существующих нарушениях функции почек. У таких пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. Если пациенты все же принимают Энап®, то рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекции необходимо немедленно обратиться к врачу.

Пациенты с сахарным диабетом

При применении препарата Энап® пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Литий

Одновременное применение препаратов лития и препарата Энап® не рекомендовано.

Гиперкалиемия

Может развиться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и эналаприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Комбинированное применение перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью.

Кашель

При применении препарата Энап® может возникнуть «сухой», длительный кашель, который исчезает после прекращения применения ингибиторов АПФ, что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе кашля на фоне применения ингибитора АПФ.

Этнические особенности

Препарат Энап®, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими техническими устройствами: при применении препарата Энап® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятием другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг.* По 10 табл. в блистере (контурной ячейковой упаковке) из комбинированного материала OPA/Al/PVC (полиамид/фольга алюминиевая/ПВХ) и фольги алюминиевой.
2 блистера (контурные ячейковые упаковки)помещают в пачку картонную.
Для стационаров (для таблеток 10 мг и 20 мг)
По 10, 20, 50 или 100 блистеров (контурных ячейковых упаковок) помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭНЗИКС (ENZIX)

ЭНЗИКС ДУО (ENZIX DUO)

ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ (ENZIX DUO FORTE)

Индапамид* + Эналаприл*. . . . 282

STADA CIS (Россия)

табл./комплект, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Энзикс

✎ *Общее описание*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки в комплекте. . . . 1 компл.
Таблетки двух видов:
таблетки бóльшего размера белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской (5 шт. в блистере) . . 1 табл.
активное вещество:
эналаприла малеат . . . . . 10 мг
прочие ингредиенты: лактозы моногидрат; магния карбонат; желатин; кросповидон; магния стеарат
таблетки мéньшего размера покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые (5 шт. в блистере) . . . . . 1 табл.
активное вещество:
индапамид . . . . . 2,5 мг
прочие ингредиенты: лактозы моногидрат; повидон К30; кросповидон; магния стеарат; натрия лаурилсульфат; тальк; гипромеллоза; макрогол 6000; титана диоксид

Энзикс дуо

Таблетки в комплекте. . . . 1 компл.
Таблетки двух видов:
таблетки бóльшего размера белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской (10 шт. в блистере) . . 1 табл.
активное вещество:
эналаприла малеат . . . . . 10 мг
прочие ингредиенты: лактозы моногидрат; магния карбонат; желатин; кросповидон; магния стеарат
таблетки мéньшего размера покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые (5 шт. в блистере) . . . . . 1 табл.
активное вещество:
индапамид . . . . . 2,5 мг
прочие ингредиенты: лактозы моногидрат; повидон К30; кросповидон; магния стеарат; натрия лаурилсульфат; тальк; гипромеллоза; макрогол 6000; титана диоксид

Э

табл. / комплект,
уп. контурн. яч. 15, пач. картон. 3
Энзикс дуо

Энзикс дуо форте
Таблетки в комплекте . . . . 1 компл.
Таблетки двух видов:
таблетки бóльшего размера, белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской (10 шт. в блистере) . . . . 1 табл.
активное вещество:
эналаприла малеат . . . . . 20 мг
прочие ингредиенты: лактозы моногидрат; магния карбонат; желатин; кросповидон; магния стеарат
таблетки мéньшего размера покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые (5 шт. в блистере) . . . . . 1 табл.
активное вещество:
индапамид . . . . . 2,5 мг
прочие ингредиенты: лактозы моногидрат; повидон К30; кросповидон; магния стеарат; натрия лаурилсульфат; тальк; гипромеллоза; макрогол 6000; титана диоксид

ХАРАКТЕРИСТИКА. Комбинированный препарат антигипертензивного действия, состоящий из 2 ЛС в одной упаковке — ингибитора АПФ (эналаприла) и диуретика (индапамида).

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эналаприл — ингибитор АПФ. Фармакологической активностью обладает метаболит эналаприла — эналаприлат. Подавляет образование ангиотензина II из ангиотензина I, что приводит к снижению содержания альдостерона. При этом понижается ОПСС, сАД и дАД, пост- и преднагрузка на миокард. Расширяет артерии в большей степени, чем вены (при этом рефлекторного повышения ЧСС не отмечается), уменьшает деградацию брадикинина, увеличивает синтез ПГ.

Антигипертензивный эффект более выражен при высоком уровне ренина плазмы, чем при нормальном или сниженном.

Усиливает коронарный и почечный кровоток. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение, кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного давления.

На фоне длительного применения эналаприла уменьшается гипертрофия миокарда левого желудочка и миоцитов стенок артерий резистивного типа, что предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка.

Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Снижает агрегацию тромбоцитов. Обладает некоторым диуретическим эффектом. Действие эналаприла наступает через 1 ч, достигает максимума через 4–6 ч и сохраняется до 24 ч.

Индапамид — тиазидоподобный диуретик с умеренным по силе и длительным действием. Обладает умеренным салуретическим и диуретическим эффектами, которые связаны с блокадой реабсорбции ионов натрия, хлора, водорода и, в меньшей степени ионов калия в проксимальных канальцах и кортикальном сегменте дистального канальца нефрона.

Снижает тонус гладкой мускулатуры артерий, уменьшает ОПСС за счет снижения реактивности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, увеличения синтеза ПГ, обладающих сосудорасширяющей активностью, угнетения тока кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка.

В терапевтических дозах не влияет на липидный и углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

Антигипертензивный эффект индапамида развивается в конце первой — начале второй недели при постоянном приеме препарата. После однократного приема антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч.

Одновременное применение эналаприла и индапамида приводит к взаимному усилению антигипертензивного эффекта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Эналаприл*. После приема внутрь около 60% абсорбируется в ЖКТ. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание. C_{max} эналаприла в плазме крови достигается через 1–2 ч, эналаприлата — через 3–4 ч. Биодоступность препарата — 40%.

Связывание с белками плазмы крови для эналаприлата составляет 50–60%.

Эналаприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая ГЭБ, небольшое количество проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Быстро и полностью гидролизуется в печени с образованием активного метаболита — эналаприлата, который является более активным ингибитором АПФ, чем эналаприл.

$T_{1/2}$ эналаприлата около 11 ч. Выводится с мочой 60% (20% — в виде эналаприла и 40% — в виде эналаприлата), с калом — 33% (6% — в виде эналаприла и 27% — в виде эналаприлата).

Удаляется при гемодиализе (скорость 62 мл/мин) и перитонеальном диализе.

Индапамид. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи несколько замедляет скорость абсорбции, но не влияет на ее полноту. C_{max} достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Биодоступность высокая (93%). Равновесная концентрация устанавливается через 7 дней регулярного приема. Связывается с белками плазмы крови на 79%. Связывается также с эластином гладких мышц сосудистой стенки. Имеет высокий объем распределения, проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. плацентарный), проникает в грудное молоко. Биотрансформируется в печени. $T_{1/2}$ составляет в среднем 14–18 ч. С мочой выводится 60–80% в виде метаболитов (в неизмененном виде выводится около 5%), с калом — 20%. Не кумулирует.

У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика не меняется.

ПОКАЗАНИЯ. Артериальная гипертензия.

табл./комплект,
уп. контурн. яч. 15, пач. картон. 3
Энзикс дуо форте

Э

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Эналаприл:*
- гиперчувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам АПФ;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с лечением ингибиторами АПФ;
- почечная недостаточность (Cl креатинина >30 мл/мин);
- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью: первичный гиперальдостеронизм, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз, митральный стеноз (с нарушениями гемодинамики), идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, системные заболевания соединительной ткани, ИБС, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, нарушение функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин), печеночная недостаточность; пациенты, соблюдающие диету с ограничением соли или находящиеся на гемодиализе; одновременный прием с иммунодепрессантами и салуретиками, пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).

Индапамид:
- гиперчувствительность к препарату, другим производным сульфонамида или другим компонентам препарата;
- анурия;
- гипокалиемия;
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- выраженная почечная недостаточность;
- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT.

С осторожностью: сахарный диабет в стадии декомпенсации, гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано применение при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Энзикс

Внутрь, утром, одновременно 1 табл. эналаприла (10 мг) и 1 табл. индапамида (2,5 мг).

Энзикс дуо

Внутрь, утром, одновременно 1 табл. эналаприла (10 мг) и 1 табл. индапамида (2,5 мг), вечером 1 табл. эналаприла (10 мг).

Энзикс дуо форте

Внутрь, утром, одновременно 1 табл. эналаприла (20 мг) и 1 табл. индапамида (2,5 мг), вечером 1 табл. эналаприла (20 мг).

Максимальная суточная доза эналаприла составляет 40 мг, индапамида — 2,5 мг.

При хронической почечной недостаточности кумуляция эналаприла наступает при снижении фильтрации менее 10 мл/мин. При Cl креатинина 30–80 мл/мин доза эналаприла должна составлять 5–10 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Эналаприл*

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, бессонница, тревога, спутанность сознания, утомляемость, сонливость (2–3%); в отдельных случаях при применении высоких доз — нервозность, депрессия, парестезии.

Со стороны дыхательной системы: непродуктивный сухой кашель, интерстициальный пневмонит, бронхоспазм, одышка, ринорея, фарингит.

Со стороны органов чувств: нарушения вестибулярного аппарата, нарушения слуха и зрения, шум в ушах.
Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, анорексия, диспептические явления (тошнота, диарея или запор, рвота, боли в животе), кишечная непроходимость, панкреатит, нарушение функции печени и желчевыделения, гепатит, желтуха, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.
Со стороны ССС: чрезмерное снижение АД, ортостатический коллапс; редко — загрудинная боль, стенокардия, инфаркт миокарда (обычно связаны с выраженным снижением АД), аритмии (предсердная бради- или тахикардия, мерцание предсердий), сердцебиение, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, боли в области сердца, обморок.
Со стороны водно-электролитного обмена: гиперкалиемия, гипонатриемия.
Со стороны системы кроветворения: редко — снижение гематокрита и концентрации гемоглобина, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз (у больных с аутоиммунными заболеваниями), эозинофилия, повышение СОЭ.
Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, дисфония, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, зуд, крапивница, серозит, васкулит, миозит, артралгия, артрит, стоматит, глоссит.
Дерматологические реакции: алопеция, фотосенсибилизация.
Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, протеинурия, гиперкреатининемия, повышение содержания мочевины.
Со стороны половой системы: снижение либидо, приливы.
Индапамид
Со стороны ЦНС: астения, нервозность, головная боль, головокружение, сонливость, вертиго, бессонница, депрессия, парестезии; редко — повышенная утомляемость, общая слабость, недомогание, спазм мышц, напряженность, раздражительность, тревога.
Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, анорексия, сухость во рту, гастралгия, рвота, диарея или запор, чувство дискомфорта в области живота, панкреатит.
Со стороны органов чувств: конъюнктивит, нарушение зрения.
Со стороны дыхательной системы: кашель, фарингит, синусит; редко — ринит.
Со стороны ССС: ортостатическая гипотензия, характерные для гипокалиемии изменения на ЭКГ, аритмии, сердцебиение.
Со стороны мочевыделительной системы: увеличение частоты развития инфекций, никтурия, полиурия, повышение азота мочевины в плазме крови, гиперкреатининемия.
Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, зуд, геморрагический васкулит.
Со стороны водно-электролитного обмена: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гиперкальциемия.
Со стороны половой системы: снижение потенции, снижение либидо.
Прочие: гриппоподобный синдром, боль в грудной клетке, боль в спине, инфекции, ринорея, потливость, снижение массы тела, глюкозурия, обострение системной красной волчанки.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Эналаприл*
При одновременном применении эналаприла с НПВС, анальгетиками-антипиретиками возможно снижение его эффективности.
Антигипертензивное действие эналаприла усиливают диуретики, бета-адреноблокаторы, метилдопа, нитраты, БКК, гидралазин, празозин.
Применение эналаприла совместно с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амило-

рид), а также с калийсодержащими препаратами усиливает риск гиперкалиемии.
Эналаприл ослабляет действие ЛС, содержащих теофиллин.
Иммунодепрессанты, аллопуринол, цитостатики усиливают гематотоксичность эналаприла.
Препараты, вызывающие угнетение костного мозга, повышают риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза вплоть до смертельного исхода.
Эналаприл способствует замедлению выведения лития (при одновременном применении эналаприла с солями лития показан контроль концентрации лития в плазме крови).
Индапамид
При одновременном применении индапамида с салуретиками, сердечными гликозидами, ГКС и минералокортикоидами, тетракозактидом, амфотерицином В (в/в), слабительными препаратами повышается риск развития гипокалиемии.
При одновременном приеме индапамида с сердечными гликозидами повышается вероятность развития гликозидной интоксикации; с препаратами кальция — гиперкальциемии; с метформином — возможно усугубление молочно-кислого ацидоза.
Индапамид способствует замедлению выведения лития и тем самым повышению его концентрации в плазме крови.
Астемизол, эритромицин (в/в), пентамидин, сультоприд, терфенадин, винкамин, антиаритмические препараты IA класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, бретилиум, соталол) при приеме на фоне индапамида могут привести к развитию аритмии по типу «пируэт».
НПВС, ГКС, тетракозактид, симпатомиметики снижают гипотензивный эффект индапамида; баклофен — усиливает.
Комбинация индапамида с калийсберегающими диуретиками может быть эффективна у некоторых больных, однако при этом полностью не исключается возможность развития гипо- или гиперкалиемии, особенно у больных сахарным диабетом и с почечной недостаточностью.
Ингибиторы АПФ при одновременном применении с индапамидом увеличивают риск развития артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности (особенно при имеющемся стенозе почечной артерии).
Индапамид увеличивает риск развития нарушений функции почек при одновременном применении с йодосодержащими контрастными средствами в высоких дозах. Перед применением йодосодержащих контрастных средств у пациентов, принимающих индапамид, необходимо восполнить потерю жидкости.
Трициклические антидепрессанты и антипсихотические препараты усиливают гипотензивное действие индапамида и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии.
При одновременном применении индапамида с циклоспорином повышается риск развития гиперкреатининемии.
Индапамид снижает эффект непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиона) вследствие повышения концентрации факторов свертывания в результате уменьшения ОЦК и повышения их продукции печенью (может потребоваться коррекция дозы).
Индапамид усиливает действие недеполяризующих миорелаксантов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Эналаприл*
Симптомы: выраженное снижение АД вплоть до развития коллапса, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или тромбоэмболических осложнений, судороги, ступор.
Лечение: больного переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем. Промывание желудка и назначение внутрь солевого слабитель-

ного. При необходимости — проведение мероприятий, направленных на стабилизацию АД: в/в введение физиологического раствора, плазмозаменителей, ангиотензина II, возможно проведение гемодиализа.

Индапамид

Симптомы: тошнота, рвота, слабость, нарушение функции ЖКТ, водно-электролитные нарушения; в некоторых случаях — чрезмерное снижение АД, головокружение, сонливость, спутанность сознания, угнетение дыхания. У пациентов с циррозом печени возможно развитие печеночной комы.

Лечение: промывание желудка и/или назначение активированного угля, коррекция водно-электролитного баланса, симптоматическая терапия.

Специфического антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Эналаприл.* Пациенты должны находиться под медицинским наблюдением в течение 2 ч после приема начальной дозы препарата и дополнительно 1 ч до стабилизации АД.

С осторожностью назначают эналаприл пациентам с нарушениями функции почек, т.к. уменьшение выведения эналаприлата приводит к повышению его концентрации в плазме крови и, следовательно, повышается риск развития гиперкалиемии, протеинурии, нейтропении и агранулоцитоза. При нарушении функции почек эналаприл следует назначать в более низких дозах или увеличить интервал между приемами.

В случае предшествующего лечения салуретиками, например у больных с хронической сердечной недостаточностью, повышается риск развития ортостатической гипотензии, поэтому перед началом лечения эналаприлом необходимо компенсировать потерю жидкости и солей.

Перед исследованием функции паращитовидных желез эналаприл следует отменить. В случае развития побочных эффектов или отека Квинке препарат следует отменить и назначить соответствующее лечение.

При хирургических вмешательствах в период лечения эналаприлом возможно развитие артериальной гипотензии, которую следует корригировать введением достаточного количества жидкости.

Не рекомендуется назначать препарат пациентам, находящимся на гемодиализе, т.к. применение эналаприла может привести к анафилактоидным реакциям.

Пациентам, принимающим эналаприл, не следует употреблять алкоголь из-за риска развития артериальной гипотензии.

В процессе длительной терапии эналаприлом показан контроль картины периферической крови.

Необходима осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, т.к. возможно головокружение, особенно после приема начальной дозы эналаприла.

Индапамид. При назначении индапамида пациентам, принимающим сердечные гликозиды, слабительные препараты, на фоне гиперальдостеронизма, а также пациентам пожилого возраста показан регулярный контроль содержания калия и креатинина.

На фоне приема индапамида следует систематически контролировать концентрацию калия, натрия, магния в плазме крови, pH, концентрацию глюкозы, мочевой кислоты и остаточного азота. Наиболее тщательный контроль показан при циррозе печени (особенно с отеками или асцитом), ИБС, сердечной недостаточности, а также у пациентов пожилого возраста.

К группе повышенного риска также относятся пациенты с увеличенным интервалом QT на ЭКГ (врожденным или развившимся на фоне какого-либо патологического процесса).

Первое определение концентрации калия в крови следует провести в течение первой недели лечения.
Гиперкальциемия на фоне приема индапамида может быть следствием ранее недиагностированного гиперпаратиреоза.
У больных сахарным диабетом крайне важно контролировать уровень глюкозы в крови, особенно при наличии гипокалиемии.
Значительная дегидратация может привести к развитию острой почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации). Больным необходимо компенсировать потерю воды и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.
Индапамид может дать положительный результат при проведении допинг-контроля.
При назначении индапамида следует учитывать, что производные сульфонамидов могут обострять течение системной красной волчанки.
Использование в педиатрии. Эффективность и безопасность применения эналаприла и индапамида у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

ФОРМА ВЫПУСКА. Энзикс

Набор таблеток: индапамид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг + эналаприл, таблетки 10 мг. По 5 табл. эналаприла и по 5 табл. индапамида в блистере. По 3 блистера в картонной пачке.

Энзикс дуо

Энзикс дуо форте

По 10 табл. эналаприла и по 5 табл. индапамида в блистере. По 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Эплеренон (Eplerenonum)*

Синонимы

Инспра®: табл. п.о. *(Pfizer H.C.P. Corporation)* 282

ЭСЛИДИН® (ESLIDINE)

STADA CIS (Россия)

капс. уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Эслидин®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
липоид ППЛ-400 (фосфолипиды) . . . . . 300 мг
(в пересчете на 100% содержание полиненасыщенных фосфолипидов из соевого лецитина — фракция PPL)
метионин . . . . . 100 мг
(в пересчете на 100% вещество)
масло соевое . . . . . до 550 мг
состав твердой желатиновой капсулы: титана диоксид; железа оксид черный; железа оксид красный; железа оксид желтый; вода очищенная; желатин

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Твердые желатиновые капсулы №0, корпус светло-коричневого цвета и крышечка — коричневого цвета. *Содержимое капсул:* желто-коричневая или коричневая однородная масса от мазеобразной до более плотной

консистенции с характерным запахом.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный препарат. Оказывает гепатопротекторное действие, нормализует все виды обмена веществ (жировой, белковый, углеводный).

Метионин, один из активных компонентов препарата, — это незаменимая аминокислота, которая является источником подвижных метильных групп. Метионин необходим для синтеза холина. Увеличение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных (внутренних) фосфолипидов и уменьшению отложения в печени нейтрального жира. Метионин также необходим для обезвреживания ксенобиотиков. При атеросклерозе снижает концентрацию холестерина и повышает концентрацию фосфолипидов крови.

Эссенциальные фосфолипиды — это незаменимые факторы для развития и функционирования клеток печени. Основная фракция эссенциальных фосфолипидов в препарате представлена фосфатидилхолином (73%), который является основным компонентом биологических мембран. Попадая в организм, фосфатидилхолин восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты, нормализуя тем самым проницаемость и усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал клеток печени.

Метионин и эссенциальные фосфолипиды усиливают действие друг друга, являясь источником эндогенных (внутренних) и экзогенных (поступающих в организм) фосфолипидов соответственно, улучшают функциональное состояние клеток печени и оказывают гепатопротекторный (защитный) эффект.

Метионин также участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, преобразует действие гормонов, витаминов (B_{12}, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов, белков, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования.

Эслидин® восстанавливает функцию печени, повышает ее дезинтоксикационную способность, а также нормализует жировой, углеводный и белковый обмен веществ в организме.

ПОКАЗАНИЯ

- *гастроэнтерология:* жировая дистрофия печени различной этиологии; острый и хронический гепатит (кроме вирусного); цирроз печени; токсическое поражение печени — алкогольное, наркотическое, лекарственное; нарушение функции гепатоцитов (как осложнение при других заболеваниях); пред- и послеоперационное лечение при операциях в области гепатобилиарной зоны;
- *дерматология:* псориаз в составе комплексной терапии;
- *неврология:* атеросклероз сосудов головного мозга в составе комплексной терапии;
- *эндокринология:* сахарный диабет в составе комплексной терапии; истощение, дистрофия;
- *кардиология:* атеросклероз коронарных артерий в составе комплексной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность (повышенная чувствительность) к компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- печеночная энцефалопатия;
- вирусный гепатит;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью: в период беременности; дети от 3 до 7 лет; почечная недостаточность (из-за опасности нарастания гиперазотемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Исследований подтверждающих безопасность препарата Эслидин® для плода и безопасность для ребенка во время кормления грудью не проводилось.

Применение препарата при беременности и в период лактации возможно только по назначению врача в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды, проглатывая целиком, с достаточным количеством воды.

При заболеваниях печени, атеросклерозе коронарных артерий и сосудов головного мозга, сахарном диабете, дистрофии и истощении — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендуемый курс лечения — 3 мес, минимальный — 1 мес.

При псориазе — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендуемый курс лечения — 2 нед.

Детям старше 7 лет при заболеваниях печени, сахарном диабете, жировой дистрофии печени — по 2 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

Детям старше 7 лет при псориазе — по 2 капс. 3 раза в день в течение 2 нед.

Детям 3–7 лет — по 1 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при случайном превышении суточной дозы в несколько раз возможно снижение АД, усиление ЧСС (пульса), дезориентация.

Лечение: симптоматическое (под врачебным контролем).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы.* По 10 капс. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 30, 50, 60 или 100 капс. в банке полимерной. По 30 капс. в банке из стекломассы ОС (оранжевого стекла) с треугольным венчиком, по 50 или 60 капс. в банке из стекломассы с винтовой горловиной. Каждую банку или 3, или 5, или 6 или 10 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭТАЦИЗИН (ETHACYZIN)

Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин. *265*

Олайнфарм (Латвия)

табл. п.о. 50 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 5
Этацизин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

ядро таблетки:

активное вещество:

этацизин (диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид) . . . . . 50 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 9,57 мг; сахароза — 19,3 мг; метилцеллюлоза — 0,33 мг; кальция стеарат — 0,8 мг

оболочка: сахароза — 37,695 мг; повидон — 0,753 мг; краситель хинолиновый желтый (Е104) — 0,025 мг; краситель «солнечный закат» желтый (Е110) — 0,003 мг; кальция карбонат — 6,308 мг; магния гидроксикарбонат основной — 3,678 мг; титана диоксид (Е171) — 0,665 мг; кремния диоксид — 0,827 мг; воск карнаубский — 0,046 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Этацизин — антиаритмическое средство IC класса, обладает длительным антиаритмическим действием. Угнетает скорость нарастания фронта потенциала действия (V_{max}), не изменяет потенциал покоя. В зависимости от дозы может уменьшать длительность потенциала действия. Не изменяет существенно эффективные рефрактерные периоды желудочков и предсердий. Угнетает быстрый входящий натриевый ток и, в меньшей степени, медленный входящий кальциевый ток.

Этацизин замедляет проведение возбуждения по проводящей системе миокарда. На ЭКГ появляется удлинение интервала PR и комплекса QRS; интервал ST, отражающий реполяризацию желудочков, не изменяется или имеет тенденцию к укорочению.

Этацизин повышает порог фибрилляции миокарда. В отличие от многих антиаритмических средств Этацизин не вызывает достоверного снижения частоты сердечного ритма или удлинения продолжительности интервала QT на ЭКГ.

Антиаритмический эффект при приеме внутрь развивается обычно на 1–2-й день, длительность курса лечения зависит от формы аритмии, эффективности и переносимости препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ и определяется в крови через 30–60 мин. C_{max} в плазме крови достигается через 2,5–3 ч. Биодоступность — 40%. 90% связывается с белками плазмы крови. $T_{1/2}$ составляет 2,5 ч. Параметры фармакокинетики Этацизина подвержены значительным индивидуальным колебаниям и требуют индивидуального изучения у отдельных больных для определения оптимальной концентрации препарата в плазме крови. Интенсивно метаболизируется при «первом прохождении» через печень. Некоторые из образующихся метаболитов обладают антиаритмической активностью. Из организма Этацизин выводится почками в виде метаболитов. Этацизин проникает через плацентарный барьер. Выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

- наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
- пароксизмы мерцания и трепетания предсердий;
- желудочковая и наджелудочковая тахикардия, в т.ч. и при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Показания к применению ограничиваются наличием тяжелого органического поражения сердца.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к Этацизину или вспомогательным веществам;
- выраженные нарушения проводимости (в т.ч. синоатриальная блокада, AV блокада II и III степени при отсутствии искусственного водителя ритма), нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка;
- наличие постинфарктного кардиосклероза;
- кардиогенный шок;

- выраженная артериальная гипотензия;
- хроническая сердечная недостаточность II и III функционального класса;
- выраженные нарушения функций печени и/или почек;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст (до 18 лет) — эффективность и безопасность не установлены;
- одновременный прием ингибиторов МАО;
- одновременное применение с антиаритмическими средствами IC (морацизин, пропафенон, аллапинин) и IA (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин) класса;
- любые формы нарушения ритма сердца в сочетании с блокадами проведения по системе Гиса-Пуркинье.

С особой осторожностью: при синдроме слабости синусового узла, брадикардии, AV блокаде I степени, ИБС, тяжелых нарушениях периферического кровообращения, хронической сердечной недостаточности ІФК, закрытоугольной глаукоме, ДГПЖ, кардиомегалии (повышается риск развития аритмогенного действия), нарушении электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия), печеночной/почечной недостаточности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи. Начальная доза — 50 мг (1 табл.) 2–3 раза в сутки. При недостаточном клиническом эффекте дозу увеличивают (под обязательным контролем ЭКГ) до 50 мг 4 раза в сутки (200 мг) или 100 мг 3 раза в сутки (300 мг).

По достижении стойкого антиаритмического эффекта проводят поддерживающую терапию в индивидуально подобранных минимально эффективных дозах.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ССС:* остановка синусового узла, AV блокада, нарушение внутрижелудочковой проводимости, снижение сократимости миокарда, уменьшение коронарного кровотока, аритмия (аритмогенное действие наиболее вероятно после перенесенного инфаркта миокарда и при других видах сердечной патологии, приводящей к снижению сократимости мышцы сердца и развитию сердечной недостаточности).

Изменения на ЭКГ: удлинение интервала PQ, расширение зубца P и комплекса QRS.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, пошатывание при ходьбе или поворотах головы, небольшая сонливость; в отдельных случаях — диплопия, парез аккомодации.

Со стороны ЖКТ: тошнота.

Возможно уменьшение побочных эффектов или их исчезновение после применения препарата в течение 3–4-х дней. При длительном лечении Этацизином они не усиливаются, а с прекращением приема препарата быстро исчезают.

Побочные эффекты зависят от величины дозы и, чтобы избежать их, не следует назначать максимальные дозы препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Противопоказано применение с другими антиаритмическими средствами IC (морацизином, аллапинином, пропафеноном) и IA (хинидином, прокаинамидом, дизопирамидом, аймалином) класса.

Этацизин не следует назначать одновременно с ингибиторами МАО.

Комбинация бета-адреноблокаторов с Этацизином может усиливать противоаритмический эффект, особенно по отношению к аритмиям, провоцируемым физической нагрузкой или стрессом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Этацизин имеет малую терапевтическую широту, поэтому легко может возникнуть тяжелая интоксикация (особенно при одновременном применении других антиаритмических средств).

Симптомы: удлинение интервалов PR и расширение комплекса QRS, увеличение амплитуды зубцов Т, брадикардия, синоатриальная и АВ блокада, асистолия, пароксизмы полиморфной и мономорфной желудочковой тахикардии, снижение сократимости миокарда, стойкое снижение АД, головокружение, затуманенность зрения, головная боль, желудочно-кишечные расстройства.

Лечение: симптоматическое; для лечения желудочковой тахикардии не следует использовать антиаритмические средства IA и IC классов; натрия гидрокарбонат способен устранить расширение комплекса QRS, брадикардию и артериальную гипотензию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Так же как и другие антиаритмические препараты, Этацизин может действовать аритмогенно. Поэтому при назначении Этацизина следует:

- строго учитывать противопоказания к применению препарата;
- заранее выявить и устранить гипокалиемию;
- избегать применения в сочетании с антиаритмическими средствами IA и IC классов;
- курсовое лечение предпочтительно начинать в стационаре (особенно в первые 3–5 дней приема препарата, с учетом динамики ЭКГ после начальной и повторных доз Этацизина или данных мониторинга ЭКГ);
- немедленно прекратить лечение при учащении эктопических желудочковых комплексов, появлении блокад или брадикардии. Лечение Этацизином надо также немедленно прекратить при расширении желудочковых комплексов более чем на 25%, уменьшении их амплитуды, продолжительности зубца Р на ЭКГ более 0,12 с.

Факторами риска аритмогенного действия Этацизина считаются: органическое поражение сердца (особенно — перенесенный инфаркт миокарда), снижение фракции выброса левого желудочка, максимальные дозы препарата. Кроме того, следует соблюдать осторожность у больных с заболеваниями печени. При лечении Этацизином нельзя употреблять алкоголь.

Во время терапии необходимо регулярно контролировать состояние больного и функцию ССС (ЭКГ, АД, эхокардиография).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Из-за риска развития головокружения во время лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами или обслуживать сложные механизмы, требующие повышенного внимания и способности к концентрации.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 5 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Aethylmethylhydroxypyridini succinas)

Синонимы

Мексидол®: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. *(ФАРМАСОФТ)*. 462
Мексикор®: капс., р-р для в/в и в/м введ. *(ЭкоФармИнвест)* 468

ГЛАВА 3.
НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия
(Взаимодействие ингибиторов АПФ)

проф. Г.Л. Вышковский
проф. Е.Г. Лобанова

Осознавая значимость проблемы лекарственного взаимодействия в клинической практике, издательство РЛС® уже выпустило четыре справочника по взаимодействию лекарств. Эти издания были призваны предоставить врачу полную информацию по механизмам и видам лекарственных взаимодействий, предпосылкам и следствиям их возникновения. В них были интегрированы сведения, позволяющие врачу не только выбрать наиболее безопасные и действенные комбинации лекарств, но и отказаться от сочетаний, использование которых может уменьшить эффективность лечения, отдалить выздоровление или вызвать нежелательные, иногда угрожающие жизни эффекты. Справочники по взаимодействию лекарств получили положительную оценку читателей (врачи, фармацевты, студенты).

Продолжая разработку проблемы взаимодействия, издательство РЛС® предлагает вашему вниманию новый оригинальный информационный продукт, созданный на основе базы данных РЛС®, – таблицы лекарственного взаимодействия. В таблицах в сжатой форме представлены результаты лекарственного взаимодействия, независимо от его вида и механизма. По табличным символам вы сможете быстро определить, какие комбинации противопоказаны, какие применять не рекомендуется, а какие возможны. В течение нескольких секунд можно узнать, усилится или ослабеет действие препарата, есть ли необходимость в снижении дозы или тщательном наблюдении. Кроме этого, таблица подскажет, какой интервал необходим между приемами лекарств. В тех случаях, когда взаимодействие считается вероятным, но результаты его пока не определены, в соответствующем окошке вы увидите знак вопроса.

Создавая таблицы лекарственного взаимодействия, мы предполагали, что они смогут обеспечить врачу оперативный доступ к информации по совместному применению лекарств и, как следствие, оптимальному подбору средств для полифармакотерапии в режиме реального времени.

Данные по лекарственному взаимодействию постоянно дополняются. С 2011 года в таблицы включены не только новые сведения по взаимодействию действующих веществ, но и имеющиеся сведения по взаимодействию действующих веществ и фармакологических групп.

Хочется надеяться, что таблицы лекарственного взаимодействия будут всегда в зоне вашего внимания – в виде закладки в книге или истории болезни, таблички на стене в ординаторской, кабинете заведующего отделением или главврача, в аптеке. Пусть они помогут вам и вашим пациентам.

Взаимодействие ингибиторов АПФ

действующие вещества	каптоприл	квинаприл	лизиноприл	моэксиприл	периндоприл	рамиприл	спираприл	трандолаприл	фозиноприл	эналаприл	эналаприлат
аллопуринол	☠						↕		☠		
ацетилсалициловая кислота	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
верапамил	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕
гидрохлоротиазид	↕↕ / ↑↑	↕↕	↕↕ / ↑↑	↕↕ / ↑↑	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕ / ↑↑	↕↕	↕↕
глибенкламид + метформин	↑↑									↑↑	
глимепирид	↑↑									↑↑	
диклофенак	↓↓ / ☠		↓↓ / ☠			↓↓ / ☠				↓↓ / ☠	
диклофенак калия	↓↓ / ☠		↓↓ / ☠			↓↓ / ☠				↓↓ / ☠	
ибупрофен	↓↓ / ☠	↓↓	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓
индапамид	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕ / ↑↑	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕ / ↑↑	↕↕	↕↕
индометацин	↓↓		↓↓ / ☠		↕	↓↑				↓↓ / ☠	↓↓ / ☠
калия хлорид	←				↕	↕			↕	↕	
кетопрофен	↓↓ / ☠		↓↓ / ☠			↓↓ / ☠				↓↓ / ☠	
кеторолак	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠
лития карбонат	←			←	←	↑↓			←	←	
мелоксикам	↓↓ / ☠	↓	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓	↓↓	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠
метилдопа	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕
моксонидин		↕↕								↕↕	
напроксен	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠
нимодипин	↕↕		↕↕	↕↕					↕↕	↕↕	
нитроглицерин	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕
пентоксифиллин	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕
пироксикам	↓↓ / ☠	↓↓	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓	↓↓ / ☠	↓↓	↓↓	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓ / ☠
прокаинамид							↑		☠		
рисперидон	↑↑	↕↕	↑↑	↑↑	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↑↑	↑↑	↕↕
спиронолактон	↑↑		↑↕	↑↕	↑↕	↑↕			↕↕ / !	↕↕	
теразозин	↕↕ / !	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕	↕↕
фенилбутазон	↓↓					☠				↓↓ / ☠	☠
флурбипрофен	↓↓ / ☠		↓↓ / ☠			↓↓ / ☠				↓↓ / ☠	
фуросемид	↕↕ / ↑↑			↕↕ / ↑↑	↑↑	↑↑			↕↕ / ↑↑	↕↕	
хлорталидон	↕↕ / ↑↑			↕↕ / ↑↑	↑↑	↑↑			↕↕ / ↑↑	↕↕	

действующие вещества	каптоприл	квинаприл	лизиноприл	моэксиприл	периндоприл	рамиприл	спираприл	трандолаприл	фозиноприл	эналаприл	эналаприлат
целекоксиб	↓↓		↓↓ / ☠	↓↓ / ☠	↓↓	↓↓ / ☠	↓↓		↓↓	↓↓ / ☠	☠
циклоспорин	!			↕	↕		☠		↕	↕	
этакриновая кислота	↕↕ / ⇇		↕↕ / ⇇	↕↕ / ⇇	↕↕	↕↕			↕↕	↕↕	
этанол	↑↑ / ×			↑↑	↑↑		↑↑ / ×		↑↑ / ×	↑↑ / ×	
этодолак	↓↓					☠				↓↓ / ☠	☠

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

↑ ←	возможно усиление/удлинение эффекта
↑↑ ⇇	усиление/удлинение эффекта
↓ →	возможно ослабление/укорочение эффекта
↓↓ ⇉	ослабление/укорочение эффекта
⇆ ↑↓	возможно усиление/удлинение или ослабление/укорочение эффекта
↕	возможно взаимное усиление/удлинение эффекта
↕↕	взаимное усиление/удлинение эффекта
☠	усиление побочных эффектов/повышение токсичности
☠	возможен летальный исход
×	сочетание не рекомендуется
!	необходима осторожность
	сочетание противопоказано
	данные отсутствуют

Направление стрелки указывает на действующее вещество, эффекты которого изменяются (к нему — усиливаются, от него — ослабляются). Красный цвет стрелки означает, что изменения обусловливают необходимость различных видов контроля или коррекции режимов дозирования или сопровождаются риском повышения токсичности и появления побочных эффектов, возвратом симптомов заболевания. Зеленый цвет стрелки означает, что изменения благоприятны, в т.ч. снижается риск проявления токсичности и возникновения осложнений.

Удлинение интервала QT (НЛР)

проф. Г.Л. Вышковский
проф. Е.Г. Лобанова

В течение ряда лет в справочниках РЛС® серии **Доктор** публикуется приложение, посвященное неблагоприятным лекарственным реакциям (НЛР). Актуальность этих данных обусловлена по-прежнему высокой частотой проявления НЛР и нередко их значительной тяжестью, вплоть до развития летального исхода. Кроме того, проявления НЛР обязательно учитываются врачом при проведении дифференциальной диагностики. Поэтому сведения о НЛР — очень разнообразных и зачастую очень похожих на симптомы многих заболеваний — имеют большое значение. Для диагностирования НЛР первостепенное значение имеет т. н. лекарственный анамнез. При сборе сведений о лекарственной терапии врач уточняет не только препараты, назначенные врачом или безрецептурные, но их дозы и лекарственные формы, а также приверженность пациента предписаниям по режиму применения.

Информация о профиле безопасности любого ЛС, в т.ч. спектре его НЛР, актуальна для всех участников оборота лекарств (производители, фармацевты, врачи, пациенты). Знание НЛР позволяет не только оптимизировать лекарственную терапию, но и спрогнозировать риск дальнейшего применения ЛС. НЛР могут служить основанием для изменения режима назначения лекарства и даже его отмены либо являться показанием для профилактической/лечебной коррекции.

Сведения о НЛР даже известных препаратов, давно используемых в практике врачей, могут дополняться в ходе постмаркетинговых исследований, и врач должен быть в курсе этих обновлений.

При создании приложения о НЛР редколлегия РЛС® реализует принцип профильности каждого из изданий справочников **Доктор**. Это означает, что для справочника **Доктор. Гастроэнтерология и гепатология** выбраны побочные реакции ЛС на ЖКТ, **Доктор. Кардиология и ангиология** — на сердечно-сосудистую систему, **Доктор. Урология, нефрология, мужское здоровье** — на мочеполовую систему и т.д. Особым образом создаются приложения данной серии для **Доктор. Педиатрия** (указаны сведения об особенностях применения препаратов у детей разного возраста из всех полей описаний ЛС) и **Доктор. Акушерство и гинекология** (приводятся данные о возможности применения ЛС в период беременности), представляющие несомненный интерес для врачей различных специальностей.

Для справочника **Доктор. Кардиология и ангиология** 2013 г. (17-й выпуск) редколлегией РЛС® создана подборка ЛС, спектр НЛР которых включает удлинение интервала QT.

Уверены, что представленные в приложении сведения помогут врачам при постановке диагноза, молодым специалистам — в процессе формирования клинико-фармакологического мышления и, в конечном итоге, будут способствовать повышению эффективности и безопасности лечения пациентов.

Торговое название (фирма)	Удлинение интервала QT
Абактал® (Сандоз ЗАО)	Удлинение интервала QT.
Авелокс® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Часто – удлинение интервала QT у больных с сопутствующей гипокалиемией; нечасто – удлинение интервала QT.
Амоксициллин Сандоз® (Сандоз ЗАО)	Очень редко – удлинение интервала QT.
Арифон® ретард (Servier)	Неуточненной частоты – увеличение QT интервала на ЭКГ.
Велаксин® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Очень редко – удлинение интервала QT.
Велафакс® (Teva)	Очень редко – удлинение интервала QT.

Торговое название (фирма)	Удлинение интервала QT
Велафакс® МВ (Teva)	Очень редко – удлинение интервала QT.
Дифлюкан® (Pfizer H.C.P. Corporation)	*В клинических и постмаркетинговых исследованиях:* наиболее часто – увеличение интервала QT на ЭКГ.
Заласта® (KRKA)	Очень редко – увеличение интервала QT_c на ЭКГ.
Кетилепт® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Как и другие антипсихотические средства, кветиапин может вызвать удлинение интервала QT_c, но в клинических испытаниях этот эффект не был постоянным.
Клацид® (Abbott Laboratories)	При лечении кларитромицином, как и другими макролидами, в редких случаях отмечали удлинение интервала QT.
Клацид® СР (Abbott Laboratories)	Редко – желудочковая тахикардия, в т.ч. типа «пируэт», трепетание и мерцание желудочков, увеличение интервала QT на ЭКГ.
Ксеплион (Janssen Pharmaceutical Companies by Johnson & Johnson)	Нечасто – увеличение интервала QT на ЭКГ.
Лаквель (Teva)	Кветиапин, как и другие антипсихотические препараты, может вызвать удлинение интервала QT, но в клинических исследованиях не было выявлено взаимосвязи между приемом кветиапина и постоянным удлинением интервала QT.
Леволет® Р (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	В отдельных случаях – удлинение интервала QT.
Лирика® (Pfizer H.C.P. Corporation)	*Эффекты, отмеченные при постмаркетинговом наблюдении (частота неизвестна):* удлинение интервала QT.
Нексавар® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Редко – удлинение интервала QT.
Нивалин® (Sopharma AD)	Удлинение QT-интервала.
Нолипрел® А Нолипрел® А Би-форте Нолипрел® А форте (Servier)	Неуточненной частоты – увеличение QT интервала на ЭКГ.
Оксис® Турбухалер® (АстраЗенека Фармасьютикалз ООО)	Описаны единичные случаи развития, в т.ч. удлинение интервала QT_c.
Онбрез® Бризхалер® (Novartis Pharma)	*У пациентов с ХОБЛ при ингаляции в рекомендованных дозах препарат не оказывает клинически значимого системного бета$_2$-адреномиметического действия:* частота развития значимого удлинения интервала QT_c (>450 мс для мужчин и >470 мс для женщин) была сходной с таковой при приеме плацебо.
Реатаз® (Bristol-Myers Squibb)	Постмаркетинговые данные (частота не установлена) – удлинение интервала QT_c.
Ревлимид (Celgene International Sarl)	Нечасто – удлинение интервала QT на ЭКГ.
Рисперидон Органика (Органика)	Очень редко – удлинение интервала QT на ЭКГ.
Спрайсел® (Bristol-Myers Squibb)	Нечасто – удлинение интервала QT на ЭКГ.
Сумамед® Сумамед® форте(Teva)	Очень редко – увеличение интервала QT.
Таваник® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	*Данные из клинических исследований и постмаркетингового применения препарата:* неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – удлинение интервала QT.

Торговое название (фирма)	Удлинение интервала QT
Форадил Комби (Novartis Pharma)	Удлинение интервала QT на ЭКГ.
Фромилид® Уно (KRKA)	При лечении кларитромицином, как и при использовании других макролидов, крайне редко наблюдалось удлинение интервала QT.
ЭГОЛАНЗА (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Очень редко – увеличение интервала QT_c на ЭКГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибактериальная терапия/ Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- М.: Фармединфо, 2000.- 190 с.
2. Антимикробные и противогрибковые лекарственные средства/ Под ред. проф. Ю.В. Немытина.- М.: Ремедиум, 2002.- 328 с.
3. Астахова А.В., Лепахин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. - М.: Когито-Центр, 2004. - 200 с.
4. Базисная и клиническая фармакология: в 2 т./ Под ред. Б.Г. Катцунга; пер. с англ. под ред. Э.Э. Звартау.- 2-е изд. - М.-СПб.: Бином-Невский диалект. - Т. 1 - 2007. - 648 с.; Т. 2. - 2008. - 784 с.
5. Беленков Ю.Н., Чазов Е.И. Первичная легочная гипертензия.- М., 1999.- 144 с.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности.- М., 2000.- 266 с.
7. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей.- 2-е изд., испр. и доп.- М.: Универсум Паблишинг, 1997.- 530 с.
8. Большая медицинская энциклопедия. - М.: АСТ: Астрель, 2007. - 736 с.
9. Большой медицинский энциклопедический словарь /Под ред. В.И. Бородулина. - Изд. 4-е, испр. и доп. - М.: РИПОЛ классик, 2007. - 960 с. - (Библиотека энциклопедических словарей).
10. Большой словарь медицинских терминов /Сост. Федотов В.Д. - М.: Центрполиграф, 2007. - 960 с.
11. Большой справочник лекарственных средств /Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепахина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 3344 с.
12. Большой толковый медицинский словарь (Oxford): в 2 т./ Под ред. проф. Г.Л. Билича; пер. с англ. - М.: Вече, АСТ, 1999. - Т. 1. - 592 с.; Т. 2. - 608 с.
13. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакология с рецептурой/ Под ред. В.М. Виноградова.- 4-е изд., испр.- СПб.: СпецЛит, 2006.- 864 с.
14. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии/ Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др.; под. ред. И.М. Перцева.- Харьков: Мегаполис, 2002.- 784 с.
15. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: в 2 т./ Под ред. Э.Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др.; пер. с англ. - М.: Практика, 2002.- Т. 1. - 1416 с.; Т. 2. - 1760 с.
16. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище.- М.: Триада-Х, 2006. - 264 с.
17. Государственная фармакопея Российской Федерации.- 12-е изд.- М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - Ч. 1. - 704 с.
18. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье: в 2 вып. - 11-е изд. - М.: Медицина.- Вып. 1. - 1987. - 328 с.; Вып. 2. - 1989.- 400 с.
19. Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения. ОСТ ГИСЛС №91500.05.0002. - 2001.
20. Государственный реестр зарегистрированных предельных отпускных цен на лекарственные средства.- Интернет-версия Госреестра цен, 2012 г.- www.grls.rosminzdrav.ru.
21. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т.- М.: Медицинский совет, 2009. - Т. 1, ч. 1- 648 с.; ч. 2 - 624 с.; Т. 2, ч. 1 - 568 с.; ч. 2 - 560 с.
22. Доказательная медицина: Ежегодный справочник/ Пер. с англ.- М.: Медиа Сфера, 2002.- 1440 с.
23. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.- М.: РГМУ, 1998.- 274 с.
24. Единый перечень товаров, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) на таможенной границе и таможенной территории таможенного союза. утвержден Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 (в ред. Решений КТС от 17.08.2010. № 341, от 20.09.2010. от 20.09.2010. № 383, от 14.10.2010. № 432).
25. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения.- СПб.: Питер, 2001.- 448 с. (Серия «Краткий справочник»).
26. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия»/ Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич.- М.: Литтерра, 2005.- 288 с.
27. Клиническая фармакология: учеб./ Под ред. В.Г. Кукеса.- 4-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1056 с.

28. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под общей редакцией А.Г. Гилмана, пер. с англ.- М.: Практика, 2006.- 1648 с.
29. Клинические рекомендации для практикующих врачей / Пер. с англ.; под ред. И.Н.Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.- 1248 с.
30. Клинические рекомендации. Кардиология/ Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 640 с.
31. Краткая медицинская энциклопедия: в 2 т./ Гл. ред. В.И. Покровский. - 3-е изд.- М.: Мед. энциклопедия, Крон-Пресс, 1994. - Т. 1. - 608 с.; Т. 2. - 544 с.
32. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 16-е изд., М.: Новая Волна, 2010. - 1216 с.
33. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), 10-й пересмотр: в 3 т.- Женева - М.: ВОЗ-Медицина, 1995. - Т. 1, ч. 1 - 698 с.; ч. 2 - 634 с.; Т. 2 - 182 с.; Т. 3 - 924 с.
34. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология.- СПб.: Фолиант, 2000.- 524 с.
35. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: Руководство для врачей.- СПб.: Фолиант, 2001.- 736 с.
36. Михайлов И.Б. Основы рациональной фармакотерапии.- СПб., 1999.- 474 с.
37. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей/ Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой.- М.: Бионика, 2002.- 356 с.
38. Патудин А.В., Мищенко В.С., Ильенко Л.И. Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии.- 5-е изд., испр. и доп.- М.: ВАЛАНГ, 2008.- 316 с.
39. Полный медицинский справочник/Пер. с англ. Е. Махияновой и И.Древаль. - М.: АСТ, Астрель, 2006. - 1104 с.
40. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (с изменениями от 6 февраля, 17 ноября 2004 г., 8 июля 2006 г., 4 июля 2007 г., 22 июня, 21, 31 декабря 2009 г., 21 апреля, 3, 30 июня, 29 июля, 30 октября, 27 ноября, 8 декабря 2010 г., 25 февраля, 11 марта, 7 июля, 6 октября 2011 г.).
41. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. №964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ».
42. Постановление Правительства РФ №865 от 29 октября 2010 г. «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».
43. Приказ Минздрава России от 1 августа 2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления».
44. Приказ Минздрава России от 13 августа 2012 г. № 82н «Об утверждении формы регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения».
45. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 сентября 2010 г. № 805н «Об утверждении минимального ассортимента лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями от 26 апреля 2011 г.).
46. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».
47. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10 ноября 2011 г. № 1340н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».
48. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26 февраля 2006 г. № 36 «О государственной регистрации биологически активных добавок к пище».
49. Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта: Рук. для практикующих врачей/ Л.И. Дворецкий, П.Р. Абакарова, Н.С. Алексеева, Е.К. Баранская и др.; Ред.-составитель

Л.И. Дворецкий.- М.: Литтерра, 2007.- 976 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 18).
50. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей/ Е.И. Чазов, Ю.Н.Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин и др.; под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. - М.: Литтерра, 2004. - 972 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 6).
51. Рациональная фармакотерапия неотложных состояний: Рук. для практикующих врачей/ Б.С. Брискин, А.Л. Верткин, Л.А. Алексанян, Л.А. Блатун и др.; под общ. ред. Б.С. Брискина, А.Л. Верткина.- М.: Литтерра, 2007.- 648 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 17).
52. Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию. - Интернет-версия реестра санитарно-эпидемиологических заключений Роспотребнадзора, 2012 г.- www.rospotrebnadzor.ru.
53. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ.- М.: Мир, 2000. - 592 с.
54. Российская энциклопедия биологически активных добавок к пище: Учебное пособие/ Под общ. ред. В.И. Петрова, А.А. Спасова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 1056 с.
55. Руководство по лабораторным методам диагностики.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 800 с.
56. Руководство по медицине. Диагностика и терапия: в 2 т. / Пер. с англ.; под ред. Р.Беркоу, Э.Флетчера.- М.: Мир, 1997. - Т. 1. - xxxiv + 1044 с.; Т. 2. - xiv + 872 с.
57. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств/ Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 768 с.
58. Справочник лекарственных средств с типовыми фармстатьями для отработки навыков и умений выбирать лекарственные средства для больных с различными заболеваниями/ Под ред. Р.У. Хабриева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 512 с.
59. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета. - М.: Ньюдиамед, 2009. - 480 с.
60. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я /Под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1328 с.
61. Терапевтический справочник Вашингтонского университета.- 2-е изд. - М.: Практика, 2000. - 880 с.
62. Федеральный закон №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями от 27 июля, 11 октября, 29 ноября 2010 г.).
63. Федеральный закон №271-ФЗ от 11 октября 2010 г. «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"».
64. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)/ Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова.- Вып. XIII.- М.: Эхо, 2012.- 980 с.
65. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище.- 3-е изд., перераб. и доп.- М.: Когелет, 2002. - 432 с.
66. Энциклопедический словарь медицинских терминов: в 3 т./ Гл. ред. Б.В. Петровский.- М.: Советская энциклопедия, 1982. - Т. 1. - 464 с.; Т. 2. - 448 с.; Т. 3. - 512 с.
67. Энциклопедический словарь медицинских терминов/ Гл. ред. В.И. Покровский.- 2-е изд.- М.: Медицина, 2001.- 960 с.
68. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации/ Г.Я. Шварц.- М.: Литтерра, 2008.- 576 с.
69. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов /Под ред. Е.Г.Лобановой, Г.Л. Вышковского. - М.: Либрофарм, 2012. - 1032 с.
70. Южаков С.Д. Лекарственные средства. Полный словарь-справочник. - М.: Эксмо, 2010.- 672 с.
71. ATC Index with DDDs /WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2005.- 128 p.
72. Beers M.H., Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.- 17th ed.- Merck Desearch Laboratories, 1999.- 2832 p.
73. Cotran R.S., Kumar V., Collins T.R. Pathologic Basis of Disease.- 6th ed.- Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo: W.B. Saunders Company, 1999.- 1424 p.
74. Coustan D.R., Mochizuki. Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.- 3rd ed.- Philadelphia; New York: Lappincott-Raven publishers, 1998.- 510 p.
75. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances.- Geneve: World Health Organization, 1996.- №9. - 890 p.

76. PDR Medical Dictionary.- 2nd ed.- Medical Economics Company, 2000.- 2098 p.
77. PDR Generics.- 3rd ed.- Medical Economics Data, 1997. - 3214 p.
78. PDR for Herbal Medicines.- 2nd ed.- Thomson PDR, 2000.- 862 p.
79. Physicians Desk Reference.- 66th ed.- Thomson PDR.- 20012.- 3152 p.
80. Physicians Desk Reference. Companion Guide.- Medical Economics Company, 2002.- 1736 p.
81. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. Pharmacology.- 4th ed.- Edinburgh; London; New York; Philadelphia; Sydney; Toronto: Churchill Livingston, 1999.- 830 p.
82. Red Book 2002 Drug Topics.- Thomson Medical Economics, 2002.- 840 p.
83. Rote Liste 2012. - Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main.- 2012. - 2224 p.
84. Side Effects of Drugs Annual/ Ed. by J.K. Aronson. - Elsevier.- 2012. - 1104 p.
85. Stockley's Drug Interactions/ Ed. by Karen Baxter.- 9th ed.- London - Chicago, Pharmaceutical Press, 2010.- 1798 p.
86. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.- 13th ed.- Merck and Co., Inc., USA, 2001. - 2590 p.
87. The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение/ гл. ред. Марк Х. Бирс; пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. - 2-е изд. - М.: Литтерра, 2011. - 3744 с.
88. USP Dispensing Iinformation. V. 1.- 23rd ed.- Micromedex, Inc., USA, 2003.- 3052 p.

Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор
Справочное издание для врачей
Выпуск 17
Доктор. Кардиология и ангиология

Подписано в печать 22.05.2013.
Выход в свет 25.06.2013
Формат 70x100/32. 24 печ.л.
Тираж 7 000 экз. Заказ №
Свободная цена.
Адрес издателя: 127083, Москва, ул. В. Масловка, д. 28, корп. 2, пом. 2, к. 12,
Адрес редакции: 123007, Москва, 5-я Магистральная ул., д. 12, а/я 28,
тел. (495) 258-97-03
факс (495) 258-97-07
e-mail: sale@rlsnet.ru
Отпечатано: ООО «ДжейДезигн»
428019, г. Чебоксары, пр. Мира, д. 10;
тел.: (8352) 56-44-84; факс: 28-90-71